

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 11 2013

Симпозиум



ГИНЕКОЛОГИЯ

- Репродуктивные технологии
- Папилломавирусная инфекция
- Фотосенсибилизированная фотомодификация
- Преждевременные роды
- Мастопатии

Коллоквиум



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Преждевременное половое развитие
- Лечение аналогами люлиберина
- Подростки с гипоспадией
- Гестагены при хирургической менопаузе

Страничка педиатра

- Терапия острого обструктивного синдрома у детей с ОРЗ

Актуальная тема

- Атопический дерматит • Применение антацидов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни • Инфузионная терапия • Эндотелий микрососудов и возможности медикаментозной коррекции нарушений его функции • Коморбидность при ХОБЛ

Паллиативная медицина

- Помощь уходящему

Клинические исследования

- Роль альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической полинейропатии

ISSN 1560-5175



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



**Когда стенокардия
ограничивает
ваших пациентов¹**

**Двигайтесь
вперед
с**



Новый антиангинальный препарат

- снижает частоту приступов стенокардии^{2,3}
- увеличивает толерантность к физической нагрузке²
- не влияет на гемодинамику⁴

Краткая инструкция по применению препарата Ранекса® (ранолазин)

Ранолазин - антиангинальное средство, ингибитор позднего тока ионов натрия. Показания к применению: стабильная стенокардия. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (только для 1000 мг); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по классификации Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса Ia (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид), кроме амиодарона; соталолом; дети до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза при необходимости может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. Побочное действие: наиболее часто встречающимися побочными эффектами при применении препарата Ранекса® являются головокружение, головная боль, запор и тошнота, в большинстве случаев характеризующиеся легкой или средней степенью выраженности.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»

123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,

БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>.

Отпускается по рецепту.

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (от 23.01.2013)

1. Brorsson B, et al. Heart. 2002 Feb;87(2):140-5.

2. Chaitman BR, et al. JAMA 2004;291:309-16.

3. Stone P, et al. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):566-75.

4. Chaitman BR, et al. J Am Coll Cardiol 2004;43:1375-82.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Новые сервисы для врачей

БЫСТРО и УДОБНО

Вы можете выбрать более удобные условия подписки на портале www.lvrach.ru:



версии журнала

- печатная версия;
- PDF версия;



- приложение для iOS;
- приложение для Android.



www.lvrach.ru/subscribe/



способ оплаты

- квитанция;
- электронные платежи (банковскими картами, электронными деньгами, бонусами*);

- счет (для корпоративных клиентов).

*При оплате подписки картой Сбербанк - 5% СПАСИБО от «Открытых систем» и еще 0,5% СПАСИБО от Сбербанка



способ доставки

- почтовая;
- курьерская;
- электронная;

- для стран СНГ;
- корпоративная;
- скретч-карта.

Реклама 16+

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

ВНИМАНИЕ!

Подпишитесь на 2014 год
по ценам 2013 года*.

*Чтобы принять участие в данной программе
оплатите квитанцию до 25 января
или подпишитесь на сайте:
www.osp.ru/subscribe/discount/mWQWOH/



Теперь 12 номеров в год.

«Лечащий Врач» заморозил цены

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 ЛВ 11

(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1320 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 _____

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 ЛВ 11

(наименование платежа)

Форма № ПД-4

Квитанция

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1320 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 _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 25 января 2014 г.

16+

Реклама

Medical Journal Лечащий Врач

№11 декабрь 2013

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

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

© 2013 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

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. 406,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 1525

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

**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications
Открыты для вас. 20 лет

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина

Дорогие коллеги!

Время летит быстро, еще один год остался позади. Что ждет нас в наступающем году?

2014 год — год Лошади. Как писал В.В. Маяковский, «все мы немножко лошади», поэтому этот год — наш, и пусть он принесет нам много радостных событий!

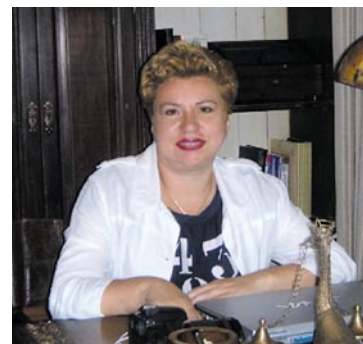
С Новым Годом!

С новым счастьем!

С уважением,

главный редактор и руководитель
проекта «Лечащий Врач»

Ирина Брониславовна Ахметова



Реклама 16+

Редакционный совет / Editorial board

- А. А. Баранов/ A. A. Baranov**, 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/ N. I. Briko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- А. Л. Верткин/ A. L. Vertkin**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва
- В. Л. Голубев/ V. L. Golubev**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов/ I. N. Denisov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь/ I. Ya. Kon'**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина/ N. A. Korovina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин/ V. N. Kuzmin**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova**, 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/ E. L. Nasonov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева/ G. I. Nechaeva**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова/ V. A. Peterkova**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг/ G. E. Roitberg**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина/ G. A. Samsygina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова/ V. I. Skvortsova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник/ V. P. Smetnik**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков/ G. I. Storozhakov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin**, д. м. н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

- М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov** (Москва)
- Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva** (Саратов)
- З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov** (Махачкала)
- С. В. Бельмер/ S. V. Belmer** (Москва)
- Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov** (Москва)
- Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova** (Саратов)
- Г. В. Волгина/ G. V. Volgina** (Москва)
- Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova** (Москва)
- Н. А. Геппе/ N. A. Geppe** (Москва)
- Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova** (Москва)
- С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin** (Москва)
- Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina** (Москва)
- С. Ю. Калинин/ S. Yu. Kalinchenko** (Москва)
- Е. Н. Климова/ E. N. Klimova** (Москва)
- Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova** (Новосибирск)
- Я. И. Левин/ Ya. I. Levin** (Москва)
- М. А. Ливзан/ M. A. Livzan** (Омск)
- Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk** (Москва)
- Д. Ш. Мачарадзе/ D. Sh. Macharadze** (Москва)
- С. Н. Мехтеев/ S. N. Mekhteev** (С.-Петербург)
- Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina** (Москва)
- Ч. Н. Мустафин/ Ch. N. Mustafin** (Москва)
- А. М. Мкртумян/ A. M. Mkrtumyan** (Москва)
- С. В. Недогода/ S. V. Nedogoda** (Волгоград)
- Г. А. Новик/ G. A. Novik** (С.-Петербург)
- В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina** (Москва)
- Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova** (Москва)
- А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov** (Москва)
- А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov** (Москва)
- В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov** (Москва)
- Ю. Л. Солдатский/ Yu. L. Soldatsky** (Москва)
- Т. В. Сологуб/ T. V. Sologub** (С.-Петербург)
- Г. Д. Тарасова/ G. D. Tarasova** (Москва)
- Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina** (Москва)
- Н. В. Торопцова/ N. V. Toroptsova** (Москва)
- Е. Г. Филатова/ E. G. Filatova** (Москва)
- Н. В. Чичасова/ N. V. Chichasova** (Москва)
- М. Н. Шаров/ M. N. Sharov** (Москва)
- В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo** (Москва)
- А. М. Шилов/ A. M. Shilov** (Москва)
- Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik** (Москва)
- П. Л. Щербakov/ P. L. Scherbakov** (Москва)
- Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina** (Москва)
- П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev** (Москва)

Лечащий Врач

Medical Journal

Нам 15 лет

Декабрь 2013, № 11

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

4 НОВОСТИ

СИМПОЗИУМ/ГИНЕКОЛОГИЯ

- 10 Новые возможности диагностики внутриматочной патологии в программах вспомогательных репродуктивных технологий**
Е. Б. Рудакова, П. В. Давыдов, В. В. Давыдов
Резюме. Статья посвящена возможностям улучшения результатов лечения пациенток с бесплодием на фоне внутриматочной патологии методами ЭКО путем совершенствования алгоритма диагностических мероприятий. Предложен новый алгоритм диагностики, который позволяет получить информацию, сопоставимую по диагностической точности с комплексом инвазивных процедур, обычно применяемых для диагностики основных причин женского бесплодия, вызванных внутриматочной патологией, но и меньшую по стоимости.
- 15 Папилломавирусная инфекция: распространенность, диагностика и лечение (обзор литературы)**
Н. М. Назарова, В. Н. Прилепская, Л. А. Суламанидзе, Г. М. Мзарелуа, Н. В. Бестаева
Резюме. В представленном обзоре представлены данные исследований распространенности различных типов ВПЧ по Азиатским и Европейским регионам и их взаимосвязь с развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) и рака шейки матки (РШМ). Проанализированы результаты исследований о малоизученных высокоонкогенных типах вируса папилломы человека (ВПЧ) 52 и 58 и их роли в развитии неопластических процессов шейки матки. Рассмотрены вопросы опасности длительной персистенции ВПЧ и поиска более специфических маркеров, прогнозирующих риски развития неопластической трансформации.
- 20 Фотосенсибилизированная фотомодификация крови — новый метод предгравидарной подготовки при привычном невынашивании беременности, ассоциированном с герпесвирусной инфекцией**
А. З. Хашукова, О. А. Свитич, Э. А. Маркова, С. А. Хлынова, М. Р. Нариманова, М. В. Бурденко
Резюме. В настоящее время большую актуальность приобретает проблема рецидивирующей герпесвирусной инфекции при привычном невынашивании беременности. Доказана этиологическая роль герпесвирусной инфекции: вируса простого герпеса 2 типа и цитомегаловируса в патологии и привычном невынашивании беременности. Актуален поиск новых методов лечения герпесвирусной инфекции. Показано, что фотодинамическая терапия инактивирует оболочечные вирусы. В литературе нет данных о воздействии фотодинамической терапии на иммунную систему. На фоне герпесвирусной инфекции вырабатывается ряд цитокинов. Проведена оценка цитокинового профиля в сыворотке крови при фотосенсибилизированной фотомодификации крови у пациенток с герпесвирусной инфекцией и с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Определение экспрессии гена ФНО- α и цитокинового профиля позволяет отслеживать эффективность фотосенсибилизированной фотомодификации крови и доказывает целесообразность ее применения.
- 26 Значение полиморфизма и экспрессии генов цитокинов в прогнозировании риска преждевременных родов**
В. Н. Кузьмин, Г. А. Мурриева
Резюме. В статье приведены литературные данные последних лет о роли повышенной продукции и полиморфизме генов цитокинов в риске развития преждевременных родов инфекционного генеза. Изучение данного вопроса является перспективным и актуальным, что обусловлено выявлением новых, более узких, групп риска, а также новым подходом к выбору оптимальной терапии и профилактики данной патологии.
- 30 Патогенетическая терапия мастопатий**
О. В. Чечулина
Резюме. В статье представлены данные литературы и точка зрения авторов по важной медико-социальной проблеме — болезням молочных желез, занимающим ведущее место в заболеваемости женщин. Эти болезни край-

4 NEWS

SYMPOSIUM/GYNECOLOGY

- 10 New possibilities of intrauterine pathology diagnostics in programs of supporting reproductive technologies**
E. B. Rudakova, P. V. Davydov, V. V. Davydov
Abstract. The article covers improvement possibilities of treatment of patients with sterility against the background of intrauterine pathology by of improvement of diagnostic procedure prior to extracorporal fertilization. New diagnostic procedure algorithm is presented that allows receiving information comparable in diagnostic accuracy with the complex of invasive procedures usually applied to diagnose the causes of female sterility due to intrauterine pathology but cheaper.
- 15 Human papillomavirus infection: prevalence, diagnosis and treatment (review)**
N. M. Nazarova, V. N. Prilepskaya, L. A. Sulamanidze, G. M. Mzarelua, N. V. Bestaeva
Abstract. In the present review analyzed data from studies of the prevalence of different types of HPV on the Asian and European regions and their relationship with the development of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer (CC). There were analyzed the results of research on little-known high-risk human papillomavirus (HPV) types of HPV 52 and 58 and their role in the development of neoplastic processes of the cervix. There are considered the questions of risk of a long-term persistence HPV and search more specific markers that predict the risks of neoplastic transformation.
- 20 Photosensitized blood photomodification as a new method of pre-gravid preparation in habitual noncarrying of pregnancy associated with herpes viral infection**
A. Z. Khashukoeva, O. A. Svitich, E. A. Markova, S. A. Khlynova, M. R. Narimanova, M. V. Burdenko
Abstract. The problem of recur herpes viral infection in habitual noncarrying of pregnancy became the problem of current importance. Etiological role of herpes viral infection: herpes simplex virus of 2 type and cytomegalovirus in pathology and habitual noncarrying of pregnancy has been proved. The search for new methods of herpes viral infection treatment is important. It was shown that photodynamic therapy inactivate membrane viruses. There are no data in literature on the effect of photodynamic therapy on immune system. Against the background of herpes viral infection some cytokines are produced. Cytokine profile in blood serum of photosensitized blood photomodification of patients with herpes viral infection and habitual noncarrying of pregnancy in past history has been evaluated. Evaluation of gene TNF alpha expression and cytokine profile allow monitoring effectiveness of photosensitized blood photomodification and proves the reasonability of its application.
- 26 The Importance of polymorphism and gene expression of cytokines in predicting the risk of preterm birth**
V. N. Kuzmin, G. A. Murrieva
Abstract. The article presents the published data of recent years about the role of increased production and cytokine gene polymorphisms in the risk of preterm birth infectious origin. The study of this issue is a promising and relevant, due to the identification of new, more specific, at-risk groups, as well as a new approach to the selection of optimal treatment and prevention of this disease.
- 30 Pathogenetic therapy of mastopathies**
O. V. Chechulina
Abstract. The article reviews the literature and present the author's opinion on important medical and social problem — diseases of mammary glands that are the major type of women illness. These diseases are manifold and do not only hamper

не многообразны, они не только нарушают трудоспособность женщин, но нередко отражаются на ее репродуктивной функции. В статье подробно раскрыты варианты эффективной патогенетической терапии мастопатий, приведены результаты клинических испытаний. В завершении даны рекомендации по применению единого гинекологического-маммологического скрининга, как основы профилактики, диагностики и лечению заболеваний молочных желез.

34 ПОД СТЕКЛО

КОЛЛОКВИУМ/ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

36 Преждевременное половое развитие: причины, диагностика, лечение В. В. Смирнов, А. А. Накула

Резюме. Преждевременное половое развитие является частым нарушением полового созревания у детей и по своей этиологии и патогенезу является гетерогенным заболеванием. В статье обобщены современные данные о причинах нарушения становления гипоталамо-гипофизарно-гонадных взаимоотношений, вызывающих преждевременное половое развитие. Приведена классификация диагностика и лечения этой патологии.

40 Отдаленные результаты лечения гонадотропинзависимого преждевременного полового развития аналогами люлиберина Е. Б. Башнина, Т. Е. Коротко

Резюме. 11-летние клинические наблюдения по эффективности и отсроченным эффектам лечения гонадотропинзависимого преждевременного полового развития трипторелином показали, что подавление активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы сопровождается снижением скорости роста, полового развития и прогрессирования костного возраста. Это приводит к увеличению конечного роста до 10 см по сравнению с не получавшими лечение пациентами. Торможение функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы происходит только в период лечения, после отмены препарата система активируется полностью через 12 месяцев, а менструальный цикл у девочек восстанавливается через 6–24 месяца.

43 Подrostки с гипоспазией: качество жизни

Н. В. Болотова, О. Л. Коновалова, С. М. Шарков, О. В. Компаниец, Н. Ю. Райгородская
Резюме. Проведен анализ качества жизни 30 мальчиков 13–15 лет с гипоспазией в период пубертата: 6 подростков с мошоночной формой гипоспадии (1 группа), 24 со стволовой (2 группа). Контрольную группу составили относительно — здоровые мальчики 13–15 лет. Алгоритм обследования включал изучение анамнеза, оценку физического и полового развития, гормональное обследование, исследование показателя качества жизни при помощи опросника Pediatric Quality of Life Inventory — PedsQL™ 4.0. Выявлены более поздние сроки наступления пубертата, среднее физическое развитие; 20% подростков имели микропенис, 40% детей имели многоэтапные операции/послеоперационные осложнения. Качество жизни пациентов снижено за счет эмоционального и физического функционирования, показатели социально – ролевого функционирования средние. Разницы в оценке качества жизни у мальчиков с мошоночной и стволовой гипоспазией не выявлено.

46 Роль гестагенов в заместительной гормональной терапии. Нужны ли гестагены при хирургической менопаузе? С. С. Апетов, С. Ю. Калинин, Л. О. Ворслов

Резюме. В статье представлены данные литературы и точка зрения авторов по важной медико-социальной проблеме — болезням молочных желез, занимающим ведущее место в заболеваемости женщин. Эти болезни крайне многообразны, они не только нарушают трудоспособность женщин, но нередко отражаются на ее репродуктивной функции. В статье подробно раскрыты варианты эффективной патогенетической терапии мастопатий, приведены результаты клинических испытаний. В завершении даны рекомендации по применению единого гинекологического-маммологического скрининга, как основы профилактики, диагностики и лечению заболеваний молочных желез.

СТРАНИЧКА ПЕДИАТРА

50 Терапия острого обструктивного синдрома у детей с острыми респираторными заболеваниями

С. В. Зайцева, С. Ю. Снитко, О. В. Зайцева, Э. Э. Локшина
Резюме. Современная терапия острого обструктивного синдрома дыхательных путей (ОСОДП) у детей включает, наряду с бронхолитическими препаратами, противовоспалительную терапию. В качестве противовоспалительных препаратов выбора при ОСОДП у детей являются глюкокортикостероиды. Эффективность лечения определяется как правильный выбор препаратов, так и оптимальный способ их доставки в дыхательные пути. В последние годы в клиническую практику внедрены высокоактивные, патогенетически обоснованные, эффективные и безопасные препараты, используя которые, можно быстро купировать острую обструкцию верхних и нижних дыхательных путей, а также в значительной степени контролировать течение бронхиальной астмы и поддерживать качество жизни больных на достаточно высоком уровне.

work ability of women but affect their reproductive functions. The article provides the details of the variants of effective pathogenetic therapy of mastopathies and results of clinical trials. It also gives recommendations to application of unified gynaecological and mammalogy screening as the base of prophylaxis, diagnostics and treatment of mammary glands diseases.

34 UNDER THE GLASS

COLLOQUIUM / ENDOCRINOLOGY

36 Precocious sexual development: causes, diagnosis, treatment V. V. Smirnov, A. A. Nakula

Abstract. Precocious sexual development is the frequent violation of puberty in children and in their etiology and pathogenesis is a heterogeneous disease. The article summarizes the current data on the causes of violations of formation of the hypothalamic-pituitary-gonadal relationships cause premature sexual development. A classification of diagnosis and treatment of this pathology.

40 Long-term effects of luteinizing hormone-releasing hormone analogues treatment in patients with gonadotrophin-dependent precocious puberty E. B. Bashnina, T. E. Korytko

Abstract. 11-year clinical observations on the effectiveness and long-term effects of triptorelin treatment in patients with gonadotrophin-dependent precocious puberty have shown that inhibition of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis is accompanied by a decrease in the rates of growth, sexual development and bone age progression. This leads to an increase in the final height up to 10 cm in comparison to untreated patients. Inhibition of the functional activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis occurs only during treatment. After the drug discontinuation the axis is fully activated after 12 months, and the menstrual cycle in girls is restored after 6–24 months.

43 Adolescents with a hypospadias: quality of life

N. V. Bolotova, O. L. Konovalova, S. M. Sharkov, O. V. Kompaniets, N. Yu. Raigorodskaya
Abstract. The analysis of the quality of life in 30 boys 13–15 years with hypospadias during puberty: 6 adolescents with scrotal form of hypospadias (group 1), 24 adolescents with a penile form hypospadias (2 group). The control group consisted of relatively healthy boys 13–15 years. The algorithm of the examination consisted of anamnesis analysis, assessment of physical and sexual development, hormonal examination, and quality of life index investigation using the questionnaire Pediatric Quality of Life Inventory — PedsQL™ of 4.0. Delayed onsets of puberty, the average physical development were identified; 20% of adolescents had micropenis, 40% of males had a multistep operation/postoperative complications. Quality of life of patients reduced through the emotional and physical functioning. Indicators of social and role functioning had average value. Difference in the value of the quality of life in boys with scrotal and penile hypospadias not revealed.

46 Pathogenetic therapy of mastopathies

S. S. Apetov, S. Yu. Kalinichenko, L. O. Vorslov
Abstract. The article reviews the literature and present the author's opinion on important medical and social problem — diseases of mammary glands that are the major type of women illness. These diseases are manifold and do not only hamper work ability of women but affect their reproductive functions. The article provides the details of the variants of effective pathogenetic therapy of mastopathies and results of clinical trials. It also gives recommendations to application of unified gynaecological and mammalogy screening as the base of prophylaxis, diagnostics and treatment of mammary glands diseases.

PAEDIATRICIAN'S PAGE

50 Therapy of acute obstructive syndrome of children with acute respiratory diseases

S. V. Zaitseva, S. Yu. Snitko, O. V. Zaitseva, E. E. Lokshina
Abstract. Today therapy of acute obstructive syndrome of respiratory tract (AOSRT) of children includes antiphlogistic therapy together with bronchial spasmolytic drugs. Glucocorticosteroids are preparations of choice in treatment of AOSRT of children. Effectiveness of treatment defines both correct choice of preparations and optimal means of their release in respiratory tract. In recent years high-active pathogenetically justified effective and safe preparations have been introduced into clinical practice. They allow promptly reserve acute obstruction of upper and lower air passages and substantially control clinical course of disease and support relatively high quality of life.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

56 Иммунопатогенез atopического дерматита как основа для системной и топической терапии

Н. В. Кунгуров, Ю. В. Кениксфест, М. М. Кохан, Н. К. Левчик, О. А. Бельх, Е. И. Стукова
Резюме. В статье представлены краткие сведения о современном взгляде на atopический дерматит как на воспалительное иммуно-ассоциированное заболевание. На основании данных литературы и обобщения клинического опыта, даны рекомендации по дифференцированному назначению средств иммунодепрессивного действия на топическом и системном уровнях. Приведенные в статье алгоритмы проведения терапии больных atopическим дерматитом учитывают клиническую форму заболевания, степень активности процесса, возраст пациента. Практические рекомендации воспроизводимы в рутинной клинической практике врачей дерматологов.

63 Применение антацидов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
Е. Ю. Еремина, С. И. Зверева

Резюме. В статье представлены данные первого российского многоцентрового исследования МЭГРЕ по г. Саранску, посвященного изучению эпидемиологии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Приведены данные о способах купирования пациентами симптомов данного заболевания. Продемонстрирована роль и место антацидов в лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

68 Использовать или не использовать препараты гидроксипрохлорида в современных программах инфузионной терапии?

Е. Ю. Халикова

Резюме. Представлен сравнительный обзор применяемых растворов ГЭК, а также последних рандомизированных исследований по применению этих препаратов. При различных состояниях венозная эффективность ГЭК может быть разной. ГЭК должны использоваться в течение кратчайшего периода времени и под тщательным контролем параметров гемодинамики, мониторинг параметров гемостаза при использовании ГЭК обязательно.

77 Эндотелий микрососудов и возможности медикаментозной коррекции нарушений его функции

А. А. Федорович

Резюме. В статье представлены возможности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия, обладающего прямым эндотелиопротекторным действием на уровне микроциркуляторного русла. Проведенные эксперименты позволяют расширить наши представления о механизмах метаболического эффекта этого препарата.

85 Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта (часть 2)

А. Л. Верткин, А. С. Скотников, О. М. Губжикова

Резюме. В данной статье авторы рассматривают хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) с позиций коморбидности, т.е. в тесной связи с другими часто встречающимися социальными заболеваниями современного коморбидного больного. В данной статье представлены известные и предполагаемые, подтвержденные и изучаемые общие механизмы патогенеза ХОБЛ и ряда соматических заболеваний. Проведен обзор большинства известных сегодня маркеров воспаления и установлены причинно-следственные связи повышения их концентраций с усугублением и дестабилизацией таких нозологических единиц и клинических состояний, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, мерцательная аритмия, инсульт, хроническая почечная недостаточность, злокачественные новообразования. Одним из способов коррекции системного воспаления при ХОБЛ, по мнению авторов, может стать систематическое применение нового лекарственного препарата, относящегося к высокоселективным ингибиторам фосфодиэстеразы 4 типа — рофлумиласта.

НОВОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

89 Тевакомб со счетчиком доз

ПАЛЛИАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

90 Помощь умирающему

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

92 Роль альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической полинейропатии
С. А. Ананьева

Резюме. Диабетическая нейропатия — одно из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета, возникающее у большинства пациентов через 10–20 лет заболевания. Одним из патогенетических средств лечения диабетической нейропатии являются препараты альфа-липоевой кислоты. В статье представлена оценка эффективности и переносимости нового препарата для использования в комплексной терапии нейропатических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом.

96 ALMA-MATER

TOPICAL THEME

56 Immunopathogenesis of Atopic Dermatitis as the basis for a systemic and topical therapy

N. V. Kungurov, Yu. V. Keniksfest, M. M. Kokhan, N. K. Levchik, O. A. Belykh, E. I. Stukova

Abstract. The article presents a brief modern view of atopic dermatitis as the inflammatory immune-associated disease. By relaying of scientific dates and prolonged clinical experience the recommendations for differentiated prescription of immunosuppressed remedies with actions on topical and systemic levels are represented. The Algorithms of the treatment of patients with atopic dermatitis take into account the clinical form of the disease, the degree of severity and the age of the patient. Recommendations are reproducible in routine clinical practice of dermatovenereologists.

63 Antacid Medications and Gastro Esophageal Reflux Diseases

E. Yu. Eremina, S. I. Zvereva

Abstract. The article provides the data on the first All-Russian Multicenter Survey for Saransk which studies the Gastro Esophageal Reflux Disease epidemiology. It also describes the way that the patients reduce their GERD symptoms in. The article shows the role of antacid medications in the Gastro Esophageal Reflux Disease treatment.

68 To use or not to use hydroxyethylstarch in modern infusion therapy programs?

E. Yu. Khalikova

Abstract. The aim of this work is the comparative review of the HESs, and also the review of the last randomized trials on application of these agents. At various conditions volumic efficiency of HESs can be different. HESs ought to be used during the shortest time period and under careful control of haemodynamic parameters, monitoring of hemostasis parameters when using HESs is obligatory.

77 Microvascular endothelium and the possibilities of drug-induced correction of microvascular dysfunction

A. A. Fedorovich

Abstract. The article covers the possibilities of drug-induced correction of dysfunction of endothelium that have direct endothelium protective effect on microcirculation rate level. The experiments broaden the knowledge of mechanisms of metabolic effect of this preparation.

85 Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of chronic systemic inflammation and clinical pharmacological niches of roflumilast

A. L. Vertkin, A. S. Skotnikov, O. M. Gubzhokova

Abstract. In this article the authors examine the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) from the standpoint of comorbidity — in close connection with other common diseases of modern social comorbid patient. This article presents the known and suspected, confirmed and studied basic mechanisms of the pathogenesis of COPD and a number of systemic diseases. Reviewed the most famous today inflammatory markers and a causal connection with the increase of their concentration and worsening destabilization of these disease entities and clinical conditions such as coronary heart disease, hypertension, diabetes, obesity, atrial fibrillation, stroke, osteoporosis and malignant neoplasm. One of the ways to correct the systemic inflammation in COPD, according to the authors, may be the systematic use of a new drug belonging to a highly selective inhibitor of phosphodiesterase type 4 — roflumilast.

PHARMACEUTICAL MARKET NEWS

89 Tevacomb with a dose counter

PALLIATIVE MEDICINE

90 Medical help to the goner

CLINICAL TRIALS

92 The role of alpha lipoic acid in treatment of diabetic polyneuritis
S. A. Ananieva

Abstract. Diabetic neuritis is one of the most widely spread complication of pancreatic diabetes that most of the patients have after 10–20 years of disease. One of pathogenetic remedies of diabetic neuritis are alpha lipoic acid preparations. Evaluation of effectiveness and tolerance of the new preparation for use in complex therapy of neuritis injuries of lower extremities of diabetic patients are presented in the article.

96 ALMA-MATER

Новые американские рекомендации по контролю уровня холестерина крови

Выход нового руководства Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology, ACC) и Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association, АНА) по контролю уровня холестерина с целью снижения сердечно-сосудистого риска у взрослых, которое рекомендует применение статинов у пациентов, относящихся к четырем группам риска развития инфаркта миокарда, инсульта или иных значимых сердечно-сосудистых событий. Эти рекомендации подготовлены совместными усилиями ACC и АНА.

Применение умеренно- или высокоинтенсивной терапии статинами рекомендуется у пациентов следующих категорий:

- пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- пациенты с уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) 190 мг/дл и выше;
- пациенты в возрасте от 45 до 70 лет, страдающие сахарным диабетом 2-го типа;
- пациенты в возрасте от 45 до 70 лет, не страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом, с уровнями ЛПНП от 70 до 189 мг/дл и 10-летним сердечно-сосудистым риском 7,5% или выше.

Рекомендации позволяют определить пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от лечения статинами, и впервые устанавливают рекомендуемый режим терапии статинами для конкретных групп пациентов.

Россияне стали более активно пользоваться услугами платной медицины

В настоящее время российский рынок платных медицинских услуг переживает активный рост, что влечет за собой увеличение количества частных клиник, развитие различных направлений медицины, расширение ассортимента услуг. Исследовательский холдинг РОМИР приводит следующие цифры: около 80% жителей российских городов предпочитают платить за прием врача из собственного кармана, в прошлом году этот показатель составлял 67%.

Основываясь на данных, полученных в ходе анализа запросов посетителей, становится очевидно, что обслуживание в частных клиниках выбирают наиболее активные клиенты этого рынка — женщины и респонденты в возрасте до 35 лет.

Средняя сумма, которую москвичи тратят на платный прием врача-специалиста, составляет 1500 рублей. Кроме того, порталом были определены специалисты, к которым горожане обращаются чаще всего. У мужчин в пятерку наиболее часто посещаемых платных врачей попали стоматолог, терапевт, окулист, хирург и кардиолог, у женщин же, помимо первых трех специалистов, — гинеколог и косметолог. Таким образом, вырисовывается картина самых распространенных заболеваний, которыми страдают жители столицы.

Антимикробная резистентность: серьезная угроза для современного общества

18 ноября отмечался Европейский день знаний об антибиотиках, призванный еще раз напомнить как работникам сферы здравоохранения, так и широкой общественности о проблеме роста устойчивости к антибиотикам. Накануне этого события ведущие международные и российские эксперты обсудили проблему антибиотикорезистентности на круглом столе «Доантибиотическая эра. Миф или реальное будущее?». Эксперты пришли к выводу, что в ближайшие годы стремительный рост устойчивости к антибиотикам может стать реальной

угрозой, имеющей не только серьезные медицинские, но и социально-экономические последствия.

По данным ВОЗ, на сегодняшний день инфекционными заболеваниями страдает порядка одного миллиарда человек в мире. Возможности диагностики, профилактики и лечения инфекций сегодня находятся на высоком уровне. Однако, несмотря на достижения медицины в этой сфере, инфекционные заболевания остаются одной из ведущих причин смертности во всем мире. Так, по причине госпитальных инфекций в США ежегодно умирает как минимум 90 тысяч человек, а в Европе эта цифра достигает 25 тысяч.

Рецепты здорового сердца

В ходе реализации программы «Пuls жизни» выяснилось: россияне склонны переоценивать состояние своего здоровья. 9 из 10 россиян уверены, что состояние их сердечно-сосудистой системы в норме, и только 10% считают, что оно неудовлетворительно. При этом россияне знают, что основной причиной смертности в нашей стране являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), однако далеко не все наши соотечественники предпринимают меры для снижения сердечно-сосудистого риска, продолжая курить, злоупотреблять спиртными напитками, вести малоподвижный образ жизни, несбалансированно питаться.

Аркадий Львович Верткин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премий Совета Министров СССР и Мэрии Москвы, президент Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи: «Сегодня болезни сердца у людей старше 30–40 лет практически никого не удивляют, считаются в порядке вещей. А ведь при рождении большинство из нас получает великолепный дар — здоровое сердце с чистыми сосудами, которое может биться неограниченно долго. И именно наши дурные привычки чаще всего приводят к поломке этого сложного механизма. Неправда, что смерть от сердечного приступа является неожиданностью — к такому исходу человек готовится в течение многих лет, совершая медленное самоубийство! Чтобы иметь здоровое сердце и сосуды после 40 лет, необходимо позаботиться об этом заранее, а лечить заболевание после того, как оно уже возникло, все равно, что ковать оружие, когда началась война. Я желаю всем, чтобы ваше сердце билось невпопад не от болезни!»

Основными факторами развития ССЗ специалисты называют курение, злоупотребление алкоголем, низкую физическую активность и несбалансированное питание. Не секрет, что сегодня Россия постепенно догоняет страны-лидеры по количеству населения с диагнозом «избыточный вес» и «ожирение». Главной причиной этому стало изменение модели питания: все больше людей выбирают высококалорийные и жирные продукты, полуфабрикаты и фаст-фуд. Снижение потребления насыщенных и трансжирных кислот, холестерина и соли в продуктах питания, увеличение доли свежих фруктов, овощей, рыбы в рационе — очень простые, но также и очень действенные способы уменьшить риск развития ССЗ.

«Слово диета навеивает скуку на любого человека и подсознательно связано с неприятными ограничениями. Однако рациональное или здоровое питание может быть не просто полезным, но и вкусным! Непользуемой натуральной пищи не бывает, бывает ее бесполезное количество. Ограничьте потребление продуктов питания, произведенных промышленным путем, научитесь правильно и вкусно готовить, начните пить простую воду вместо газированных напитков — и вы сразу заметите позитивные изменения в своем здоровье и внешнем виде», — говорит диетолог Марианна Трифонова.



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ■ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости ■ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику ■ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ■ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ■ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ■ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ■ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ■ Repродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ■ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденных в результате ЭКО ■ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ■ Расстройства аутистического спектра: междисциплинарный подход к оказанию 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 (аритмии)	■ Инфекционные болезни	■ Педиатрия (гастроэнтерология)
■ Кардиология (актуальные вопросы)	■ Провизор	■ Педиатрия (догоспитальная помощь)
■ Гастроэнтерология	■ Клиническая фармакология	■ Педиатрия (кардиология)
■ Внутренние болезни	■ Психиатрия	■ Педиатрия (антибактериальная терапия)
■ Дерматовенерология		■ Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

■ Кардиология ■ Внутренние болезни ■ Клиническая фармакология ■ Гастроэнтерология

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» (XV выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 13	27. 12. 13
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	01. 09. 13	16. 12. 13
Конкурсные работы	01. 09. 13	19. 01. 14
Регистрационные карты	01. 09. 13	01. 04. 14
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 13	07. 03. 14

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)
trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

Реклама

Новые возможности диагностики внутриматочной патологии

в программах вспомогательных репродуктивных технологий

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

П. В. Давыдов**, 1

В. В. Давыдов***

* ГУЗ МОПЦ, Балашиха

** ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

*** ЗАО МЦСМ «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.

Keywords: sterility, intrauterine pathology, extracorporal fertilization, supporting reproductive technologies, adenomyosis, chronic endometritis, cavity of uterus synechia, endometrium hyperplasia, endometrium polyp, uterus submucous myoma.

Проблема бесплодия имеет не только медицинское, но и социально-демографическое значение, и ее решение актуально во всех странах мира. Частота бесплодия в разных регионах России колеблется от 8% до 19% [1, 2]. В этой связи вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) привлекают к себе повышенный интерес специалистов.

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

С возникновением ВРТ появилась возможность достижения беременности практически при всех формах бесплодия. Но эффективность ВРТ за последние 10 лет кардинально не меняется, составляя в среднем около 30% и оставаясь на том же не столь высоком уровне. И все это несмотря на внедрение в практику более совершенных схем контролируемой стимуляции суперовуляции, микроманипуляционной техники и более широкого использования переноса в матку криоконсервированных эмбрионов [2–4].

Внутриматочная патология является одной из причин женского бесплодия. В 54% случаев женское бесплодие сопровождается патологическими изме-

нениями в матке, при этом нарушения функции эндометрия диагностируются у 41% женщин [5]. По этой причине при обследовании пациенток с бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности важна оценка состояния полости матки и эндометрия [3, 6, 7].

Можно предполагать, что одним из путей повышения эффективности применения ВРТ, помимо отбора для переноса в матку наиболее качественных эмбрионов, является оптимизация условий их имплантации. Очевидно, что условия имплантации эмбрионов в период nidации зависят от адекватности состояния эндометрия и состояния матки, роль которой часто недооценивается [5, 7].

На сегодняшний день медицина имеет большой выбор диагностических методов исследования внутриматочной патологии. В перечень исследований, проводимых у женщин с внутриматочной патологией, входят: гистеросальпингография (ГСГ), гистероскопия (ГСК), раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) полости матки и цервикального канала с морфологическим исследованием материала, аспирационная биопсия эндометрия (АБЭ), ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, гистеросальпингосонография (ГССГ) [8, 9].

Тем не менее, обширное (зачастую неоправданное) применение большого количества диагностических методов, многие из которых недостаточно точны, может доставить паци-

ентам дискомфорт и даже принести вред, а также привести к чрезмерным финансовым затратам. Инвазивные методы исследования, такие как ГСК, гистерорезектоскопия, РДВ не лишены ряда побочных явлений и возможных серьезных осложнений. Они являются факторами риска развития хронического эндометрита, а травматизация эндометрия при оперативном вмешательстве может привести к нарушению его рецептивного аппарата [10–12]. До 50% диагностических исследований в медицине не являются обязательными для постановки правильного диагноза [13]. В нашем исследовании мы поставили перед собой задачу разработать оптимальный алгоритм обследования пациенток с бесплодием, готовящихся в программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ).

Целью настоящего исследования было улучшение результатов лечения пациенток с бесплодием на фоне внутриматочной патологии методами ЭКО путем совершенствования алгоритма диагностических мероприятий.

Материалы и методы исследования

Наше исследование проходило в три этапа. На первом этапе материалом исследования послужили 209 супружеских пар, проходивших лечение методами ВРТ в Омском центре репродуктивной медицины (ОЦРМ) за период 2010 г.

¹ Контактная информация:
rosmarus@rambler.ru

Возраст женщин составлял от 22 до 40 лет (в среднем 31 ± 2 года). На данном этапе мы проводили анализ структуры внутриматочной патологии и причин бесплодия, связанных с этими заболеваниями, а также были выявлены шансы наступления беременности у таких пациенток.

Следующим этапом исследования на пути увеличения эффективности ЭКО было сравнение методов диагностики внутриматочной патологии. Для решения этой задачи был проведен анализ результатов комплексного клинико-инструментального обследования 87 женщин, принимающих участие в программах ВРТ ОЦРМ, в возрасте от 21 до 41 года (средний возраст: $31,4 \pm 4$ года). Состояние эндометрия у женщин оценивали с помощью УЗИ, ГССГ, ГСК и гистологического исследования соскоба слизистой оболочки матки.

Нами предложен алгоритм обследования пациенток с подозрением на внутриматочную патологию. Этот алгоритм включает современный метод диагностики — контрастная ГССГ, который используется в практике акушера-гинеколога в основном для исследования проходимости маточных труб.

В обследование пациенток на этапе подготовки к проведению первой попытки ЭКО для выявления внутриматочной патологии должны быть включены ГССГ, ГСК по показаниям, морфологическое, микробиологическое исследование биоптата эндометрия, проводимые в среднюю стадию фазы пролиферации (7–11 дни менструального цикла). В случае выявления патологии показана этиопатогенетическая терапия.

На третьем этапе исследования мы проводили сравнение нашего алгоритма диагностики и традиционного общепризнанного алгоритма.

Проведен анализ результатов комплексного клинико-инструментального обследования 103 женщин, принимающих участие в программах ВРТ Омского центра репродуктивной медицины в возрасте от 21 до 41 года, средний возраст $31,4 \pm 4$ года. Все женщины ранее безуспешно лечились от бесплодия.

Пятидесяти пациенткам основной группы проводилось обследование по новому, разработанному нами алгоритму, включающему современный метод диагностики ГССГ как скрининг выявления внутриматочной патологии. 52 пациенткам контрольной группы проведено обследование по традиционному алгоритму, где ГССГ использовался толь-

Сравнение результатов применения исследуемых методов в диагностике внутриматочной патологии

Таблица 1

Характеристика метода	Метод исследования			
	ГССГ	ТВУЗИ	АБЗ	ГСК
Чувствительность, %*	96 (52/54)	87 (47/54)	20 (11/54)	100 (54/54)
Специфичность, %**	78 (26/33)	54 (18/33)	96 (32/33)	48 (16/33)
Диагностическая точность, %***	89 (78/87)	74 (65/87)	48 (42/87)	80 (70/87)

Примечание. ГССГ — гистеросальпингосонография, ТВУЗИ — трансвагинальное ультразвуковое исследование, АБЗ — аспирационная биопсия эндометрия, ГСК — гистероскопия; * в скобках — количество пациенток, у которых данный метод не выявил внутриматочной патологии/количество пациенток, не имеющих внутриматочную патологию; ** в скобках — количество пациенток, у которых данный метод выявил внутриматочную патологию/количество пациенток имеющих внутриматочную патологию; *** в скобках — количество пациенток, у которых данный метод выявил внутриматочную патологию и не выявил/количество всех пациенток.

Структура внутриматочной патологии у пациенток основной группы

Таблица 2

Характеристика пациенток	Количество пациенток	
	Абс.	%
Основная группа	51	100,0
Нет внутриматочной патологии	15	29,4
Есть внутриматочная патология	36	70,6
Хронический эндометрит	23	63,9
Синехии	2	8,3
Субмукозная миома матки при обследовании	3	8,3
Полип эндометрия:	11	30,6
• железистый	6	16,7
• фиброзный	2	5,6
• железисто-фиброзный	3	8,3
Гиперплазия эндометрия	9	25,0
Аденомиоз	8	22,2

ко при подозрении на непроходимость маточных труб в 15% ($n = 8$) случаев.

Всем пациенткам основной группы проводилось стандартное клиническое обследование и комплекс инструментального обследования. Обязательным был скрининг на внутриматочную патологию, включающий ГССГ с использованием цветовой доплерографии и пайпель-биопсии эндометрия с последующим гистологическим и бактериологическим исследованием.

Гистероскопию (ГСК) или гистерорезектоскопию + РДВ с последующим гистологическим, иммуногистохимическим, бактериологическим исследованием соскоба эндометрия и цервикального канала проводили только по показаниям после скрининга ГССГ и пайпель-биопсией.

Показаниями для инвазивных методов исследования послужили подозрения на синехии в полости матки, гиперплазию эндометрия, полип эндометрия, субмукозную миому матки 0-го и 1-го типа.

Результаты и их обсуждение

По результатам первого этапа исследования, проведенного в 2010 г. в ОЦРМ, выявлено, 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 патология матки выявлена. Первое место в структуре внутриматочной патологии таких пациенток занимает хронический эндометрит, и его доля составила около 70%, который преобладает у женщин с вторичным бесплодием, что не противоречит другим подобным исследованиям [3, 7, 14]. У женщин с первичным бесплодием преобладают гиперпластические процессы, а именно: полип эндометрия и гиперплазия эндометрия. Аденомиоз занимает третье место по частоте причин бесплодия и в нашем исследовании достигает 27% от всей внутриматочной патологии, что тоже не противоречит статистическим данным подобных исследований [13, 15, 16].

Повысить результативность ВРТ, по нашему мнению, позволит внедрение

Таблица 3

Структура внутриматочной патологии у пациенток контрольной группы

Характеристика пациенток	Количество пациенток	
	Абс.	%
Основная группа	52	100,0
Нет внутриматочной патологии	19	36,5
Есть внутриматочная патология	33	63,5
Хронический эндометрит	24	66,7
Синехии	2	5,6
Субмукозная миома матки при обследовании	1	2,8
Полип эндометрия:	10	27,8
• железистый	5	13,9
• фиброзный	2	5,6
• железисто-фиброзный	3	8,3
Гиперплазия эндометрия	8	22,2
Аденомиоз	5	13,9

дополнительных методов диагностики внутриматочной патологии и оптимизация алгоритма обследования.

На втором этапе исследования мы сравнивали современные инструментальные методы диагностики внутриматочной патологии у женщин, готовящихся к программам ЭКО и ПЭ. Проводилась оценка чувствительности, специфичности и диагностической точности. Сравнение результатов применений исследуемых методов в диагностике внутриматочной патологии приведено в табл. 1. Во внимание не принимались случаи аденомиоза, так как выявить эту патологию при трансвагинальном ультразвуковом исследовании (ТВУЗИ) без контрастирования полости матки и ГСК затруднительно, а при АБЭ невозможно.

Исходя из полученных данных, ГССГ оказалась информативнее ТВУЗИ. Введение эхопозитивного контрастного средства в полость матки при проведении ТВУЗИ позволило уменьшить количество ложноотрицательных результатов и привело к повышению чувствительности эхографии с 87% до 96%, специфичности — с 54% до 78%, диагностической точности — с 74% до 89%. Проведение дифференциальной диагностики между миомеральной и эндометриальной патологией при ТВУЗИ ограничено, так как не всегда возможно отличить гиперплазию от рака эндометрия, полипы эндометрия от подслизистых лейомиом. Введение контрастной жидкости в полость матки улучшает визуализацию эндометрия и миометрия, помогает очертить контур эндометрия и выявить внутриматочные образования. При ГССГ можно выявить размеры, локализацию и глубину миомеральной распространения подслизистых лейо-

миом матки, провести дифференциальную диагностику между гиперплазией и полипами эндометрия, небольшими субмукозными узлами и узловатой формой аденомиоза, определить степень аденомиоза [17, 18].

Сравнить ГССГ с ГСК намного сложнее. Прямая визуализация полости матки и проведение прицельной биопсии при ГСК имеет неоспоримое преимущество по сравнению с непрямой визуализацией при эхографии. Однако, так как ГСК является фактором риска развития хронического эндометрита, а травматизация эндометрия при оперативном вмешательстве может привести к нарушению его рецептивного аппарата [11, 19], у женщин с бесплодием этот метод диагностики при скрининге внутриматочной патологии не может конкурировать с ГССГ.

На основании полученных данных из предыдущих двух этапов исследования был разработан новый алгоритм обследования пациенток с бесплодием, готовящихся к программам ЭКО и ПЭ. Вследствие того что применение инвазивных методов диагностики у пациенток с бесплодием может усугубить имеющуюся ситуацию, для скрининга внутриматочной патологии предлагается проводить ГССГ всем таким пациенткам, а далее, уже по результатам данного исследования, можно назначать или не назначать инвазивные методы диагностики и лечения.

На следующем этапе исследования проводилось сравнение предлагаемого алгоритма диагностики и традиционного общепризнанного алгоритма.

В основной группе пациенток внутриматочная патология встречалась в 70% (n = 36) случаев, из которых у 34% (n = 13) женщин были положительные

попытки ЭКО и ПЭ. Эффективность методов ВРТ у пациенток из той же группы, не имеющих внутриматочной патологии, на 5% выше и составляет 40% (n = 6), в общей сложности эффективность ЭКО и ПЭ для основной группы составила 37% (n = 19).

Структура внутриматочной патологии, выявленной при обследовании основной группы согласно предложенному диагностическому алгоритму, представлена в табл. 2.

Хронический эндометрит занимает первое место в структуре внутриматочной патологии исследуемой группы, он обнаружен у 23 пациенток (64% от всех случаев внутриматочной патологии). Синехии в полости матки встречались только у женщин с верифицированным хроническим эндометритом, а именно у 2 пациенток. Субмукозная миома матки встречалась в 3 случаях. Полипы эндометрия занимают второе место по частоте встречаемости, они были выявлены при обследовании у 11 женщин, из которых 6 железистых, 2 железисто-фиброзных, 3 фиброзных. Гиперплазия эндометрия выявлена у 9 пациенток, из которых 7 женщин с железистой гиперплазией и 2 с железисто-кистозной. Аденомиоз выявлен у 8 пациенток.

В 26 случаях (51%) из 51 проводились инвазивные методы диагностики внутриматочной патологии (ГСК с биопсией эндометрия или РДВ полости матки и в 5 случаях гистерорезектоскопии), из которых в 24 случаях подтвердился предварительный диагноз, поставленный при обследовании неинвазивными методами.

В контрольной группе пациенток внутриматочная патология встречалась в 69% (n = 33) случаев, из которых у 30% (n = 10) женщин были положительные попытки ЭКО и ПЭ. Эффективность методов ВРТ у пациенток из той же группы без внутриматочной патологии составляет 31% (n = 6), в общей сложности эффективность ЭКО и ПЭ для основной группы составила 30,8% (n = 16).

Структура внутриматочной патологии, выявленной при обследовании согласно традиционному алгоритму в контрольной группе, представлена в табл. 3.

Структура внутриматочной патологии в контрольной группе практически не отличается от таковой в основной группе за исключением более низкой выявляемости аденомиоза (14% против 22%). Практически всем пациенткам контрольной группы проводились инвазивные методы исследования

URIAGE

EAU THERMALE

ГАММА СПЕЦИФИЧЕСКИХ АДАПТИРОВАННЫХ СРЕДСТВ

СРЕДСТВА ИНТИМНОЙ ГИГИЕНЫ

Принято считать, что чувствительной кожа может быть только на лице. Однако есть не менее требовательная и нуждающаяся в особо бережном уходе область — речь идет об интимной зоне. Различные агрессивные факторы внешней среды — тесная одежда, возможные микротравмы, постоянная секреторная деятельность желез, изменения во время беременности и в течение менструального цикла — все это заставляет нас внимательно относиться к гигиене интимной области.

Основная задача средства интимной гигиены — мягкое очищение, без пересушивания и нарушения естественного pH плюс субъективное ощущение свежести и комфорта в течение всего дня. Для ежедневной гигиены был разработан **Очищающий гель GYN-PHY** со специальным комплексом *GLYCO-GYN*, содержащий ультра-мягкие ПАВ без мыла. Дополненный термальной водой Урьяж и молочной кислотой он в прямом смысле этого слова защищает нежные и чувствительные слизистые оболочки интимной зоны и поддерживает ее физиологический баланс.

При наличии вульвовагинитов различного происхождения женщин беспокоит зуд, жжение в этой области. Постоянное ощущение раздражения еще больше усугубляет болезненное состояние пациентки. Чтобы ускорить процесс выздоровления и вернуть комфорт этой зоне рекомендуется использовать средства с щелочным pH.

Успокаивающий очищающий гель GYN-8 имеет pH 8, содержит *GLYCO-GYN*, термальную воду Урьяж и антибактериальный компонент — пироктон оламин. Этот комплекс мягко успокаивает раздражение, восстанавливает естественный pH и подходит для сопровождения гинекологического лечения. Средство можно применять не более 7-10 дней подряд.



URIAGE

EAU THERMALE

Дерматологические лаборатории
Урьяж – Франция

Официальный дистрибьютор в России:
ООО "А-ФАРМ"
www.afarm.ru

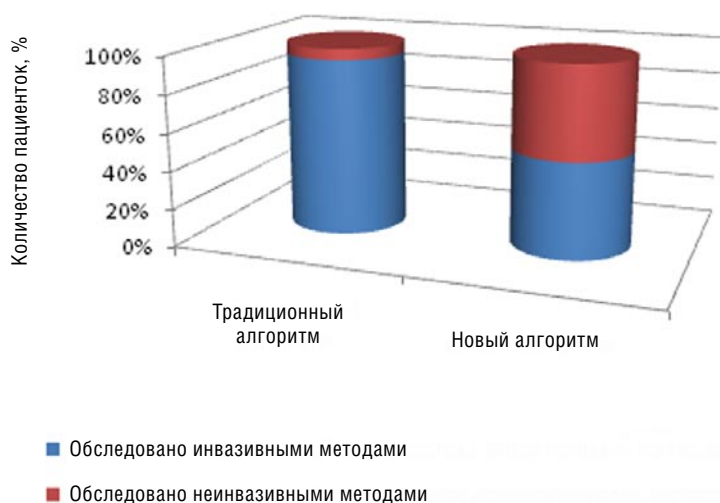


Рис. 1. Частота применения инвазивных методов исследования

(ГСК с РДВ полости матки) — 49 случаев (94%) из 52, показаниями для них послужили подозрения на внутриматочную патологию, выявленные по ТВУЗИ и ГСГ (гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, признаки хронического эндометрита, синехии полости матки, аденомиоз, субмукозная миома матки).

Количество инвазивных методов исследования, выполненных в контрольной группе, на 44% больше, чем в основной группе, и по статистическому методу четырехпольной таблицы χ^2 выявлены достоверные различия $p < 0,005$, а $\chi^2 = 3,9$, которые свидетельствуют о более редком применении неинвазивных методов исследования в новом алгоритме обследования (рис.).

Эффективность проведенных циклов ЭКО и ПЭ в основной группе была почти на 7% выше, чем в контрольной группе, и составляет 37,3% и 30,8% соответственно. Для оценки дихотомических данных были использованы критерии шансов. Показатель «абсолютный риск» в группе женщин с патологией полости матки составил 0,8, в группе женщин без патологии матки — 1,0. Разница рисков (risk difference) составила 1,21. 95% доверительный интервал от 0,9 до 1,9. Выявленная внутриматочная патология показала, что шансы наступления беременности в программах ЭКО у женщин, обследованных по традиционному алгоритму, в среднем в 1,21 раза выше по сравнению с пациентками контрольной группы.

Обследуя пациенток с помощью нового диагностического алгоритма, удалось не только снизить количество проводимых дорогостоящих инвазивных диа-

гностических процедур почти в 2 раза, но и повысить эффективность проводимых программ ВРТ в 1,21 раза.

Выводы

Все женщины с нарушением репродуктивной функции, вступающие в программы ЭКО и ПЭ, должны проходить скрининг на внутриматочную патологию, включающий в свой список диагностических исследований ГССГ.

Предложенный алгоритм диагностики позволяет получить информацию, сопоставимую по диагностической точности с комплексом инвазивных процедур для диагностики основных причин женского бесплодия, вызванных внутриматочной патологией, но на порядок меньшую по стоимости.

Эффективность программ ВРТ у женщин, обследованных по предложенному алгоритму, не только сопоставима с традиционным, но и превышает его более чем на 6%, это достаточно хорошие показатели для общей эффективности ВРТ. ■

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.
- Кулаков В. И., Шуришалина А. В. Хронический эндометрит // Гинекология: журнал для практикующих врачей. Т. 11. 2005. № 5.
- 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.

- 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.
- Бессмертная В. С., Самойлов М. В., Бабиченко И. И., Серебrenникова К. Г., Мусаева М. Г. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону в эндометрии женщин при бесплодии // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2007. № 2. С. 48–52. 12.
- Мусаева М. Г. Оптимизация тактики подготовки пациенток с бесплодием при неудавшихся попытках вспомогательных репродуктивных технологий: автореф. дис. ... кан. мед. наук. М., 2009. 23 с.
- 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.
- Рудакова Е. Б., Бесман И. В. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности // Лечащий Врач. 2010. № 3. С. 46–49.
- Кострова Е. В. Рецепторный статус эндометрия у женщин с различными формами бесплодия: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2007. 23 с.
- Агаджанян А. Г. Диагностика внутриматочной патологии в условиях поликлиники // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2006. № 3. С. 3–5.
- Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Серова О. Ф. и др. Лечение хронического эндометрита. Пособие для врачей. М., 2008. 31 с.
- Унянян А. Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин // Акушерство, гинекология и репродукция. 2010. № 3. С. 6–11.
- Barnhart K., Dunsmoor-Su R., Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization // Fertil Steril. 2002; 77: 1148–1155.
- 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.
- Махотин А. А., Курганов С. А., Махотина Н. Е. Возможности эхопозитивного контрастирования при ультразвуковой диагностике изменений миометрия // Мед. визуализация. 2006. № 5. С. 95–104.
- Шестакова И. Г. Реабилитация эндометрия после потери беременности // Гинекология. 2009. № 4. С. 55–57.

Папилломавирусная инфекция:

распространенность, диагностика и лечение

(обзор литературы)

Н. М. Назарова¹, доктор медицинских наук

В. Н. Прилепская, доктор медицинских наук, профессор

Л. А. Суламанидзе

Г. М. Мзарелуа

Н. В. Бестаева

ФГБУ НЦАГиП им. В. И. Кулакова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки.

Keywords: human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer.

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место в мире по распространенности среди злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин. В мире ежегодно регистрируются 470 000 новых случаев РШМ, 233 000 из которых заканчиваются смертельным исходом. Так, в США в 2012 г. зарегистрировано 12 340 новых случаев РШМ, в России — 14 536 случаев [1]. Почти в 100% случаях РШМ, подтвержденного гистологическими методами исследования, выявляются высокоонкогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ). После инфицирования ВПЧ уже через 3 года у 27% женщин развивается цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН) высокой степени. Наиболее опасным фактором прогрессии является длительная (более 2 лет) персистенция ВПЧ [2].

В настоящее время известно около 120 типов ВПЧ, 40 из которых вызывают заболевания половых органов [3–5]. По данным Европейского отделения Международного общества по изучению инфекции в акушерстве и гинекологии I-IDSOG-EUROPE, ВПЧ подразделяются на следующие группы онкологического риска: высокого (16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 35-й, 39-й, 45-й, 46-й, 51-й, 52-й, 53-й, 56-й, 58-й, 59-й, 66-й, 68-й, 73-й, 82-й типы) и низкого (6-й, 11-й, 40-й, 42-й, 43-й, 44-й, 54-й, 61-й, 70-й, 72-й, 81-й типы) [6].

Все генитальные серотипы ВПЧ отнесены к подгруппе А, которая, согласно филогенетической классификации, подразделена на основе различий последовательностей генов Е6, Е7, L1 на 7 филогенетических групп генитальных ВПЧ: А5, А6, А7, А8, А9, А10, А11 (45 серотипов). Группа А9 включает 16-й, 31-й, 33-й, 35-й, 52-й, 58-й, 67-й типы, А7 включает 18-й, 39-й, 45-й, 59-й, 68-й, 70-й типы и с 85-го типа и далее, А5 — 26-й, 51-й, 69-й, 82-й типы, А6 — 30-й, 53-й, 56-й, 66-й типы, А11 — 34-й, 73-й типы. Разделение по группам важно для динамического наблюдения за вирусной инфекцией и более точного прогнозирования ее развития, т. к. разные типы ВПЧ обладают разным онкогенным потенциалом, а также способностью к персистенции [7, 8].

Согласно данным литературы, спектр генотипов ВПЧ варьирует в различных регионах, условно выделяются «европейские» (16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 45-й и т. д.) и «азиатские» типы ВПЧ (52-й, 58-й, 59-й, 65-й и др.). ВПЧ 52-го и 58-го типов, также как и ВПЧ 16-го, 31-го, 33-го, 35-го типов, относятся к филогенетической группе А9 (высокоонкогенные типы) и в настоящее время представляют большой интерес для специалистов.

Существуют разноречивые данные относительно распространенности различных типов ВПЧ по регионам и их связи с развитием предраковых заболеваний шейки матки. Так, по данным отечественных авторов, ВПЧ выявлен у 30,3% здорового населения Европейского региона страны [9]. При этом в Европе

наиболее распространенными типами являются ВПЧ 16-го типа (61,6%), 18-го (7%), 33-го (5%), 45-го (3,6%), 31-го (3,3%). В исследовании с использованием диагностики методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), проведенном в Чехии, ВПЧ был обнаружен в 44% образцов, в 55% из них присутствовал ВПЧ 16-го типа [10]. Среди жительниц Китая и Южной Бразилии с предраковыми заболеваниями шейки матки и РШМ выявлено широкое распространение ВПЧ 52-го и 58-го типов, имеющих высокий онкогенный потенциал, — 23,8% и 13,8% соответственно [11]. Таким образом, ВПЧ 52-го и 58-го типов также ассоциированы с РШМ. Данные, полученные Р. Chan и соавт. (2002) по азиатским регионам, отличаются от данных для европейских регионов: ВПЧ 16 — 33,3%, ВПЧ 58 — 23,8% (отмечена тенденция к увеличению 12% в 1999 г.), ВПЧ 18, 31, 33 — 8% [12–14].

Считается, что регионами с высоким уровнем распространенности ВПЧ 52-го и 58-го типов являются Китай, Япония, Бразилия, Западная Африка. В период с 1996 по 2007 гг. часто докладывались случаи выявления ВПЧ 52-го и 58-го типов у пациенток с РШМ, по частоте уступающих лишь ВПЧ 16-го типа, а в некоторых областях Китая ВПЧ 58-го типа даже опережал ВПЧ 16-го и 18-го типов [10, 11, 15, 16]. ВПЧ 58-го типа, как и ВПЧ 16-го и 18-го типов, является одним из основных типов, ассоциированных с развитием РШМ. Именно на Азиатско-Тихоокеанский регион приходится наибольшая частота встречае-

¹ Контактная информация:
grab2@yandex.ru

мости РШМ, и при сохранении существующего уровня заболеваемости эта цифра к 2025 г. может возрасти до 62%.

В исследовании T. Ding и соавт. (2010) определялась распространенность ВПЧ 58-го и 52-го типов и Е6/Е7 при ЦИН. Проанализирован 2021 цервикальный образец, из которых ДНК ВПЧ 58-го типа (177) и ВПЧ 52-го типа (121) были проанализированы на вариабельность генов Е6 и Е7 путем прямого секвенирования. В результате данного исследования было выявлено 29 новых вариаций ВПЧ 58-го и 52-го типов. Для ВПЧ 58-го типа наличие вариантов С632Т (Т201) и G760А (G63S) в Е7 показало положительный тренд связи со степенью тяжести неоплазии ($p < 0,05$, χ^2). Следовательно, варианты С632Т (Т201) и G760А (G63S) в ВПЧ 58-го типа Е7, вероятно, являются факторами риска, связанными с развитием РШМ, при этом наличие вариантов Е6 и Е7 ВПЧ 52-го и 58-го типов были различными у исследуемых женщин [17].

Выявлена высокая распространенность ВПЧ 58-го типа у пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки в Южной Бразилии. Методом ПЦР определялись частота встречаемости и генотипирование ВПЧ у женщин с наличием атипических клеток при цитологическом и/или гистологическом исследовании. Были исследованы образцы шейки матки у 256 пациенток, из них 51,2% оказались ВПЧ-позитивными. Наиболее распространенными генотипами были ВПЧ 16-го (34,7%) и 58-го (13,8%) типов, далее — ВПЧ 33 (9,72%), 11 (8,33%), 18 (5,55%), 53 (5,55%) и 6 (4,2%). В четырех образцах (5,55%) выявлены несколько типов ВПЧ [11].

В аналогичном исследовании определялась распространенность ВПЧ у 332 женщин Гонконга с наличием атипических клеток в цитологических мазках. Общее количество ВПЧ-позитивных женщин составило 44,3%. ВПЧ был выявлен у 18,6% женщин с воспалительными изменениями шейки матки, 36,4% с кондиломами, 64,7% с ЦИН I, 37,9% с ЦИН II, 68,3% с ЦИН III и 77,8% с карциномой шейки матки. Несколько типов ВПЧ были обнаружены в 31,3% случаях у женщин с нормальной цитограммой и цитограммой воспаления, в 10,5% с ЦИН или карциномой шейки матки. Наиболее часто определяющимися генотипами были ВПЧ 16 (33,3%), ВПЧ 58 (23,8%), ВПЧ 11, 18, 31 (8,8%) и ВПЧ 33 (6,8%). Редко встречающийся во всем мире ВПЧ 58-го типа оказал-

ся вторым наиболее распространенным генотипом, обнаруженным у пациенток с цервикальной карциномой. Наличие папилломавирусной инфекции, обусловленной ВПЧ 58-го типа, показало значительную корреляцию с ЦИН/карциномой (95% ДИ = 1,22–14,35) и значительную тенденцию увеличения распространенности с увеличением степени тяжести поражения шейки матки. Таким образом, высокая распространенность ВПЧ 58-го типа у пациенток с карциномой шейки матки играет важную роль в области разработки новых методов выявления ВПЧ и вакцин [12–14].

В Мексике проводилось исследование по определению частоты и генотипов ВПЧ в биоптатах шейки матки у 200 женщин с ЦИН и РШМ.

Так, 186 женщин были ВПЧ-позитивными; 55,9% имели гистологический диагноз низкой степени плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL), 36% высокой степени плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL) и 8,1% инвазивный РШМ. Частота ВПЧ составила 56,4% случаев, ВПЧ 58-го типа был выявлен у 28,5% обследованных, ВПЧ 16 — у 25,7%, ВПЧ 18 — у 13,3%, ВПЧ 33 — у 11,4% и 31 — у 8,5%. Во всех случаях наиболее часто выявлялся ВПЧ 58-го типа [16].

В исследовании, проведенном в ФГБУ НЦАГиП им. В. И. Кулакова (2013), определялась роль «азиатских» типов ВПЧ в развитии предраковых заболеваний шейки матки. Обследовано 548 женщин в возрасте от 18 до 60 лет, имеющих патологию шейки матки. Методом мультиплексной ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени проведено определение 21-го типа ВПЧ. По полученным результатам женщины были разделены на 2 группы: ВПЧ-негативные — 165 женщин (30%) и ВПЧ-позитивные — 383 женщины (69,9%). ВПЧ 16 выявлялся в 37,3% случаях, ВПЧ 58 — в 15,7%, ВПЧ 31 — в 13,8%, ВПЧ 33 — в 9,9%, ВПЧ 52 — в 11%, ВПЧ 18 — в 8,6%, ВПЧ 56 — в 6,5%, ВПЧ 44 (55) — в 9,1%. Другие типы ВПЧ встречались менее чем в 5,7% случаях. В 114 (29,8%) случаях выявлено несколько типов ВПЧ. При цитологическом исследовании ВПЧ-позитивных женщин было выявлено поражение эпителия различной степени тяжести: ASCUS (4,2%), LSIL (21,4%), HSIL (25,8%), РШМ (4,4%). При ВПЧ-носительстве «азиатские» типы встречались у 15% женщин, LSIL — у 29,4%, HSIL — у 32%, РШМ — у 9,1%, плоская кондилома шейки матки —

у 22,2%. ЦИН была диагностирована у 145 ВПЧ-позитивных пациенток. ЦИН I у 31,7% пациенток, у 23,9% выявлена ВПЧ 52-го и 58-го типов, ЦИН II — у 33,1%, у 25% из них выявлялись ВПЧ 52-го и 58-го типов, ЦИН III — 35,2% — 25,5% из них инфицированы ВПЧ 52-го и 58-го типов.

Согласно результатам исследования, ВПЧ 52-го и 58-го типов оказались более распространенными по сравнению с представленными ранее данными и явились причиной аномальной цитологии у 22,4% пациенток.

С чем это связано? Возможно, с тем, что чаще проводится определение 4 типов ВПЧ (16-й, 18-й, 6-й, 11-й), к которым имеются вакцины. Кроме того, использующиеся ранее методы гибридизации и ПЦР, позволяющие определить в биоматериале пациента ВПЧ и его принадлежность к группам высокого или низкого онкогенного риска, без генотипирования на сегодняшний день оказались недостаточно информативными.

В ряде исследований предложено использовать вирусную нагрузку в качестве маркера, с помощью которого можно определить клинически значимую концентрацию вируса. На основании проведенных отечественных и зарубежных исследований были определены пороговые значения концентрации ВПЧ в образце: 3 логарифма (или 10^3) геномов ВПЧ на 100 тыс. клеток человека — порог клинической значимости, 5 логарифмов ВПЧ (или 10^5) на 100 тыс. клеток — порог прогрессии [18]. Данные о корреляции вирусной нагрузки и тяжестью заболевания противоречивые. Так, Р. Е. Gravitt (2007) доказал, что величина вирусной нагрузки ВПЧ 16-го типа ассоциируется со степенью ЦИН [19]. В то же время показано, что значения величины вирусной нагрузки в мазках без цитологических изменений и с ЦИН сильно перекрываются, поэтому не применимы для клинических анализов [20, 21]. Ряд авторов полагают, что вирусная нагрузка может оказывать чувствительным, но не специфичным маркером [22]. В исследовании С. Constandinou-Williams и соавт. (2010) определено прогностическое значение изменения вирусной нагрузки: 10-кратное увеличение ВПЧ с течением времени ассоциируется со значительным увеличением риска развития ЦИН II. Однако стоит отметить, что это относится к периоду вирусоносительства до обнаружения цитологических изменений в мазках [21].

В исследовании, проведенном в ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова (2013), определена вирусная нагрузка при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки у 383 ВПЧ-позитивных женщин, которые были разделены на 4 группы: I группа — 44,1% женщин с NILM, II группа — 21,4% с LSIL, III группа — 25,8% с HSIL, IV группа — 4,4% с РШМ. Полученные результаты показали, что величина вирусной нагрузки ассоциируется со степенью тяжести поражения шейки матки, поскольку у женщин с HSIL и РШМ отмечено достоверное повышение вирусной нагрузки ($p < 0,01$) по сравнению с группой NILM. Однако данный показатель не может быть использован как единственный маркер неблагоприятного прогноза течения ВПЧ и должен рассматриваться в комплексе с другими методами диагностики патологии шейки матки (цитология, расширенная кольпоскопия).

В Северной Италии было проведено перекрестное исследование для определения распространенности восьми онкогенных типов ВПЧ (16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 45-й, 52-й, 58-й, 67-й типы), наиболее часто встречающихся при РШМ. Изучалась взаимосвязь между вирусной нагрузкой и степенью тяжести заболевания. С помощью ПЦР в режиме реального времени были проанализированы 597 образцов шейки матки (125 — с нормальной цитологией, 472 — с атипической цитологией). Наиболее распространенными онкогенными типами ВПЧ оказались 16-й и 31-й типы (24,3% и 22,9% соответственно); нескольких типов ВПЧ были продемонстрированы в 22% патологических образцов. Была определена и общая вирусная нагрузка. Она возростала с увеличением тяжести поражения. Авторы сделали вывод, что вирусная нагрузка зависит от степени ЦИН [23].

Проведенные исследования показали, что генотипирование ВПЧ может выявлять женщин не только с предраковыми поражениями шейки матки и выявлять пациенток, у которых есть риск рецидива заболевания после деструктивного лечения [13].

Течение ВПЧ-инфекции зависит от состояния иммунной системы [2–5, 24]. Возможно самоизлечение латентных и начальных субклинических форм ПВИ, для чего важен врожденный компонент иммунной системы. Главное значение имеют клеточные, рецепторные и молекулярные механизмы защиты. Наиболее неблагоприятное течение — персистирующее. При этом ВПЧ «обманывает» иммунную систему макро-

организма, что позволяет ему длительно персистировать ввиду своих эволюционно приобретенных особенностей (репликационный цикл ограничен эпителием, нет виремии и цитолиза, локальная иммуносупрессия за счет вирусных белков) [25–27]. Длительная персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ более двух лет является наиболее опасным фактором прогрессии предрака шейки матки. При персистенции ВПЧ 16-го типа риск развития ЦИН составляет 40–50%, при ВПЧ 26-го типа — 30–40%, ВПЧ 31-го, 58-го, 82-го типов по 20–30%, ВПЧ 18-го, 33-го, 35-го, 51-го, 52-го типов по 10–20% [28]. При обследовании молодых женщин с ПВИ персистенция ВПЧ через 1 год выявлялась у 30%, через 2 года — у 9%, в то время как у женщин старшего возраста — у 50% [29]. Вероятно, это связано с тем, что при длительной персистенции ВПЧ, как и в случае с другими хроническими заболеваниями, закономерно развиваются иммунодефицитные состояния, которые рассматриваются как вторичные иммунодефициты, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы [30, 31]. В 9–10% случаев инфекция сохраняется в течение нескольких лет, именно они связаны с высокой вероятностью развития предраковых заболеваний шейки матки [32]. Предсказать, в каком случае инфекция исчезнет, а в каком будет развиваться дальше, невозможно. Поэтому в настоящее время предпринимаются попытки обнаружения более специфичных маркеров, прогнозирующих риски развития неопластической трансформации.

Выжидательная тактика при папилломавирусной инфекции часто связана с тем, что носительство и персистенция свидетельствуют не о предраковом процессе как таковом, а о многократно повышенном риске возникновения последнего, усугубляющего при дополнительных факторах риска у ряда пациенток. Так, G. Но и соавт. показали, что персистенция ВПЧ более 6 месяцев встречалась с увеличением возраста женщины и обусловлена типом ВПЧ [26]. Появление патологических изменений в цитологических мазках возрастает по мере персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска у большинства женщин.

Согласно данным литературы, после инфицирования ВПЧ, ЦИН II–III развивается уже через 3 года у 27% женщин. При анализе исходов ЦИН, ассоциированных с ВПЧ, было показано, что при ЦИН I регрессия наблюдается в 57%, персистенция — в 32%, прогрес-

сия — в 11%, а развитие инвазивного рака — только в 1% случаев. При ЦИН II регрессия наблюдается в 43%, персистенция — в 35%, прогрессия — в 22%, а развитие инвазивного рака — в 5% случаев. В то же время при ЦИН III малигнизация происходит более чем в 12% случаев, а регрессия — лишь в 32% [33, 34].

Основу иммунного ответа составляет распознавание и элиминация антигена, поэтому проводится поиск лекарственных средств, активизирующих иммунную систему, для элиминации инфицированных ВПЧ-клеток. В проведенном системном метаанализе, который включил 2369 случаев применения инозина пранобекс (Изопринозин) в монорежиме и 3369 случаев его применения в комбинированном режиме при ВПЧ, показано двойное противовирусное действие препарата, что обеспечивает ускорение процессов регенерации поврежденных участков и элиминации клеток, где вирус находится в эпизомальном состоянии [35].

В литературе имеются данные об его успешном применении при лечении клинических и субклинических форм ВПЧ-инфекции [6, 35, 36]. Так, А. Г. Кедрова с соавт. (2011) показывают целесообразность проведения вспомогательной иммунотерапии в монорежиме при латентных и субклинических формах папилломавирусной инфекции, а также после удаления части шейки матки с активной зоны трансформации для улучшения местного иммунного статуса и регенерации эпителия [37]. Регистрируемые показатели хорошей интерферонпродукции ИФН- α свидетельствуют о непосредственном противовирусном эффекте [38].

Результаты проведенного исследования показали, что инозин пранобекс подавляет репликацию высокоонкогенных типов ВПЧ и способствует исчезновению койлоцитарной атипии у 94% пациенток с поражением эпителия шейки матки [39, 40]. Авторы отмечают, что соблюдение полного курса терапии позволяет обеспечить эрадикацию ВПЧ, снижает вероятность возникновения рецидивов. Согласно данным других исследователей, приверженность пациенток к лечению в 20–30% случаев остается низкой [41]. Изучена эффективность инозина пранобекс у 164 пациенток с ASCUS и LSIL, высокоонкогенными типами ВПЧ и вирусной нагрузкой $> 5 \log$. Результаты исследования показали, что у 87 пациенток (I группа), которые соблюдали полный курс

терапии элиминация ВПЧ и улучшение цитогаммы наблюдалось в 66,7% случаев через 6 месяцев, по сравнению с 77 пациентками (II группа), у которых была низкая приверженность назначенной терапии (33,4%). По этой причине необходимо информировать пациенток о важности обязательного соблюдения рекомендованной врачом продолжительности курса лечения, поскольку приверженность терапии является необходимым фактором благоприятного прогноза заболевания.

Таким образом, в настоящее время придается большое значение изучению распространенности различных типов ВПЧ, в том числе «азиатских», и их роли в канцерогенезе шейки матки, поиску и разработке эффективных, малотравматичных и безопасных методов лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний. ■

Литература

- http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-key-statistics.
- Wheeler C. M., Hunt W. C., Schiffman M., Castle P. E. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-years risk of cervical precancer // J. Infect. Dis. 2006; 194: 1291–1299.
- Аишафян Л. А., Киселев В. И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Изд-во Дмитрейд График Групп, 2008. с. 216, ил. 26.
- Прилепская В. Н. Заболевания шейки матки, влагалища, вульвы. М.: МЕД пресс-информ, 2005.
- Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу. Изд. 2-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 192 с.
- Рекомендации по диагностике и лечению папилломавирусных инфекций женского генитального тракта. Официальная публикация Европейского Общества по инфекционным заболеваниям в акушерстве и гинекологии // European J. Inr. Immunol. Diseases in Obstetrics and Gynaecology. Vol. 4, 5. Supplement 212001.
- Bernard H. U., Calleja-Macias I. E., Dunn S. T. Genome variation of human papillomavirus types: Phylogenetic and medical implications // Int J Cancer, 2006, 118: 1071–1076.
- Villa L. L., Costa R. L., Petta C. A. et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women a randomized double-blind placebocontrolled multicentre phase efficacy trial // Lancet Oncol. 2005, 6: 271–278.
- Александрова Ю. Н., Лыцев А. А., Сафронникова Н. Р. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга // Вопросы онкол. 2000. Т. 6. № 2. С. 175–179.
- Bosch F. X., Castellsague X., S. de Sanjose. Cancer Epidemiology and Registration Unit, IDIBELL, Institut Catala de Oncologia, Hospitalet del Llobregat, Barcelona, Spain // British Journal of Cancer. 2008; 98, 15–21.
- Paesi S., Pretto E. S., Barea F. et al. High prevalence of human papillomavirus type 58 in patients with cervical pre-malignant lesions in southern Brazil // J Med Virol. 2009; 81: 1270–1275.
- Chan P. K., Lam C. W., Cheung T. H. et al. Association of human papillomavirus type 58 variant with the risk of cervical cancer // J Natl Cancer Inst. 2002, 94: 1249–1301.
- Chan P. K., Chang A. R., Cheung J. L. et al. Determinants of cervical human papillomavirus infection: Differences between high- and low-oncogenic risk types // J Infect Dis. 2002, 185: 28–35.
- Chan P. K., Li W. H., Chan M. Y., Ma W. L., Cheung J. L., Cheng A. F. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Chinese women with cervical cancer and precancerous lesions // J Med Virol. 1999 Oct; 59 (2): 232–238.
- Cerqueira D. M., Camara G. N., da Cruz M. R. et al. Variants of human papillomavirus types 53, 58 and 66 identified in Central Brazil // Virus Genes. 2003, 26: 83–87.
- González-Losa Mdel R., Rosado-Lopez I., Valdez-González N., Puerto-Solís M. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Mexican colposcopy patients // J Clin. Virol. 2004 Mar; 29 (3): 202–205.
- Ding T., Wang X., Ye F., Cheng X., Ma D., Lu W., Xie X. Distribution of human papillomavirus 58 and 52 E6/E7 variants in cervical neoplasia in Chinese women // Gynecol Oncol. 2010 Dec; 119 (3): 436–43. Epub 2010 Sep 25.
- Куведя Д. А., Шипулина О. Ю., Минкина Г. Н., Луксасова О. Современные требования к диагностике генитальной папилломавирусной инфекции: количественный подход. Тезисы 2 Всероссийского конгресса дерматовенерологов, СПб, 2007.
- Gravitt P. E., Kovacic M. B., Herrero R. et al. High load for most high risk human papillomavirus genotypes is associated with prevalent cervical cancer precursors but only HPV16 load predicts the development of incident disease // Int J Cancer. 2007; 121: 2787–93.
- Boulet G. A., Horvath C. A., Berghmans S. et al. Human Papillomavirus in cervical cancer screening: important role as biomarker // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 17: 810–817, 2008.
- Constandinou-Williams C., Stuart I. Collins, Sally Roberts et al. Is Human Papillomavirus Viral Load a Clinically Useful. Predictive Marker? A Longitudinal Study // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010; 19: 832–837.
- Hesslink A. T., Berkhof J., Heideman D. A. et al. High-risk human papillomavirus DNA load in a population-based cervical screening cohort in relation to the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer // Int J Cancer. 2009; 124: 381.
- Broccoli F., Chiari S., Piana A., Castiglia P., Dell'Anna T. et al. Prevalence and viral load of oncogenic human papillomavirus types associated with cervical carcinoma in a population of North Italy // J Med Virol. 2009 Feb; 81 (2): 278–287.
- Прилепская В. Н., Роговская С. И., Кондриков Н. И., Сухих Г. Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
- Стерн П. Л., Китченер Г. С. пер с англ. под общ. ред. акад. РАМН Г. Т. Сухих, проф. В. Н. Прилепской. Вакцина для профилактики РШМ. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 192 с.: ил.
- Ho G. Y. F., Bierman R., Beardsley L. et al. Natural history of cervicovaginal HPV infections in young women // NEJM. 1998, 338: 423–428.
- Philip J. Disaia, William T. Creasman. Клиническая онкогинекология. Пер. с англ. под ред. Е. Г. Новиковой. М.: ООО «Рид Элсивер», 2011. Т. 1. 316 с.: ил.
- Wheeler C. M. et al. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer // J Infect Dis. 2006; 194: 1291–1299.
- Saslow D. et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer // CA Cancer J Clin. 2002; 52: 342–362.
- Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Кутуева Ф. Р. и соавт. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. Рекомендации для врачей, 2007, СПб — Великий Новгород, 64 с.
- Нестерова И. В. Стратегия и тактика иммунотерапии вторичных иммунодефицитов с инфекционным синдромом // Вестник МЕДСИ. 2009; 3: 24–32.
- Schiffman M. Integration of human papillomavirus vaccination, cytology, and human papillomavirus testing // Cancer cytopathology. 2007; 111: 145–153.
- Кулаков В. И., Прилепская В. Н., Паавонен Й. Профилактика рака шейки: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 56 с.: ил.
- Сухих Г. Т., Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. Изд. 3-е. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 192 с.: ил.
- Мынбаев О. А., Елисеева М. Ю., Доорбар Дж., Манухан И. Б. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. 2009; 8 (3): 69–79.
- Прилепской В. Н., Роговской С. И. Возможности Иопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // Рус. мед. журнал. 2008; 16 (1): 5–9.
- Кедрова А. Г., Леваков С. А., Челнокова Н. Н., Кожурина Е. В., Левакова С. Е., Саркисова А. А. Роль профилактических осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг // Гинекология. 2011; 14 (1), 56–62.
- Клинышкова Т. В., Каратюк Т. И., Турчанинкова Д. В. Дифференцированный подход к ведению больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с позиции прогнозирования // Гинекология. 2011; 13 (4), 6–40.
- Костава М. Н., Прилепская В. Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции // Рус. мед. журн. 2009; 17 (1), 9–16.
- Шварц Г. Я., Прилепская В. Н., Мынбаев О. А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. М., 2011.
- А. А. Хрянин, О. В. Решетников // Гинекология. 2013; 15 (5).



ИЗОПРИНОЗИН

инозин пранобекс • таблетки 500 мг

ПОЛНЫЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ – ПРАВИЛЬНЫЙ КУРС НА ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ



Изопринозин до 98% случаев элиминирует папилломавирусы¹



Изопринозин в комбинации с деструктивным лечением поражений шейки матки, вызванных ПВИ, снижает частоту рецидивов в 3 раза²

Продолжительность лечения при папилломавирусной инфекции:³



Остроконечные
кондиломы



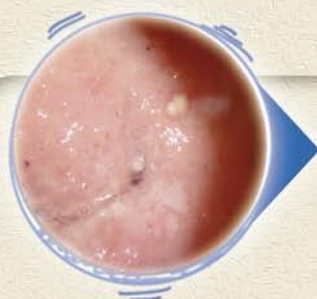
2 – 4 недели



3 курса с перерывом в 1 мес



2 таблетки 3 раза в день



Субклиническая
форма ПВИ



2 – 4 недели



2 таблетки 3 раза в день



Дисплазия шейки
матки



10 дней



2 – 3 курса с перерывом
в 10 – 14 дней



2 таблетки 3 раза в день



1. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки // Гинекология 2005;7:170-174
2. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // РМЖ 2007. Том 16. № 3. С. 1-4
3. Инструкция по медицинскому применению Изопринозина, РУ П N015167/01 от 11.02.2010

За дополнительной информацией обращаться:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2 |
Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

Мы делаем
здоровье
доступным
во всем мире

ТЕВА

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Фотосенсибилизированная фотомодификация крови – новый метод предгравидарной подготовки при привычном невынашивании беременности, ассоциированном с герпесвирусной инфекцией

А. З. Хашукоева*¹, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Свитич**, доктор медицинских наук

Э. А. Маркова*

С. А. Хлынова*, кандидат медицинских наук

М. Р. Нариманова*

М. В. Бурденко*

***ГБОУ ДПО РМАПО им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва**

****ФГБУ НИИВС им. И. И. Мечникова РАМН, Москва**

Ключевые слова: цитокины, ФНО-α, привычное невынашивание беременности, фотодинамическая терапия, фотогематерапия, фотомодификация крови, фотосенсибилизатор, герпесвирусная инфекция, генитальный герпес.

Keywords: cytokines, TNF alpha, habitual noncarrying of pregnancy, photodynamic therapy, photohemotherapy, blood photomodification, photosensitizer, herpes viral infection, genital herpes.

В настоящее время проблема привычного невынашивания беременности (ПНБ) продолжает оставаться одной из ведущих в акушерстве и гинекологии, что обусловлено высокой частотой данной патологии, несмотря на достигнутый в последние десятилетия прогресс в диагностике и лечении. По данным Всемирной организации здравоохранения частота ПНБ составляет 15–20% исходов всех беременностей [1].

Этиологию самопроизвольного прерывания беременности составляют ряд причин, среди которых доминируют инфекционная патология и иммунные нарушения [2], которые реализуются на фоне дефектов иммунной системы [3]. Доказана этиологическая роль в ПНБ герпесвирусной инфекции (ГВИ) — в частности, обусловленной вирусом простого герпеса (ВПГ-2) и цитомегаловирусом (ЦМВ) [4]. По мнению ряда авторов, основным

патогенетическим звеном самопроизвольных выкидышей является ослабление иммунитета и активизация репликационной активности ВПГ и генерализация инфекции с поражением плаценты и плода [5]. Известно, что клеточные реакции противовирусного иммунитета осуществляют макрофаги, моноциты и Т-лимфоциты, продуцирующие большое число цитокинов в ответ на антигенную стимуляцию [6]. Так как ГВИ часто протекают в субклинических формах, их диагностика затруднительна, при этом необходимо проведение противовирусного лечения.

В настоящее время существует целый ряд химиотерапевтических препаратов, обладающих противогерпетической активностью [7, 8]. Клинический опыт их применения показал, что они способны быстро и эффективно купировать острые проявления простого герпеса, но при этом не предотвращают рецидива хронической ГВИ [8].

В связи с этим в последние годы внимание специалистов привлекают другие подходы в терапии хронической

рецидивирующей ГВИ. Одной из таких методик является метод фотодинамической терапии (ФДТ), который нашел широкое применение в лечении как онкологических, так и других заболеваний [9]. Методика предусматривает фотомодификацию крови (ФМК) за счет взаимодействия оптического излучения и препарата фотосенсибилизатора (ФС) [10]. При фотодинамическом воздействии в тканях происходит фотохимическая реакция с образованием активных форм кислорода: синглетного кислорода — сильного цитотоксического агента, который повреждает мембраны и органеллы патологических клеток, вызывая их гибель.

Недавно показано, что ФДТ воздействует на вирусные частицы [11]. Таким образом, ФДТ потенциально может быть использована в терапии ГВИ. Учитывая, что одной из причин ПНБ является ГВИ, целесообразно проведение ФДТ в качестве предгравидарной подготовки к беременности. В литературе нет данных о том, как ФДТ воздействует на иммунную систему. В настоящее время повысился интерес

¹ Контактная информация: azk05@mail.ru

к изучению цитокинов при осложненной беременности [2, 12, 13]. В этой связи актуальным является изучение влияния метода фотосенсибилизированной ФМК на цитокиновый профиль при ПНБ на фоне ГВИ.

При ПНБ на фоне ГВИ большое значение имеет ряд цитокинов, выработка которых стимулируется инфекционными, в том числе и вирусными антигенами. Одним из таких цитокинов является фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) — мультипотентный модулятор иммунного ответа. Известно, что ФНО- α коррелирует с тяжестью течения инфекционного процесса [2, 4], что позволяет использовать его в качестве диагностического критерия, в том числе и при ГВИ. По данным ряда авторов показано, что повышенная продукция ФНО- α — один из фактов, способствующих ПНБ [4, 6]. К примеру, при повышении уровня ФНО- α при апоптозе клеток плаценты оценка уровня ФНО- α у пациенток с ПНБ в ранние сроки беременности необходима, особенно при ГВИ [14].

Также известно, что при вирусной инфекции вырабатываются интерфероны I типа (ИФН- α и ИФН- β), которые являются противовирусными цитокинами [8, 15]. G.Aboagye-Mathiesen и соавт. показали, что при беременности ИФН- α продуцируется тканями трофобласта, что может приводить к гиперактивации иммунных механизмов, что является следствием нарушения функционирования трофобласта и патологии беременности [16].

Среди других цитокинов, влияющих на функционирование трофобласта, выделяют трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), который регулирует дифференцировку и функциональную активность клеток трофобласта [6]. По данным J.Skrzypczak и соавт. продукция ТФР- $\beta 1$ играет важную роль в подготовке эндометрия к имплантации плодного яйца и способствует адгезии клеток трофобласта [17]. Снижение экспрессии ТФР- $\beta 1$ приводит к нарушению процесса имплантации [18, 19].

Представленные цитокины имеют особый интерес в связи с тем, что они актуальны для изучения и служат маркерами осложнений беременности [19]. Цитокиновый профиль при ПНБ на фоне ГВИ и лечении фотосенсибилизированной ФМК не изучен.

Целью настоящего исследования явился анализ экспрессии гена ФНО- α

моноклеарными клетками крови и продукции цитокинов (ФНО- α , ИФН- α , ТФР- $\beta 1$) в сыворотке крови при фотосенсибилизированной фотомодификации крови у пациенток с герпесвирусной инфекцией без привычного невынашивания беременности и с привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели было проведено комплексное обследование и лечение 74 пациенток с ПНБ и ГВИ в возрасте от 18 до 35 лет. Проведено лечение методом фотосенсибилизированной ФМК 36 женщин с ГВИ без ПНБ в анамнезе (1-я группа) и 38 женщин с ПНБ в анамнезе вирусного генеза вне беременности (2-я группа). Группу сравнения составили условно здоровые женщины-доноры без носительства вирусной инфекции (ВПГ-2, ЦМВ) по данным ретроспективного анализа.

Критериями отбора в основную группу явились: исключение генетических, эндокринных, тромбофилических, анатомических причин ПНБ; неразвивающаяся беременность и ПНБ в анамнезе; пациентки, ранее не проходившие по программе вспомогательных репродуктивных технологий. В исследование были включены женщины преимущественно с переносимостью и неэффективностью применения противовирусных препаратов в анамнезе.

Все пациентки прошли клинико-лабораторное обследование с применением стандартных методов исследования.

Методика проведения фотосенсибилизированной ФМК с препаратом Фотодитазин: внутривенное струйное введение 1 мл (концентрация 0,5 мг/мл) Фотодитазина («Вета-Гранд», РФ) в разведении на физиологическом растворе (ОАО «Биохимик», РФ) в затемненном помещении. Через 5–10 мин после инъекции проводили транскутанное 8-минутное облучение крови лазерным излучением. Облучение осуществляли с помощью диодного лазерного аппарата «Аткус-2» («Полупроводниковые приборы», РФ). Доза лазерного облучения эмпирическая (длина волны 662 нм, плотность мощности на выходе 1,85–2 Вт). На фоне проводимой терапии осуществлялся клинико-лабораторный мониторинг всех пациенток в динами-

ке для оценки влияния данного метода лечения на состояние всего организма. Курс проведения фотосенсибилизированной ФМК составил 8 процедур. Процедура проводилась согласно графику 1 раз в 3 дня.

У всех пациенток проводили забор периферической крови (до процедуры; через 1 час после процедуры; через 1 сутки после процедуры; после 3-й процедуры (9–10 сутки) и после завершения курса лечения (18–20 сутки)) для исследования иммунологических показателей.

Молекулярно-генетические и иммунологические методы исследования включали изучение уровня экспрессии гена ФНО- α и определение цитокинового профиля (ФНО- α , ИФН- α , ТФР- $\beta 1$) в сыворотке крови у обследованных женщин и у пациенток, которым проводилось фотосенсибилизированное лазерное облучение крови.

Для изучения экспрессии гена ФНО- α были использованы следующие методы: выделение РНК из моноклеарных клеток периферической крови [20], реакция обратной транскрипции и полимеразная цепная реакция в режиме реального времени. Клинические образцы (моноклеарные клетки) подвергали лизису и из лизата выделяли РНК. Для обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в качестве праймеров были использованы олигонуклеотиды «Синтол» (РФ). В работе использовали амплификатор для ПЦР-РВ ДТ-96 («ДНК-технология», РФ), позволяющий анализировать образцы ДНК/РНК в динамическом диапазоне от 1 до 10^9 копий и одновременно детектировать четыре флуоресцентных красителя (FAM/SYBR Green, ROX, R6G, CY5) с заданной программой (95 °C — 20 сек, 62 °C — 40 сек) с числом циклов 40. Изучение экспрессии гена проводили относительно экспрессии гена β -актина [21].

Определение цитокинового профиля (ФНО- α , ИФН- α , ТФР- $\beta 1$) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа согласно рекомендуемым методикам с помощью коммерческих иммуноферментных тест-систем, выпускаемых eBioscience (США) и «Вектор Бест» (РФ), и в соответствии с протоколами для постановки иммуноферментного анализа от фирмы-производителя. Регистрацию результатов иммуноферментного анализа проводили на аппарате-ридере «Reader

ELx800» (Universal Microplate Reader, ЗАО «ФинБио», Санкт-Петербург).

Материалы исследования обработаны при помощи компьютерных программ Excel и Statistica 7.0. Для проверки статистических гипотез использовались: t-критерий Стьюдента, непараметрический критерий Вилкоксона–Манна–Уитни [22]. Для всех тестов и критериев величин критического уровня значимости принималась равной 0,05, т. е. различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Для оценки влияния фотосенсибилизированной ФМК на динамику титра специфических антител нами первоначально был проведен анализ титров специфических иммуноглобулинов класса G против ВПГ-2 и ЦМВ. Было выявлено, что титры иммуноглобулинов IgG к ВПГ-2 и к ЦМВ достоверно не менялись на фоне проводимой терапии у пациенток обеих групп.

Изучая воздействие проводимой терапии на иммунную систему, мы провели комплексное определение экспрессии гена ФНО- α в мононуклеарных клетках периферической крови, а также определение уровня провоспалительного цитокина ФНО- α в сыворотке крови.

Фоновый уровень экспрессии гена ФНО- α до проведения терапии у пациенток 1-й группы без ПНБ составил $36,18 \pm 9,81 \times 10^5$ копий гена. Исследование экспрессии гена ФНО- α у пациенток в данной группе на фоне лечения выявило, что через 10 суток после начала терапии экспрессия гена ФНО- α достоверно снижалась у 60% пациенток и составляла $8,23 \pm 2,65 \times 10^5$ копий гена ($p < 0,05$). У остальных 40% пациенток была другая динамика: через сутки от начала лечения отмечалось недостоверное повышение экспрессии гена ФНО- α , что соответствовало $36,99 \pm 13 \times 10^5$ копий гена, но на фоне проводимой терапии было выявлено достоверное снижение экспрессии гена ФНО- α .

У 100% пациенток 1-й группы без ПНБ отмечалась достоверная динамика снижения экспрессии гена ФНО- α на фоне терапии и после проведения всех процедур составила $4,79 \pm 2,63 \times 10^5$ копий гена ($p < 0,05$). После завершения курса лечения тенденция снижения экспрессии гена ФНО- α в динамике у всех пациенток сохранялась.

Исследование экспрессии гена ФНО- α сопоставляли с уровнем продукции провоспалительного ФНО- α . Было получено, что у пациенток 1-й группы без ПНБ средний уровень ФНО- α до проведения терапии составил $6,16 \pm 4,1$ пг/мл. Анализ индивидуальных данных показал, что недостоверный рост продукции ФНО- α на фоне терапии был у 40% пациенток и составлял $10,03 \pm 2,8$ пг/мл после курса лечения. Следует отметить, что повышение продукции ФНО- α в сыворотке крови пациенток с хронической ГВИ является следствием того, что ФНО- α участвует в защите организма от ГВИ.

У остальных 60% пациенток наблюдалось снижение продукции ФНО- α на фоне терапии, что составило $3,9 \pm 1,6$ пг/мл после проведения курса процедуры.

У большинства пациенток с ГВИ и без ПНБ в анамнезе на фоне проводимой терапии динамика продукции ФНО- α повторяла динамику экспрессии гена ФНО- α . Таким образом, фотосенсибилизированная фотомодификация крови приводила к нормализации показателей.

Полученные результаты продукции ФНО- α были сопоставлены с данными ретроспективного анализа в группе сравнения, где фоновый уровень ФНО- α в среднем составлял $2,4 \pm 0,8$ пг/мл [2], $3,3 \pm 0,25$ пг/мл [23] и был достоверно ниже в 2 раза фонового уровня продукции ФНО- α у пациенток 1-й группы.

Сопоставляя полученные данные со 2-й группой пациенток с ПНБ в анамнезе, было выявлено, что фоновый уровень экспрессии гена ФНО- α до проведения терапии составил $40,18 \pm 10,0 \times 10^5$ копий гена ($p < 0,05$). У всех пациенток в этой группе уровень экспрессии ФНО- α до начала лечения был сопоставим со средними значениями данного показателя у пациенток в группе 1. На фоне терапии в данной группе пациенток экспрессия гена ФНО- α уже через 1 час после первой процедуры снизилась и составляла $33,64 \pm 7,72 \times 10^5$ копий гена ($p < 0,05$). Такая динамика наблюдалась у 75% пациенток. Значения экспрессии гена ФНО- α через 10 дней после процедуры в среднем составляли $43,35 \pm 14 \times 10^5$ копий гена ($p < 0,05$) — показатели экспрессии гена ФНО- α вновь вернулись на исходный уровень, как до проведения терапии у 33,4% пациенток с динамикой снижения экспрессии гена

ФНО- α через сутки после первой процедуры. Но, несмотря на такую неоднозначную динамику экспрессии гена ФНО- α на фоне терапии, после проведения курса процедур фотосенсибилизированной ФМК достоверная динамика снижения экспрессии гена ФНО- α была выявлена у 62,5% пациенток группы 2 с ПНБ и составляла $17,93 \pm 10,5 \times 10^5$ копий гена ($p < 0,05$).

У 25% пациенток 2-й группы на 10-е сутки от начала лечения отмечалось повышение экспрессии гена ФНО- α как стимулирующий эффект в ответ на фотосенсибилизированную ФМК. К завершению курса процедур наблюдалось снижение экспрессии гена ФНО- α . Данную динамику можно объяснить изначально сниженным противогерпетическим иммунитетом. Проводимая терапия, возможно, способствовала стимуляции иммунного ответа на длительную персистенцию ВПГ, истощающего иммунную систему у данной категории пациенток.

Анализируя результаты уровней продукции провоспалительного ФНО- α во 2-й группе пациенток с ПНБ в анамнезе, было выявлено, что концентрация сывороточного ФНО- α до начала терапии составляла $7,35 \pm 3,95$ пг/мл ($p < 0,05$), что было достоверно выше нормальных показателей в группе сравнения [2, 23], но сопоставимо со средними значениями у пациенток в 1-й группе. Известно, что предрасположенность к гиперсекреции ФНО- α может служить одним из факторов, способствующих привычному выкидышу и бесплодию «неясного генеза» [6]. По мнению ряда авторов, у женщин с прервавшейся беременностью в анамнезе концентрация ФНО- α более чем в 2 раза превышает показатели у пациенток с физиологически протекавшей и сохраненной беременностью [24]. Снижение продукции ФНО- α наблюдалось у 62,5% пациенток, данный показатель не менялся достоверно, при этом у 80% из этих пациенток наблюдалось повышение продукции ФНО- α в начале и середине курса процедур. В ответ на проводимую терапию повышение продукции ФНО- α наблюдалось у 37,5% пациенток через 1 час после первой процедуры. Но в исходе после проведенного курса лечения продукция ФНО- α достоверно снизилась у этих женщин. Концентрация сывороточного ФНО- α после завершения курса лечения у пациенток 2-й группы составляла $3,45 \pm 2,2$ пг/мл ($p < 0,05$) и достоверно

отличалась от значений, полученных до начала лечения и не достоверно — от нормальных показателей в группе сравнения [2, 23].

Другой показатель, который мы исследовали, это уровень ИФН- α . Его определяли в динамике у пациенток на фоне проводимой терапии фотосенсибилизированной ФМК.

Фоновый уровень сывороточного ИФН- α до проведения терапии у всех пациенток 1-й группы без ПНБ в анамнезе был равен $11,06 \pm 3,54$ пг/мл и был примерно на одном уровне у всех женщин. Данный показатель достоверно не отличался от значений, полученных у пациенток во 2-й группе с ПНБ, который составил $12,85 \pm 1,96$ пг/мл. При сопоставлении с нормальными популяционными показателями 20–120 пг/мл в группе сравнения [25], был выявлен достоверно сниженный фоновый уровень ИФН- α у всех пациенток с ГВИ. На фоне проведения терапии у пациенток 1-й и 2-й групп отмечалась недостоверная динамика подъема уровня ИФН- α . Таким образом, после проведения терапии уровень ИФН- α у всех пациенток вернулся к исходному значению. Показатели продукции ИФН- α в сыворотке крови у пациенток с ГВИ представлены в табл. 1.

Кроме того, мы проводили оценку уровней противовоспалительного цитокина ТФР- β 1 в сыворотке крови в динамике на фоне фотосенсибилизированной ФМК. Установлено, что выявление в динамике цитокина ТФР- β 1 у пациенток исследуемых групп может иметь определенное значение в оценке эффективности проводимой терапии.

При определении уровней ТФР- β 1 на фоне проведения фотосенсибилизированной ФМК у пациенток исследуемых групп, было получено, что до проведения терапии у пациенток 1-й группы без ПНБ уровень исходного ТФР- β 1 составлял $140,94 \pm 39,9$ пг/мл ($p < 0,05$) и был достоверно ниже в сравнении с ретроспективно полученным значением концентрации ТФР- β 1 в сыворотке крови здоровых доноров $243,0 \pm 6,5$ пг/мл [26]. В динамике на фоне терапии у пациенток в данной группе отмечался достоверный рост уровня ТФР- β 1 и в конце курса лечения составлял $534,4 \pm 197,5$ пг/мл.

Анализируя результаты уровней ТФР- β 1 в сыворотке крови на фоне проведения терапии у пациенток 2-й группы с ПНБ, мы получили, что исходный уровень ТФР- β 1 в этой группе составлял $391,86 \pm 48,1$ пг/мл и был

Таблица 1

Показатели продукции ИФН- α в сыворотке крови у пациенток с ГВИ на фоне фотосенсибилизированной ФМК

Время забора крови	ИФН- α , пк/мл	
	1-я группа (без ПНБ)	2-я группа (с ПНБ)
До начала терапии	$11,06 \pm 3,54$	$12,85 \pm 1,96$
Через 1 сутки	$14,1 \pm 2,57$	$13,3 \pm 2,65$
Через 10 суток	$14,3 \pm 2,58$	$12,63 \pm 1,89$
После терапии	$13,7 \pm 1,3$	$12,97 \pm 1,7$

Таблица 2

Показатели продукции ТФР- β 1 в сыворотке крови у пациенток с ГВИ на фоне фотосенсибилизированной ФМК

Время забора крови	ТФР- β 1, пк/мл	
	1-я группа (без ПНБ)	2-я группа (с ПНБ)
До начала терапии	$140,94 \pm 39,9\#$	$391,86 \pm 48,1\#$
Через 1 сутки	$168,2 \pm 54,77\#$	$323,7 \pm 122,2\#$
Через 10 суток	$302,1 \pm 158^*$	$287,8 \pm 165$
После терапии	$534,4 \pm 197,5^*/\#$	$342,13 \pm 129,9\#$

*Примечание. * достоверность различий $p < 0,05$ при сравнении между показателями в группах с фоновым уровнем; # достоверность различий $p < 0,05$ при сравнении показателей между собой в группах.*

в 1,6 раз выше, чем в группе сравнения. На фоне фотосенсибилизированной ФМК отмечалось две тенденции по динамике продукции ТФР- β 1. У 62,5% пациенток этой группы в начале курса процедур наблюдалось не достоверное снижение продукции ТФР- β 1, но к середине (10-е сутки) и к завершению курса процедур (18–20 сутки) продукция ТФР- β 1 имела тенденцию к нарастанию. У остальных 37,5% пациенток в данной группе на фоне проводимой терапии в динамике отмечался достоверный рост ТФР- β 1 в сравнении с аналогичными показателями в 1-й группе (рис. 2 (В)), что способствует подготовке эндометрия к имплантации плодного яйца и адгезии клеток трофобласта. Данные динамики продукции ТФР- β 1 в сыворотке крови у пациенток с ГВИ на фоне фотосенсибилизированной ФМК представлены в табл. 2.

Обсуждение

Изучение влияния метода фотосенсибилизированной ФМК на цитокиновый профиль при ПНБ на фоне ГВИ является актуальным исследованием, учитывая повышение частоты самопроизвольных выкидышей. Проведенные исследования по оценке экспрессии гена ФНО- α и цитокинового профиля (ФНО- α , ИФН- α , ТФР- β 1) на фоне фотосенсибилизированной ФМК установили, что наиболее достоверными показателями оценки эффек-

тивности проводимой терапии явились ФНО- α и ТФР- β 1.

На основании вышеприведенных данных мы выявили, что у большинства пациенток с ГВИ 1-й группы без ПНБ в анамнезе динамика продукции ФНО- α повторяла динамику снижения экспрессии гена ФНО- α . Во 2-й группе пациенток с ГВИ и ПНБ наблюдалась динамика снижения экспрессии гена ФНО- α и отсроченное до 10-х суток снижение продукции ФНО- α . В данном случае, учитывая состояние иммунной дисфункции на фоне хронической ГВИ, отсроченная продукция ФНО- α была индуцирована, возможно, проводимой терапией.

При исследовании уровней ТФР- β 1 на фоне проведения фотосенсибилизированной ФМК у пациенток исследуемых групп отмечалась преимущественная динамика роста данного показателя. Поддержание высоких уровней ТФР- β 1, возможно, способствует торможению репликации ВПГ, что благоприятно для планирования и вынашивания беременности. Е. Ball и соавт. доказано, что ТФР- β 1 и другие его изоформы не являются патологическими факторами роста в процессе формирования трофобласта, тем самым не могут способствовать привычному выкидышу [27, 28]. Поэтому принимая во внимание данный факт, можно сказать, что полученная нами положительная динамика роста данного показателя у пациенток с ГВИ и ПНБ, в дальней-

шем, возможно, благоприятно скажется на исходе последующей беременности.

Анализ титров специфических иммуноглобулинов класса G против ВПГ-2 и ЦМВ и реакции системы интерферонов (ИФН-α) на проведение фотосенсибилизированной ФМК не был показательным в нашем исследовании. Мы получили отсутствие динамики титров антител и уровня ИФН-α на фоне проведения терапии. По данным Ф.И.Ершова и соавт. при хронической герпесвирусной инфекции ИФН-статус характеризуется практически полным отсутствием ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов [25].

Таким образом, у пациенток всех исследуемых групп уровни сывороточного ИФН-α несмотря на проведение фотосенсибилизированной ФМК оставались в пределах фоновых значений, что характеризует глубокое подавление интерферонгенеза — интерферондефицитное состояние. Фотосенсибилизированная ФМК не повлияла на показатели сывороточного ИФН-α и нам не удалось показать эффект фотосенсибилизированной ФМК на примере исследования уровня сывороточного ИФН-α. Отсутствие ответа на проводимую терапию со стороны системы интерферона требует проведения комбинированной терапии рецидивирующей ГВИ.

Изучение клинической эффективности метода фотосенсибилизированной ФМК показало, что при дальнейшем динамическом наблюдении в течение 1 года за пролеченными пациентками эпизодов рецидива ГВИ не было зарегистрировано ни у одной пациентки. Беременность наступила у 7 (19,4%) женщин 1-й группы и у 24 (63,2%) женщин 2-й группы. На момент проведения анализа 15 женщин с ПНБ в анамнезе находились во втором триместре беременности. Рецидивов ГВИ во время беременности также не было зарегистрировано.

Выводы

1. Фотосенсибилизированная ФМК может стать эффективным самостоятельным методом предгравидарной подготовки или в составе комплексной противовирусной терапии у пациенток с ГВИ и ПНБ в анамнезе.
2. Определение экспрессии гена ФНО-α и цитокинового профиля (ФНО-α, ТФР-β1) позволяет отслеживать эффективность фотосенсибилизированной ФМК и доказы-

вает целесообразность ее применения. Проведение оценки изучаемых показателей возможно для определения эффективности других методов терапии ГВИ при ПНБ. ■

Литература

1. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. Методические пособия и клинические протоколы. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 219 с.
2. Гаджиева Ф.Г. Цитокины как патогенетические маркеры воспалительного процесса при невынашивании беременности инфекционного генеза // Проблемы репродукции. 2011; 17 (1), 110–113.
3. Редькин Ю.В., Мирошник О.А. Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы. Выпуск 2. Омск: Полиграфический центр, 2005. 245 с.
4. Макаров О.В., Озолина Л.А., Сумеди Т.Н. Изменение показателей иммунитета у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза в I триместре // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2008; 6, 28–32.
5. Попова А.Ф., Пастушков В.Л. Клинические и лабораторные аспекты герпетической инфекции у пациенток с невынашиванием беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2010; LIX (6), 58–68.
6. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Генитальный герпес. М.: Миклош; 2010. 343 с.
7. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Подходы к иммунотерапии рецидивирующего простого герпеса // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010; 3, 10–15.
8. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. Справочник. 2-е изд. М.: Гэотар-Медиа; 2006. 311 с.
9. Хашукоева А.З., Свитич О.А., Маркова Э.А., Отдельнова О.Б., Хлынова С.А. Фотодинамическая терапия — противовирусная терапия? История вопроса. Перспективы применения // Лазерная медицина. 2012; 16 (2), 63–67.
10. Гейнц А.В., Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М., Трухманов Р.С. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы // Лазерная медицина. 2007; 11 (3), 42–46.
11. Kvacheva Z. B., Lobanok E. S., Votikov V. I., Shukanova N. A., Vorobei A. V., Nikolaeva S. N., Titov L. P. Photodynamic inhibition of infection caused by herpes simplex virus type 1 in the cultured cells, by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins // Vopr. Virusol. 2005, 50 (4), 44–47.
12. Бахарева И.В., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Свитич О.А., Романовская В.В. и др. Экспрессия генов молекул врожденного иммунитета (TLR2, TLR4, HBD1) при беременности с высоким риском реализации внутриутробной инфекции // Лечение и профилактика. 2012; 1 (2), 44–50.
13. Соснова Е.А. Предгравидарная подготовка пациенток с вирусными инфекциями // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011, 10 (5), 72–78.
14. Pamele A. Carpentier, Andra L. Dingman, Theo D. Palmer. Placental TNF-α signaling in illness-induced complications of pregnancy // The American Journal of Pathology. 2011, 178 (6), 2802–2810.
15. Baran S., Tying S. K. et al. The interferons // Mechanisms of action and clinical applications. 1991, 266 (10), 1375–1383.
16. Aboagye-Mathiesen G., Th F. D., Zdravkovic M., Ebbesen P. Human trophoblast interferons: production and possible roles in early pregnancy // Early Pregnancy. 1995, 1 (1), 41–53.
17. Jana Skrzypczak, Przemyslaw Wirstlein, Mateusz Mikolajczyk, Grzegorz Ludwikowski, Tomasz Zak. TGF superfamily and MMP2, MMP9, TIMP1 genes expression in the endometrium of women with impaired reproduction // Folia Histochem Cytobiologica. 2007, 45 Suppl. 1, 143–148.
18. Zhao F. X., Zhang Y. Y., Liu R. H., Li S. M. Effect of blockage of costimulatory signal on murine abortion-prone model // Chinese medical Journal. 2007, 120 (14), 1247–1250.
19. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Ганковская О.А. Невынашивание беременности и врожденный иммунитет. М.: Гэотар-Медиа 2007, 175 с.
20. Ковальчук Л.В., Игнатъева Г.А., Ганковская Л.В. Иммунология. Практикум. Учебное пособие. М.: Гэотар-Медиа 2012, 174 с.
21. Ганковская О.А., Бахарева И.В., Ганковская Л.В., Сомова О.Ю., Зверев В.В. Исследование экспрессии генов TLR9, NF-κB, ФНОα в клетках слизистой цервикального канала беременных с герпесвирусной инфекцией // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2009; 2, 61–65.
22. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999, 462 с.
23. Гайдарова Н.Ф. Женская консультация. Оценка метаболического резерва фагоцитов при привычном невынашивании у беременных с энтеровирусной инфекцией. 2012; 1, 66–70.
24. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005, с. 304 (7–10, 64–67).
25. Ершов Ф.И. Система интерферонов в норме и при патологии. М.: Медицина 1996, 239 с.
26. Кубанова А.А., Бутарева М.М., Саватеева М.В., Маркушева Л.И. Динамика трансформирующего фактора роста-β при УФ-терапии с длиной волны 311 нм у больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. 2006; 5, 53–55.
27. Ball E., Robson S. C., Ayis S., Lyall F., Bulmer J. N. Expression of TGF beta in the placental bed is not altered in sporadic miscarriage // Placenta. 2007; 28 (8–9), 965–971.
28. Gao M. Z., Zhao X. M., Lin Y., Sun Z. G., Zhang H. Q. Effects of EG-VEGF, VEGF and TGF-β1 on pregnancy outcome in patients undergoing IVF-ET treatment // J Assist Reprod Genet. 2012; 29 (10), 1091–1096.

Mg[®]
Donat

Натурально!

Позаботьтесь о вашем ГЛАВНОМ сокровище

Во время беременности будущие мамы часто испытывают дискомфорт от различных расстройств, таких как запоры, изжога и нарушения в работе пищеварения. Так же им приходится уделять внимание наличию в рационе достаточного количества минералов, особенно магния. Магний необходим для становления костей и развития зубов у новорожденного. Недостаток магния может привести к мышечным судорогам и, даже, к преждевременным родам. Всего 300-500 мл натуральной минеральной воды Донат Мг позаботится о вашем главном сокровище – о Вашем здоровье и здоровье Вашего малыша.



Для здоровья!

www.donat.ru

Значение полиморфизма и экспрессии генов цитокинов в прогнозировании риска преждевременных родов

В. Н. Кузьмин¹, доктор медицинских наук, профессор
Г. А. Мурриева

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: преждевременные роды, аллельный полиморфизм генов, цитокины, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкины.

Keywords: premature birth, allelic polymorphisms of genes, cytokines, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins.

Проблема преждевременных родов (ПР) является одной из наиболее актуальных в современном акушерстве и гинекологии, а также перинатологии, поскольку недоношенность обуславливает значительную долю перинатальной заболеваемости и смертности [1–5].

Определение понятия преждевременных родов за последние несколько десятилетий подверглось значительным изменениям. Согласно последнему определению Всемирной организации здравоохранения преждевременными считаются роды, произошедшие на сроке от 22 до 37 недель (154–259 дней беременности, считая от первого дня последней менструации) плодом массой 500 и более граммов. Вплоть до января 2012 г. в Российской Федерации действовали временные границы, установленные приказом МЗ РФ № 318 от 1992 г., согласно которому преждевременными считались роды на сроке от 28 до 37 недель (196–259 дней беременности). Роды, произошедшие на сроках от 22 до 28 недель, выделяли в отдельную группу, а случаи смерти детей, родившихся в данные сроки и имеющих массу тела от 500 до 999 граммов, в первые 7 дней жизни не учитывались в статистике перинатальной смертности [3–5].

В последние годы активно ведется научная работа по поиску значимых предикторов ПР. Несмотря на широкий ряд существующих методов прогнозирования, наличие выделенных биомаркеров, чувствительность применяемых в данное время тестов недостаточно высока и составляет порядка 40–60%, таким образом, около половины случаев преждевременных родов являются не спрогнозированными. Большие надежды в прогнозировании ПР возлагаются на инновационные иммунологические, биохимические, а также генетические тесты, внедрение которых на практике позволит проводить более раннюю и более точную оценку риска ПР [4, 6, 7].

Так, например, актуальность изучения механизмов активации врожденного иммунитета была подтверждена в 2011 г., когда Нобелевская премия по медицине была присуждена Брюсу Бойтлеру, Ральфу Стейнмену и Жюлю Хоффману за работы в области иммунологии (за исследование меха-

низмов активации врожденного иммунитета, открытие роли дендритных клеток в адаптивном иммунитете).

К тому же все больше и больше последних медицинских публикаций склоняются к генетической предрасположенности преждевременных родов. В результате чего американскими учеными была разработана отдельная база данных преждевременных родов, чтобы упорядочить и облегчить работу с набором генов и генетических вариантов, которые могут быть вовлечены в развитие ПР [8].

ПР являются полиэтиологической патологией, однако в настоящее время анализ механизмов развития преждевременных родов позволяет выделить четыре основные причины: активация материнской и/или плодовой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (стресс), тромбофилические нарушения, перерастяжение миометрия вследствие многоводия, многоплодия, пороков развития матки и др., локальный или системный воспалительный процесс [5, 6, 9].

На последнем хотелось бы остановиться подробнее, т.к. по данным многочисленных исследований 30–40% ПР обусловлено наличием инфекции, в т.ч. и разнообразными инфекционными процессами на различных уровнях репродуктивной системы. Причиной преждевременных родов могут стать как тяжелые воспалительные заболевания, например хориоамнионит, так и неспецифические инфекционные заболевания влагалища, в т.ч. бессимптомно протекающие явления дисбиотических состояний половых путей женщины [1, 5, 6, 10].

Непосредственными участниками данного патогенетического механизма ПР являются цитокины, цитоплазматические металлопротеиназы и простагландины, действующие опосредованно через ряд рецепторов. Основными пусковыми рецепторами являются образ-распознающие рецепторы (pattern recognition receptors, PRR), различающие чужеродные структуры веществ. В то же время PRR реагируют и на такие сигналы «опасности», как продукты окислительного стресса, в связи с чем последствия гипоксии и окислительное повреждение тканей также рассматриваются как гипотетический этиологический фактор ПР. Однако наиболее важные рецепторы представлены группой toll-подобных рецепторов (TLR). Путем активации лигандом вначале PRR-, а затем TLR-рецепторов происходит запуск ядерного

¹ Контактная информация: vnkuzmin@rambler.ru

фактора NF-κB, который в свою очередь активирует транскрипцию генов цитокинов. В их числе интерлейкины (ИЛ) 6, 8 и 10, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), трансформирующий фактор роста (ТФР) и др. Существуют данные о том, что ТФР-β1 участвует в формировании иммунного ответа на плод, подобно отторжению аллотрансплантата [11–13].

Участие TLR в инициации преждевременных родов было подтверждено в ходе многочисленных экспериментальных исследований. Так, в работе К. М. Adams, Waldorf и соавт. на макаках-резусах было показано, что внутриматочное введение липополисахаридов приводит к повышению в амниотической жидкости уровней ИЛ-8, ФНО-α, простагландинов (ПГ) ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} и появлению маточных сокращений. При этом, если за 1 ч до введения липополисахаридов вводили антагонист TLR-4, уровень провоспалительных цитокинов и частота маточных сокращений были значительно ниже [14].

В случае гиперактивации иммунитета происходит резкое увеличение уровня цитокинов, сопровождающееся воспалительными и деструктивными процессами.

ИЛ-1β и ФНО-α увеличивают продукцию ферментов: матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 3 и 9, и катепсина S. Результатом чего является деградация внеклеточного матрикса. Кроме того, ИЛ-1β снижает экспрессию тканевого ингибитора металлопротеиназ. Эти ферменты разрушают волокна коллагена и эластина в межклеточном матриксе шейки матки [5, 15].

ИЛ-1β стимулирует продукцию некоторыми клетками циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и ПГЕ₂, которые действуют на гладкие мышечные клетки шейки и тела матки, способствуя ее преждевременному созреванию. ИЛ-8 является хемоаттрактантом для нейтрофилов, которые мигрируют в шейку матки и вырабатывают ММП-8 (нейтрофильную коллагеназу) и нейтрофильную эластазу — ферменты, также участвующие в разрушении межклеточного матрикса [5, 15].

Провоспалительные цитокины активируют цитотоксические свойства NK-клеток и фагоцитарную активность макрофагов, которые находятся в повышенном количестве в децидуа и при восходящей инфекции могут оказывать прямое повреждающее действие на трофобласт и плаценту, провоцируя механизмы активации сократительной деятельности матки [5, 15].

Изучение уровня провоспалительных цитокинов в качестве биомаркеров риска преждевременных родов было эмпирически подтверждено многими учеными. Широко исследованы уровни различных цитокинов в крови, околоплодных водах и цервикальной слизи женщин с преждевременными родами. Однако, с точки зрения прогнозирования ПР, более ценным биоматериалом является цервикальная слизь, так как изменение концентрации цитокинов в ней может свидетельствовать о локальной инвазии патогена без системной реакции [9].

Так, R. Romero и соавт. доказали, что увеличение уровня цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 в амниотической жидкости прямо пропорционально риску развития преждевременных родов инфекционного генеза [5].

А. Р. Murtha и соавт. в своем исследовании выявили, что беременные с клиническими проявлениями угрозы преждевременных родов и при повышении уровня ИЛ-6 в плазме крови до 8 пг/мл и выше рожали гораздо раньше пациенток

с такими же жалобами, но меньшим уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови [16].

В исследовании J. Dowd и соавт. было показано значительное повышение концентрации ИЛ-8 в цервикальной слизи в сроке 28 ± 2,5 нед у пациенток, впоследствии родивших преждевременно по сравнению с женщинами, дожившими беременность [17].

К сожалению, в большинстве исследований изолированное определение уровня цитокинов как биомаркеров преждевременных родов имело невысокую чувствительность и специфичность, а зачастую полученные сведения имели противоречивый характер, следствием чего стал поиск комбинации определенных прогностических факторов [9].

Так, несколько исследователей, независимо друг от друга, определяли целесообразность комплексной оценки повышения уровня ИЛ-6 и фетального фибронектина, но высокой прогностической ценности также выявлено не было [9, 18–20].

Развитие молекулярно-генетических методов исследования позволило пересмотреть преждевременные роды как патологию, обусловленную реализацией фенотипа, т. е. проявление генотипа, опосредованного рядом внешнесредовых факторов [7].

Учитывая зависимость риска ПР от инфекционно-воспалительных процессов, интерес многих ученых направлен на изучение генетически обусловленных особенностей данных процессов. Наибольшее число работ было посвящено изучению генов провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1α и ИЛ-β, ИЛ-6, ФНО-α [7].

Наиболее частым изменением структуры генов цитокинов является полиморфизм единичных нуклеотидов (single nucleotide polymorphism, SNP). Эти генетические вариации вносят важный вклад в индивидуальные особенности иммунного ответа и течение инфекционных заболеваний, в т. ч. и преждевременные роды [7, 21, 22].

Отличительной особенностью генетических полиморфизмов является их зависимость как от факторов внешней среды (географическая зона, питание), так и особенностей макроорганизма (наличие инфекции, этническая принадлежность) [21, 22].

Большинство известных SNP генов цитокинов располагаются в регуляторных участках генов и напрямую влияют на их транскрипционную активность и, как следствие, концентрацию данного цитокина в плазме крови [21, 22].

К настоящему времени наиболее широко изучена взаимосвязь между SNP ФНО-α и преждевременными родами. Например, замена аденина на гуанин в промоторной области гена ФНО-α в позиции -308 (ФНО-α-308) приводит к увеличению продукции данного цитокина, следствием чего является аномальное течение воспалительной реакции. Само по себе наличие данной аллели, независимо от гомоили гетерозиготности, повышает риск ПР в 2 раза, а в сочетании с клинически проявляемым бактериальным вагинозом (БВ) риск увеличивается более чем в 6 раз. Стоит также отметить, что носители данной аллели, принадлежащие к разным расам, имели достоверно различные риски: негроиды в 2,5 раза больше по сравнению с контрольной группой, европеоиды — в 1,6 раза. Аллель ФНО-α-308G также ассоциирована с хориоамниотитом и мочеполовой инфекцией среди преждевременно рожденных детей [23].

N. M. Jones и др. (США, 2010) определяли корреляцию между полиморфизмом генов трех провоспалительных цитокинов (ФНО-α/G308A, ФНО-α/G238A и ИЛ-1β + C3954T),

БВ и преждевременными родами. В данном исследовании авторы не обнаружили ранее выявленное взаимодействие (Macones и др., 2004; Engel и др., 2005) между баллами Nugent и полиморфизмом ФНО- α /G308A. Однако некая взаимосвязь между генотипом ФНО, БВ и риском развития ПР все-таки была выявлена. Так, наличие отрицательной аллели ФНО- α -238 в 1,5 раза увеличивает риск развития БВ независимо от этнической предрасположенности. Сочетание данной аллели и значения критерия Ньюджента от 4 и выше достоверно повышает риск ПР [24].

ИЛ-6 — второй по частоте исследований ассоциации цитокинов с преждевременными родами, является мощным провоспалительным цитокином, как и ИЛ-1 и ФНО, но продуцируется несколько позже последних.

Ряд исследований показал протективное действие однонуклеотидного полиморфизма СС аллели rs1800795, расположенного в промоторной зоне гена ФНО-6, механизм которого пока остается не до конца ясен. При этом протективное действие оказывает только гомозигота СС (по сравнению с генотипами СG и GГ) и только на представительниц европеоидной расы [25].

Генотип GГ полиморфизма -174C/G гена ИЛ-6 у беременных также ассоциирован с преждевременными родами [25].

По мнению ряда ученых в патогенезе ПР имеет значение не только генотип матери, но и генотип плода. Yilmaz и соавт. (2012) выявили ряд особенностей в генотипах недоношенных детей и их матерей. Были взяты образцы ДНК из материнской и пуповинной крови в 100 случаях преждевременных родов и 101 случае срочных. Взятые образцы были оценены на предмет следующих полиморфизмов: ФНО- α (-238G/A, -308G/A), ИЛ-1 α (4845G/T), ИЛ-1 β (-511C/T). Генотип ФНО- α -238G/A достоверно чаще встречался у детей, рожденных в срок. Гетерозиготность плода и матери по данному полиморфизму оказалась связана со срочными родами, также как и наличие полиморфизмов ФНО- α -308GA и AA. Однако женщины, имеющие генотип ФНО- α -308GA и беременные плодом с генотипом ФНО- α -308GG, обладают достоверно более высоким риском ПР. Кроме того, аллель 4845 T гена ИЛ-1 α значительно чаще выявлялась у преждевременно родивших и рожденных матерей и детей. Среди недоношенных детей значительно чаще встречались полиморфизмы 4845 TT гена ИЛ-1 α и 511 TT гена ИЛ-1 β . Последний указанный полиморфизм также гораздо чаще встречался у преждевременно родивших женщин [26].

M. F. Annells, P. H. Hart, C. G. Mullighan и др. (Австралия, 2004) изучали взаимосвязь между преждевременными родами и 22 одиночными нуклеотидными полиморфизмами генов цитокинов и медиаторов апоптоза, в том числе гена ФНО- α /G308A и пришли к выводу, что полиморфизмы иммунорегуляторных генов могут влиять на риск преждевременных родов или преждевременный разрыв плодных оболочек [27].

Анализ литературы, проведенный M. W. Varner, M. S. Esplin (США, 2005), также подтвердил, что частота как самопроизвольных преждевременных родов, так и преждевременных родов с гистологически верифицированными признаками воспаления и повышенной концентрацией воспалительных цитокинов связана с полиморфизмом таких генов, как ФНО- α -308, ИЛ-1 β + 3953/3954 и ИЛ-6-174 [28].

Однако метаанализ, проведенный R. Menon, M. Meriardi, A. P. Betran и др. (США, 2006) путем систематического обзора, говорит об отсутствии статистически значимой связи между

однонуклеотидным полиморфизмом гена ФНО- α /G308A и ПР [29].

В целом исследования взаимосвязи между полиморфизмом генов цитокинов, в т.ч. и наиболее изученного ФНО- α /G308A, и риском преждевременных родов дали неоднозначные, порой противоречивые результаты. Это, возможно, объясняется несколькими факторами: полиморфизмы не по-настоящему функциональны, но тесно связаны с другими близлежащими функциональными изменениями гена; существуют ген-ген-взаимодействия, которые усложняют восприимчивость; этническое разнообразие изучаемых групп; иные важные воздействия окружающей среды полностью не учитывались или были исключены при исследовании популяций [24].

Несмотря на то, что большинство исследований по данной тематике представляют собой предварительные доказательства корреляции между SNP генов цитокинов и преждевременными родами, данный вопрос не теряет своей актуальности, что обусловлено несколькими факторами. Так, при выявлении прогностически значимых полиморфизмов ПР выявление групп риска будет возможно на досимптомном этапе заболевания, что позволит заблаговременно проводить адекватную профилактику. Кроме того, одно из основных преимуществ генетических методов над другими — диагностика выполняется всего один раз в жизни и не зависит от динамических изменений организма.

Таким образом, изучение полиморфизмов генов цитокинов как биомаркеров ПР представляется перспективным и актуальным, что обусловлено выявлением новых, более узких, групп риска, а также выбором наиболее оптимальной терапии и профилактики данной патологии. ■

Литература

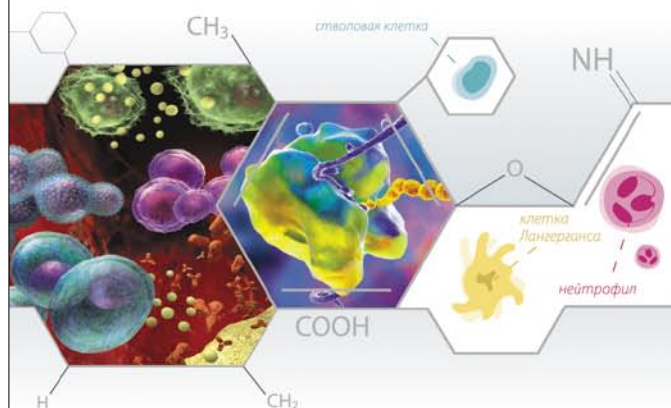
1. Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е., Савельева Г. М. ред. Акушерство: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 376–388.
2. Кулаков В. И., Мурашко Л. Е. Преждевременные роды. М.: Медицина; 2002: 26–31.
3. Макаров О. В., Козлов П. В., Николаев Н. Н. Современные перинатальные подходы при ведении недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек // Вестник РГМУ. 2006; 4 (51): 64–67.
4. Сухих Г. Т., Вартапетова Н. В. Преждевременные роды. Клинический протокол. ФГУ «НЦ АГиП им. В. И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ. Институт здоровья семьи; 2010. 28 с.
5. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности. М.: МИА; 2010. 536 с.
6. Протопопова Н. В., Шапошникова М. А. Современный взгляд на проблему преждевременных родов // Сибирский медицинский журнал. 2009; 3: 28–33.
7. Ходжаева З. С., Донников А. Е., Федотовская О. И. Современные подходы и перспективы определения риска спонтанных преждевременных родов. VI международный конгресс по репродуктивной медицине. М. 2012; 104–105.
8. База данных «dbPTB: a database for preterm». <http://ptbdb.cs.brown.edu/dbPTBv1.php>.
9. Макаров О. В., Бахарева И. В., Кузнецов П. А., Романовская В. В. Современные подходы к прогнозированию преждевременных родов // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007; 7 (6); 10–15.
10. Galinsky R., Polglase G. R., Hooper S. B., Black M. J., Moss T. J. M. The Consequences of Chorioamnionitis: Preterm Birth and Effects on Development. Review Article // Journal of Pregnancy. 2013; 11p.

11. Bauer S., Muller T., Hamm S. Pattern recognition by Toll-like receptors // *Advances in experimental medicine and biology*. 2009; 653: 15–34.
12. Li L., Kang J., Lei W. Role of Toll-like receptor 4 in inflammation-induced preterm delivery // *Molecular human reproduction*. 2010; 16: 267–272.
13. Thaxton J. E., Nevers T. A., Sharma S. TLR-Mediated Preterm Birth in Response to Pathogenic Agents. Review Article // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2010; 2010; 8 p.
14. Макаров О. В., Ганковская Л. В., Бахарева И. В., Кузнецов П. А., Карташов Д. Д. Современные методы лечения при преждевременных родах // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009; 2: 29–34.
15. Romero R., Chaiworapongsa T., Gotsch F., Yeo L., Madan I., Hassan S. S. The diagnosis and management of preterm labor with intact membranes // *Clinical maternal fetal medicine online*. 2012; 29. <http://clinicalmaternalfetalmedicineonline.com/>.
16. Murtha A. P., Greig P. C., Jimmerson C. E., Herbert W. N. Maternal serum interleukin-6 concentration as a marker for impending preterm delivery // *Obstetrics and gynecology*. 1998; 91: 161–164.
17. Dowd J., Laham N., Rice G., Brennecke S., Permezel M. Elevated interleukin-8 concentrations in cervical secretions are associated with preterm labour // *Gynecologic and obstetric investigation*. 2001; 51 (3): 165–168.
18. Coleman M. A., Keelan J. A., McCowan L. M. et al. Predicting preterm delivery: comparison of cervicovaginal interleukin (IL)-1 beta, IL-6 and IL-8 with fetal fibronectin and cervical dilatation // *European journal of obstetrics gynecology, and reproductive biology*. 2001; 95: 154–158.
19. Grenache D. G., Hankins K., Parvin C. A., Gronowski A. M. Cervicovaginal Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor-6, and Interleukin-2 Receptor as Markers of Preterm Delivery // *Clinical chemistry*. 2004; 50: 1839–1842.
20. LaShay N., Gilson G., Joffe G. et al. Will cervicovaginal interleukin-6 combined with fetal fibronectin testing improve the prediction of preterm delivery? // *The Journal of maternal-fetal medicine*. 2000; 9 (6): 336–341.
21. Ризванова Ф. Ф., Пикуза О. И., Файзуллина Р. А., Гайфуллина Р. Ф., Ризванов А. А., Кравцова О. А. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов // *Педиатрия*. 2010; 06 (10).
22. Симбирцев А. С., Громова А. Ю. Функциональный полиморфизм генов цитокинов регуляторных молекул воспаления // *Цитокины и воспаление*. 2005; 4 (1): 3–10.
23. Macones G., Parry S., Elkousy M., Clothier B., Ural S., Strauss J. 2004 a. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004; 190 (6): 1504–1508.
24. Jones N. M., Holzman C., Friderici K. H., Jernigan K., Chung H., Wirth J., Fisher R. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery // *Journal of reproductive immunology*. 2010; 87 (1–2): 82–89.
25. Wu I. W., Clark E. A., Stoddard G. J., Watkins W. S., Esplin M. S., Manuck T. A. et al. Effect of interleukin-6 polymorphism on risk of preterm birth within population strata: a meta-analysis // *BMC Genetics*. 2013; 14: 9 p.
26. Yilmaz Y., Verdi H., Taneri A., Yazici A. C., Ecevit A. N., Karakas N. M. et al. Maternal-fetal proinflammatory cytokine gene polymorphism and preterm birth // *DNA and cell biology*. 2012; 31 (1): 92–97.
27. Annells M. F., Hart P. H., Mullighan C. G., Heatley S. L., Robinson J. S., Bardy P. et al. Interleukins-1, 4, 6, 10, tumor necrosis factor, transforming growth factor-beta, FAS, and mannose-binding protein C gene polymorphisms in Australian women: Risk of preterm birth // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004; 191 (6): 2056–2067.
28. Varner M. W., Esplin M. S. Current understanding of genetic factors in preterm birth // *BJOG*. 2005; 112 (1): 28–31.
29. Menon R., Meriardi M., Betran A. P., Dolan S., Jiang L., Fortunato S. J. et al. Analysis of association between maternal tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism (-308), tumor necrosis factor concentration, and preterm birth // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006; 195 (5): 1240–1248.

ГРОПРИНОСИН

Инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 20, № 30 и № 50

**Иммуностимулирующий препарат
с противовирусной активностью**



Уникальное двойное действие

- Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов
- Активирует противовирусный иммунитет



**Для комплексной терапии
вирусных инфекций**



ГЕДЕОН РИХТЕР

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

РЕКЛАМА

Патогенетическая терапия мастопатий

О. В. Чечулина, доктор медицинских наук

ГОУ ДПО Казанская ГМА, Казань

Ключевые слова: молочная железа как орган репродуктивной системы, мастопатии, патогенетическая терапия функциональных состояний и доброкачественных заболеваний молочных желез, гинекологическо-маммологический скрининг.

Keywords: mammary gland as reproductive system organ, mastopathies, pathogenetic therapy of functional states and benign diseases of mammary glands, gynecological and mammalogy screening.

В последние годы отмечается высокая распространенность заболеваний молочных желез и их патологических состояний. К последним относятся мастопатии, масталгии, мастодинии — одностороннее или двустороннее, это патологическое состояние может являться проявлением функциональных и органических заболеваний молочной железы. Масталгия может быть начальным признаком или одним из симптомов фиброзно-кистозной мастопатии — наиболее распространенной доброкачественной патологии молочных желез.

Болезни женских половых органов и молочных желез занимают ведущее место в заболеваемости женщин. Эти болезни крайне многообразны, они не только нарушают трудоспособность женщин, но нередко отражаются на их репродуктивной функции. Крайне высока частота встречаемости злокачественных опухолей женских половых органов и молочной железы. Интерес медиков к проблеме заболеваемости молочных желез обусловлен несколькими причинами. Первое место среди них занимает неуклонный рост онкологических и нераковых заболеваний молочных желез (НЗМЖ) во всем мире. Весьма актуальны и вопросы, связанные с лактацией и грудным вскармливанием. Кроме того, заболевания других систем организма могут отражаться на состоянии молочных желез.

Ежегодно в мире диагностируют около миллиона новых случаев рака молочной железы. При этом эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) прогнозируют рост частоты возникновения данного заболевания: в мире ежегодно будут диагностировать от 800 000 до 1 000 000 новых случаев.

По данным американской статистики, в США ежегодно заболевают раком молочной железы 180 000 женщин, при этом 46 000 (25,5%) из них умирают. По данным Е. М. Акселя и соавт. (1997), вероятность заболеть раком молочной железы у новорожденной девочки в течение жизни составляет приблизительно 3,5%.

Увеличение доли рака молочной железы в структуре онкологической заболеваемости наблюдается и в РФ, и в других странах СНГ. С 1996 г. раку молочной железы принадлежит первое место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями среди женщин в СНГ; это наиболее заметно влияет на сокращение средней продолжительности жизни (Л. Е. Комарова, 2002; В. А. Хайленко, 2002). В России стандартизованный показатель заболеваемости раком молочной железы оценивают в 33,5 случая на 100 000 женщин, причем прирост заболеваемости каждые 5 лет составляет 15–16% [1, 2].

Первый пик заболеваемости приходится на репродуктивный период в возрасте от 30 до 40 лет. По данным статистики число заболевших за этот период составляет 80–100 на 100 000 женщин. В последующие годы жизни отмечается увеличение частоты развития рака молочных желез, в частности, если в возрасте 50 лет регистрируется 180 случаев, то после 65 лет — 250 случаев на 100 000 женщин [3].

По данным ВОЗ, к концу столетия раком молочных желез ежегодно будет болеть около 750 тыс. женщин, что может явиться главной причиной смертности женщин в возрасте от 40 до 55 лет [1]. Такая же тенденция прослеживается в большинстве европейских государств. По данным ЮНЕСКО, ведущей причиной смерти среди молодых женщин в 28 индустриальных странах за последние 10 лет является рак молочной железы.

В настоящее время общепризнано, что рак молочной железы на фоне доброкачественных заболеваний молочных желез встречается в 3–5 раз чаще, чем при отсутствии таких патологий, а при узловых формах мастопатии с явлениями пролиферации эпителия молочных желез — в 30–40 раз чаще. В этой связи очевидно, что в последние годы интерес к доброкачественным заболеваниям молочной железы значительно возрос, а снижение заболеваемости мастопатией — реальный путь к снижению частоты развития рака молочной железы.

Мастопатия — это обобщенное название доброкачественных изменений молочных желез, значительно

отличающихся между собой по анатомическим признакам, клиническим проявлениям и опасности малигнизации [4]. 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» [5]. В отечественной литературе чаще используются термины «мастопатия», «фиброзно-кистозная мастопатия», «фиброаденоматоз», «дисгормональная гиперплазия молочной железы» и «дисгормональные заболевания молочных желез» [6]. Кроме того, широко употребляются термины: «диффузная фиброзно-кистозная мастопатия» (согласно МКБ-10: диффузная кистозная мастопатия — *diffusecystic mastopathy*), «дисплазия молочной железы» [5].

Фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ), по данным различных исследователей, выявляется примерно у 50–60% женщин, как правило, в возрасте от 30 до 50 лет, и гораздо реже у женщин в постменопаузе [7–9].

Основным клиническим проявлением мастопатии является боль или болевые ощущения в молочной железе, которые усиливаются за несколько дней до менструации и прекращаются или уменьшаются после ее окончания. Боли могут иметь различную интенсивность и характер. По мере прогрессирования заболевания боли становятся более длительными, сохраняются после окончания менструации, а иногда в течение всего менструального цикла. Иногда нарушается сон, обостряются хронические соматические заболевания, развиваются нервно-психические нарушения. Одним из проявлений диффузной мастопатии является синдром предменструального напряжения, который выражается в нагрубании желез, появлении ощущения распираания, нарастании отечности стромы, увеличении кровенаполнения, появлении уплотнений в лютеиновую фазу менструального цикла. Это результат пролиферативных изменений протоков и эпителия молочной железы под влиянием прогестерона. 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 [6, 10].

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.

Лечение диспластических заболеваний молочных желез должно проводиться с учетом:

- 1) возраста пациентки;
- 2) формы заболевания;

- 3) характера нарушения менструального цикла;
- 4) заинтересованности в сохранении репродуктивной функции или, наоборот, в контрацепции;
- 5) наличия сопутствующих эндокринных, гинекологических заболеваний или экстрагенитальной патологии.

Своевременное и эффективное лечение является не только залогом сохранения здоровья женщин, но и позволяет сохранить женскую индивидуальность и психологическое равновесие [11].

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;
- терапия препаратами йода;
- применение психотропных препаратов;
- применение нестероидных противовоспалительных средств;
- терапия ферментными препаратами;
- применение иммуномодулирующих препаратов;
- физиотерапевтические процедуры;
- использование других препаратов [12].

В течение длительного времени для лечения дисгормональной патологии молочных желез применялись препараты йода, сборы трав и витаминные комплексы. Однако препараты йода назначались без учета состояния щитовидной железы пациентки. 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, с тяжелыми заболеваниями печени и некоторыми другими заболеваниями.

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. Главной особенностью гомеопатии является то, что действие препаратов направлено на поддержание и активацию защитных сил организма, помогая организму самостоятельно справиться с недугом [13].

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.

Гомеопатический препарат Мастопол активно используется в повседневной практике врачей — маммологов, гинекологов-эндокринологов, онкологов [14]. 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 С6 — 0,075 г;
- *thuja occidentalis* (Thuja) — туя окциденталис С6 — 0,075 г;
- *hydrastis canadensis* (Hydrastis) — гидрастис канаденсис С3 — 0,075 г;
- *calcium fluoratum* — кальций флюоратум С6 — 0,075 г.

Conium maculatum, или болиголов пятнистый, содержит алкалоиды, главными из которых является конииин, а также метилкониин, конидрин, псевдоконидрин, коницеин.

В народной медицине болиголов применяется как успокаивающее, противосудорожное, противовоспалительное и болеутоляющее средство. Болиголов используется при болезненных состояниях, сопровождающихся судорогами или спазмами (хорее, эпилепсии, коклюше, мигрени), а также при желудочных и кишечных коликах, анурии, анемии, дисменорее.

Thuja occidentalis (туя, или жизненное дерево) содержит активные компоненты монотерпены — туйон, изотуйон, фенхон, сабины, альфа-пинен и др., а также борнеол, туювую и муравьиную кислоты [16]. Различные части растения туи широко используется 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 [17]. Экспериментальные исследования, проведенные E. S. Sunila и G. Kuttan (2006), R. Biswas и соавт. (2011), показали, что экстракт туи обладает антиканцерогенной, апоптоз-индуцирующей активностью [18, 19]. Туя в гомеопатию была введена С. Ганеманом в 1818 г. и в настоящее время очень широко используется для приготовления гомеопатических препаратов [20].

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 [21]. Желтокорень считается одним из наиболее активных естественных антибиотиков [21].

Мастопол назначается по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до или через 1 час после еды в течение 8 недель.

Мастопол показывает высокую эффективность для лечения мастопатии у женщин репродуктивного возраста. Препарат быстро устраняет симптомы масталгии. Лечебный

эффект проявляется после четырех недель приема препарата.

По результатам проводимого нами исследования у 80% женщин, получающих Мастопол (30 женщин, средний возраст от 25 лет до 38 лет), наблюдалось ослабление признаков фиброзно-кистозной болезни к концу второго месяца лечения, которое проявлялось уменьшением плотности и напряжения ткани молочных желез. При приеме препарата у всех женщин наблюдалось снижение тревожности и беспокойства.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) после двух (у 60%) и четырех месяцев (у 80%) лечения женщин было получено объективное подтверждение положительной динамики, выражающееся в уменьшении размеров кистозных образований.

Таким образом, высокая клиническая эффективность и исключительная безопасность, хорошая переносимость и комфортность использования препарата Мастопол, отмеченные у пациентов, позволяют рекомендовать препарат к широкому применению в амбулаторной практике.

Рациональным подходом к профилактике, диагностике и лечению заболеваний молочных желез может стать единый гинекологическо-маммологический скрининг. Обследование, лечение и наблюдение гинекологом показано всем женщинам с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Обязательное обследование молочных желез необходимо всем женщинам с гинекологическими заболеваниями. Следует организовать скрининговое обследование и наблюдение за состоянием молочных желез акушерами-гинекологами с целью профилактики НЗМЖ. Кроме того, важна диспансеризация женщин с НЗМЖ для профилактики рака молочной железы.

Одна из актуальных задач профилактики заболеваний молочных желез — внедрение стратегии риска с учетом состояния всей репродуктивной системы женщины [22, 23].

Наиболее важные критерии определения степени риска развития НЗМЖ:

- наличие гинекологических заболеваний, особенно гиперпластических процессов (миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия);
- перименопаузальный возраст;
- отягощенная наследственность (не только заболевания молочных желез в семейном анамнезе, но и гиперпластические процессы матки у пробандов);
- заболевания щитовидной железы;
- раннее менархе;
- синдром предменструального напряжения;
- низкий паритет и/или большое количество досрочных прерываний беременности;
- отсутствие лактации или короткий лактационный период;
- использование внутриматочных контрацептивов.

Конечно же, профилактика и раннее выявление заболеваний важны для сохранения здоровья женщины, однако это не всегда удается, и зачастую врач встречается с пациенткой, у которой уже есть мастопатия. В таком случае можно смело рекомендовать лекарственный препарат Мастопол, который обладает главным достоинством — быстро устраняет болевые симптомы. характеризуется высокой эффективностью, что подтверждено клиническими и лабораторными данными. ■

Литература

1. Сидоренко Л. Н. Молочная железа. Как уберечь себя от рака. 1998.
2. Родзинский В. Е. Молочная железа и гинекологические болезни // Status Praesens M., 2010, 203 с.
3. Серов В. Н., Тагиева Т. Т., Прилепская В. Н. Диагностика заболеваний молочных желез // Гинекология. 1999, т. 1, № 2.
4. Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2004.
5. Хайленко В. А., Легков А. А., Бурдина Л. М., Кижжаев Е. В. с соавт. Дисплазия молочной железы (фиброзно-кистозная болезнь). М., 1999. 32 с.
6. Мустафин Ч. К. Комплексная диагностика и лечение диффузной мастопатии // Лечащий Врач. 2011. № 11. С. 32–35.
7. 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.
8. Ледина А. В., Прилепская В. Н. Масталгия: клиника, диагностика, лечение // Гинекология. 2011. Т. 13. № 5. С. 66–69.
9. Ледина А. В., Прилепская В. Н. Масталгия. Лечение Vitex agnus castus // Доктор.ру. 2012. № 1. С. 13–19.
10. Прилепская В. Н. и соавт. Масталгия у женщин репродуктивного возраста: клиника, диагностика, лечение // Гинекология. 2003. Т. 5. № 4, с. 20–24.
11. Мустафин Ч. К. Комплексная диагностика и лечение диффузной мастопатии // Лечащий Врач. 2011. № 11. С. 32–35.
12. Тагиева Г. Т. Мастопатия: негормональные методы лечения // Гинекология. 2004. Т. 6, № 5.
13. Клер Г. Гомеопатия. М., 2000. 608 с.
14. Отчет о результатах клинического исследования комплексного гомеопатического препарата «Мастопол» у больных с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез. М., 2005. 10 с.
15. Беффа М. Т. Лекарственные растения (справочник). М.: АСТ Астрель. 2005. 255 с.
16. 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.
17. Chang L. C. et al. Bioactive constituents of Thuja occidentalis // J. Nat Prod. 2000 Sep. V. 63. № 9. P. 1235–1238.
18. 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.
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. 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.
21. Cech N. B. et al. Quorum Quenching and Antimicrobial Activity of Goldenseal (Hydrastis canadensis) against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) // Planta Med. 2012, Sep. V. 78. № 14. P. 1556–1561.
22. Рожкова Н. И. Медицина и общественные организации на страже женского здоровья. Современные аспекты лечения заболеваний молочных желез. Материалы научно-практической конференции. М., 2004. 3 с.
23. Харченко В. П., Рожкова Н. И. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение и реабилитация. Выпуск 1. Лучевая и инструментальная диагностика заболеваний молочной железы. Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ России. М., 2000.
24. Прилепская В. Н., Ледина А. В. Применение гомеопатических препаратов для лечения масталгии и мастопатии // Лечащий Врач. 2012. № 11. С. 31–34.

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



Реклама. Информация только для специалистов.

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

 **Алкой**
ГАРАНТИЯ КАЧЕСТВА
www.alkoy.ru

Регистрационный номер ЛС - 001891 от 01.04.2011

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

Классификация сахароснижающих препаратов

Группа препаратов	Механизм действия
Производные сульфонилмочевины	Стимуляция секреции инсулина
Глиниды (меглитиниды)	Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды	Снижение продукции глюкозы печенью Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани
Тиазолидиндионы (глитазоны)	Снижение продукции глюкозы печенью Снижение инсулинорезистентности мышечной ткани
Ингибиторы α -глюкозидазы	Замедление всасывания углеводов в кишечнике
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона Уменьшение продукции глюкозы печенью Замедление опорожнения желудка Уменьшение потребления пищи Снижение веса
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины)	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона Уменьшение продукции глюкозы печенью Замедление опорожнения желудка
Инсулины	Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину

НОВАЯ ФОРМА для эффективного контроля гликемии

ДИАБЕТОН® МВ 60

ADVANCE

ACTION IN CHARACTERS AND VASCULAR DISEASE, PRETERAX AND DIABETON® MB CONTROLLED EVALUATION

Эффективный

DIA 60

контроль

DIA 60

гликемии

На правах рекламы



→ Простота достижения
максимально эффективной дозы

→ Повышение приверженности
больных к лечению

→ Сохранение всех преимуществ:
снижение риска осложнений,
низкий риск гипогликемий

Краткая инструкция по применению ДИАБЕТОН® МВ

Международное непатентованное название: Гликлазид. **Лекарственная форма:** таблетки с модифицированным высвобождением. **Состав:** Одна таблетка содержит: Активное вещество: гликлазид — 60,0 мг. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Фармакодинамика.** Гликлазид является производным сульфонилмочевины, гипогликемическим препаратом для приема внутрь, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Гликлазид снижает концентрацию глюкозы крови, стимулируя секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса. Повышение концентрации постпрандиального инсулина и C-пептида сохраняется после 2 лет терапии. Помимо влияния на углеводный обмен гликлазид оказывает гемоваскулярные эффекты. Влияние на секрецию инсулина. При сахарном диабете 2 типа препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи или введением глюкозы. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к гликлазиду, другим производным сульфонилмочевины; сульфаниламидам или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; тяжелая почечная или печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); прием миконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); беременность и период кормления грудью (см. раздел «Беременность и период кормления грудью»); возраст до 18 лет. В связи с тем, что в состав препарата входит лактоза, Диабетон® МВ не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Не рекомендуется применять в комбинации с фенилбутазоном или даназолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **Состорожность.** Пожилой возраст, нерегулярное и/или несбалансированное питание, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, гипотиреоз, надпочечниковая или гипофизарная недостаточность, почечная и/или печеночная недостаточность, длительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), алкоголизм. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ.** Опыт применения гликлазида во время беременности отсутствует. Кормление грудью во время терапии препаратом противопоказано. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. ПРЕПАРАТ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ.** Рекомендуемую дозу препарата следует принимать внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30–120 мг (1/2 – 2 таблетки) в один прием. Рекомендуется проглотить таблетку или половину таблетки целиком, не разжевывая и не измельчая. При пропуске одного или более приемов препарата нельзя принимать более высокую дозу в следующий прием, пропущенную дозу следует принять на следующий день. Как и в отношении других гипогликемических лекарственных средств, дозу препарата в каждом случае необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы крови и HbA_{1c}. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая опыт применения гликлазида, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов. **Гипогликемия.** Как и другие препараты группы сульфонилмочевины, препарат Диабетон® МВ может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и особенно, если прием пищи пропущен. **Другие побочные эффекты.** Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запоры. Прием препарата во время завтрака позволяет избежать этих симптомов или минимизировать их. Более подробная информация размещена в инструкции по медицинскому применению препарата. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** При передозировке производными сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия. Возможно развитие тяжелых гипогликемических состояний, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими нарушениями. При появлении таких симптомов необходимо оказание скорой медицинской помощи и немедленная госпитализация. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** 1) Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии: Миконазол, Фенилбутазон, Этанол®; 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови: Даназол, Хлорпромазин, Глюкокортикостероиды, Ритодрин, сальбутамол, тербуталин (внутривенное введение); 3) Сочетания, которые должны быть приняты во внимание: Антикоагулянты (например, варфарин). Производные сульфонилмочевины могут усиливать действие антикоагулянтов при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.** В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата Диабетон® МВ пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 1 или 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 15 таблеток в блистер из ПВХ/Ал. По 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ «Лаборатории Сервье Индустри», Франция. ООО «Сердикс», Россия

Преждевременное половое развитие: причины, диагностика, лечение

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор
А. А. Накула

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

Ключевые слова: дети, половые гормоны, преждевременный пубертат.

Keywords: children, sex hormones, premature puberty.

Половое созревание — генетически обусловленный процесс превращения детского организма во взрослый, способный к воспроизводству. В широком смысле достижение половой зрелости включает в себя не только физиологический процесс, но и социальную адаптацию.

В настоящее время средний возраст наступления пубертата у девочек колеблется от 8 до 13 лет, а у мальчиков — от 9 до 14 лет.

Существенное влияние на сроки начала полового созревания оказывают пол ребенка, расовая принадлежность, наследственная предрасположенность, факторы окружающей среды, характер питания, социально-экономическое положение. Неблагоприятную роль могут играть, например, ожирение и экзогенное поступление гормонов [1].

Физиология полового развития

Мужские и женские гонады формируются из одного недифференцированного зачатка. Развитие половых желез у обоих полов на ранних стадиях протекает одинаково (индифферентная стадия). Ген, определяющий дифференцировку гонады по мужскому типу, локализован в Y-хромосоме.

Основой развития внутренних половых органов являются вольфовы (у мальчиков) и мюллеровы (у девочек) протоки.

Формирование наружных гениталий плода мужского пола начинается с 8-й недели внутриутробного периода и происходит под влиянием дигидротестостерона, образующегося из тестостерона фетальных яичек. Андрогены необходимы для дифференцировки эмбриональных закладок по мужскому типу. Клетки Лейдига, в которых вырабатываются андрогены, функционируют под действием хорионического гонадотропина плаценты. Из полового бугорка формируется половой член, наружные генитальные складки образуют мошонку. На 18–20 неделе внутриутробного развития заканчивается формирование наружных гениталий по мужскому типу, хотя процесс опускания тестикул в мошонку происходит значительно позже, к 8–9 месяцу гестации. После рождения выработка тестостерона стимулируется гонадотропинами гипофиза.

При формировании организма женского пола из верхней трети протоков Мюллера развиваются маточные трубы; средняя часть протоков, сливаясь, образуют тело и шейку матки. Вольфовы протоки регрессируют.

С 12-й по 20-ю неделю внутриутробного периода формируются влагалище, клитор, большие и малые половые губы,

преддверие влагалища с отдельными наружным отверстием мочеиспускательного канала и входом во влагалище. У плода женского пола дифференцировка наружных гениталий происходит независимо от состояния гонад [2].

Пусковой механизм полового созревания, связанный с активацией нейроэндокринной системы, на сегодняшний момент недостаточно ясен. Однако известно, что инициирует этот процесс импульсная секреция гонадотропин-рилизинг-гормона (люлиберин, рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона (ЛГ-РГ)) нейронами, расположенными в ядрах гипоталамуса. Развитие гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (гонадостат) происходит на протяжении всего периода жизни ребенка, начиная с внутриутробного [3].

У новорожденного ребенка гипоталамо-гипофизарно-гонадное регулирование полностью сформировано. У мальчиков эта система функционирует до 6–12 месяцев, у девочек до 2–3 лет жизни. Затем следует длительный период (до пубертата) ее угнетения — «ювенильная пауза». Резко снижается импульсная секреция ЛГ-РГ. Несмотря на низкое содержание в крови половых стероидов этот период является критическим для преждевременного полового развития (ППР) центрального генеза.

К концу «ювенильной паузы» — к 6–7 годам у девочек и к 8–9 у мальчиков — начинают интенсивно синтезироваться надпочечниковые андрогены, вызывая у девочек развитие вторичного оволосения (лобкового и подмышечного). У мальчиков эту роль играют главным образом андрогены тестикулярного происхождения. Этот период, предшествующий пубертату, обозначают как фазу адренархе.

Окончательное формирование гонадостата происходит в пубертатный период. Активация генератора импульсной секреции ЛГ-РГ стимулирует выработку лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) гипофиза, которые необходимы для образования гонадных стероидов — андрогенов и эстрогенов. В основе регуляции этой системы в репродуктивном возрасте лежит принцип обратной связи между этими гормонами.

У мальчиков основным гормоном полового созревания является тестостерон, который секретируется клетками Лейдига в семенниках и частично в коре надпочечников. Сам тестостерон малоактивен. В органах-мишенях с помощью фермента 5 α -редуктазы он превращается в активную форму — дигидротестостерон. Нарастающая продукция андрогенов увеличенными тестикулами вызывает развитие вторичных половых признаков (понижение и огрубление голоса, рост волос на лице и теле по мужскому типу, превращение пушковых волос в терминальные, усиление секреции пота и изме-

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

нение его запаха, увеличение размеров полового члена, пигментацию и развитие складчатости кожи мошонки, пигментацию сосков, формирование мужского типа лица и скелета, увеличение размеров простаты), регулирует сперматогенез и половое поведение.

В яичниках вырабатываются два основных гормона, которые оказывают наибольшее влияние на состояние и функционирование женской половой системы, — эстрадиол и прогестерон [2].

Эстрогены — общее собирательное название подкласса стероидных гормонов, производимых в основном фолликулярным аппаратом яичников у женщин. В небольших количествах эстрогены производятся также тестикулами у мужчин и корой надпочечников у обоих полов. Из различных биологических жидкостей человека выделено более 30 видов эстрогенов, основными из них считаются три: эстрон (E_1), 17- β -эстрадиол (E_2) и эстриол (E_3). Эстрадиол и некоторое количество эстрона синтезируются в яичниках. Эстрон и эстриол образуются преимущественно в печени из эстрадиола, а также в других тканях из андрогенов, главным образом из андростендиона. Синтез эстрогенов в фолликулах регулируется ФСГ.

Признаки начала полового созревания

Как сказано выше, инициирует пубертат импульсный характер секреции ЛГ-РГ. У мальчиков первым признаком начала полового созревания является увеличение тестикул. Яички в промежуток от 1 года до начала пубертата почти не изменяются в размерах, длина составляет 2–2,5 см, объем < 4 мл. Через 6 лет после начала пубертата яички достигают объема 18–20 см³, однако нужно учитывать индивидуальные различия среди мужчин.

Тестикулы имеют две основных функции: продукция гормонов и выработка сперматозоидов, причем первая начинается раньше и стимулирует вторую. Уже через год после начала полового созревания в утренней моче мальчиков можно обнаружить сперматозоиды (сперматурия). Половой член (пенис) начинает расти вскоре после начала роста тестикул. По мере роста полового члена возникают эрекции, а затем поллюции. В среднем, потенциальной фертильности мальчики достигают к 13-летнему возрасту, а полной — к 14–16 годам.

Под влиянием андрогенов происходит рост гортани, удлинение и утолщение голосовых связок, что делает голос более низким. Изменение голоса обычно сопутствует скачку роста тела.

Оволосенение (адренархе) начинается с лобка, вскоре после начала роста тестикул. Появившись в небольшом количестве у основания полового члена, волосы постепенно становятся гуще и занимают весь лобковый треугольник, после чего распространяются на бедра и по белой линии живота к пупку. Следом, по истечении нескольких месяцев и даже лет, начинается рост волос в подмышечных областях, около заднего прохода, на верхней губе, около ушей, вокруг сосков и на подбородке. Последовательность и темп роста волос подвержены индивидуальным различиям. В течение жизни волосы продолжают расти и становятся гуще на руках, ногах, груди, животе и спине.

К концу пубертата у юношей формируется мужской тип скелета: узкий таз и относительно широкий плечевой пояс.

Рост молочных желез (телархе) является первым признаком полового созревания у девочек и наблюдается в среднем в возрасте 10,5 лет. Сначала под ареолой с одной или обеих сторон появляется небольшое, болезненное уплотнение. По прошествии 6–12 месяцев уплотнение начинает отмечаться с обеих

сторон, оно увеличивается в размерах, становится более мягким и выходит за пределы ореолы. За 2 года молочные железы достигают зрелого размера и формы, соски становятся четко выраженными. Размеры и форма молочных желез у девушек имеют выраженные индивидуальные различия.

Волосы на лобке появляются через несколько месяцев после начала роста молочных желез. У 15% девочек этот признак появляется первым. Сначала это единичные волоски на половых губах, за 6–12 месяцев распространяющиеся на лобок. В дальнейшем волосы разрастаются и покрывают весь лобковый треугольник. Под влиянием эстрогенов эпителий влагалища утолщается и клетки начинают активно слущиваться с его поверхности, увеличивается васкуляризация влагалища. В яичниках начинают расти фолликулы.

При проведении ультразвукового исследования в этом периоде можно увидеть множество мелких кист — фолликулов. Первая менструация (менархе) обычно наступает через 2 года после начала роста молочных желез [3].

В течение пубертата под влиянием высокого уровня эстрогенов происходит рост костей таза в ширину, в результате чего бедра становятся шире. Жировая ткань нарастает, и к концу пубертата объем жировой ткани у девушек превышает таковой у юношей в два раза. Жир откладывается, в основном, в области молочных желез, бедер, ягодиц, плечевого пояса, лобка.

Преждевременное половое развитие

Под ППР понимают появление симптомов пубертата до достижения возраста 8 лет у девочек и 9 лет — у мальчиков. Данная патология может быть обусловлена нарушением в системе гонадостата на различных уровнях. Большинство авторов придерживаются патогенетической классификации ППР.

Выделяют истинные, или церебральные, формы заболевания, патогенез которых связан с преждевременной импульсной секрецией ЛГ-РГ гипоталамусом. Повышенный синтез половых стероидов в этих случаях обусловлен избыточной продукцией гипофизарных гонадотропных гормонов. Особенностью истинного ППР является то, что оно протекает как изосексуальное, а биологические изменения организма соответствуют стадиям нормального полового развития, но в ускоренном темпе. Избыточная секреция половых стероидов увеличивает скорость роста и способствует быстрому закрытию зон роста.

Ложные (периферические) формы ППР, независимые от секреции гонадотропинов, связаны с преждевременной избыточной продукцией стероидных гормонов опухолью половых желез и надпочечников, при синдроме Мак-Кьюена—Олбрайта—Брайцева, тестостероксикозе. В этих случаях последовательность стадий полового созревания извращается. Ложные формы заболевания могут спонтанно трансформироваться в истинные, что связано с вторичной активацией гипоталамо-гипофизарной оси [4].

В особую группу относят так называемые гонадотропиннезависимые формы ППР, при которых автономная активация деятельности половых желез обусловлена генетическими нарушениями. Эти варианты ППР имеют все признаки развернутого пубертата — увеличение половых желез, ускорение роста и костного созревания, формирование вторичных половых признаков.

Встречаются больные с единственным признаком преждевременного пубертата: изолированное развитие вторичного оволосения (преждевременное пубархе) и изолированное развитие молочных желез (преждевременное телархе). Это неполные формы ППР.

Истинное преждевременное половое развитие

Причиной истинного ППР могут быть различные поражения центральной нервной системы (ЦНС) неопухолевого характера (органические, воспалительные и др.), а также воздействие неблагоприятных факторов во внутриутробном периоде (травмы, гипоксия, инфекции). У таких детей часто выявляют гидроцефальный синдром. Причиной ППР могут быть арахноидальные кисты дна 3-го желудочка и хиазмально-селлярной области головного мозга. Кисты формируются в период эмбриогенеза, реже — в результате перенесенного менингита, энцефалита, травмы головного мозга.

У части больных с истинным ППР не удается выявить причину заболевания. В таких случаях при исключении органических заболеваний ЦНС ставится диагноз идиопатической формы ППР. Однако совершенствование методов исследования (применение компьютерной и магнитно-резонансной томографии) головного мозга позволяет чаще выявлять причину церебральной формы ППР.

О конституциональном характере ППР можно предположить, если при сборе анамнеза выясняется, что у родственников пубертат начался на 2–3 года раньше.

Современные методы обследования позволяют рано визуализировать опухоли ЦНС.

Гамартома — одна из часто выявляемых опухолевых образований ЦНС у детей с истинным ППР в возрасте до 3 лет. Гамартома гипоталамуса — это доброкачественная опухоль, состоящая из скопления дифференцированных нервных клеток, образованных в период эмбриогенеза. По существу она является следствием порока развития нервной ткани. Прижизненная диагностика стала возможной лишь с внедрением в практику магнитно-резонансных томографов.

Ведущим синдромом гипоталамических гамартом является ППР, это связано с тем, что нейросекреторные клетки гамартом выделяют ЛГ-РГ, который стимулирует образование в гипофизе ЛГ с последующей избыточной продукцией в гонадах стероидных гормонов. Следует отметить, что нарушение миграции эмбриональных клеток, секретирующих ЛГ-РГ, может вести к эктопии этих клеток, т.е. они могут находиться вне гипоталамуса. Считается, что ППР в этом случае развивается через эндогенный пульсирующий выброс ЛГ-РГ самостоятельно либо совместно с ЛГ-РГ секретирующими нейронами гипоталамуса. Есть предположение, что ППР может быть вызвано с помощью непрямого действия глиальных факторов, в том числе преобразованием альфа-фактора роста, который стимулирует секрецию гонадолиберина в гипоталамусе. Удаление гамартотомы не во всех случаях тормозит половое развитие. У этих больных вторичная активация астроглиальных клеток в окружающих гипоталамус тканях может вызвать повышенную секрецию ЛГ-РГ, тем самым сохраняя клинику ППР [5].

У детей с гамартомой заболевание проявляется в виде истинного ППР в раннем возрасте. Частота развития заболевания одинакова у мальчиков и девочек. Из неврологической симптоматики могут отмечаться малые эпилептические приступы в виде насильственного смеха, снижение памяти, агрессивность.

Большинство опухолей хиазмы и гипоталамуса у детей — это низкодифференцированные глиомы. В супраселлярной области чаще выявляются астроцитомы [3].

Глиомы ствола головного мозга, вызывающие ППР, часто встречаются при нейрофиброматозе 1-го типа (болезнь Реклингхаузена). Это заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования и встречается с частотой 1:3500 новорожденных.

Поломка гена, ответственного за синтез белка нейрофибромину, вызывает бурный неконтролируемый рост клеток. В клинической картине характерны пигментные пятна на коже от светло- до темно-коричневого цвета. Нейрофибромы — доброкачественные небольшие новообразования — располагаются на коже, радужной оболочке глаз, центральной нервной системе. Характерны множественные костные дефекты. Патогномоничным симптомом этого заболевания является наличие пигментных пятен на коже цвета «кофе с молоком» размером более 0,5 см. Патогенез ППР при доброкачественных опухолях и кистах ЦНС не ясен, но у больных выявляли пубертатные показатели гонадостата. Особенность этого процесса заключается в том, что неврологическая симптоматика (головные боли, судороги, нарушения зрения и другие) предшествуют симптомам ППР [6].

Синдром Рассела—Сильвера характеризуется комплексом наследственных аномалий (предположительно аутосомно-рецессивный тип наследования): внутриутробной и постнатальной задержкой роста и нарушениями формирования скелета. Частота встречаемости 1:30000 населения. Дети рождаются небольшой длины (до 45 см) и с малой массой тела (1,5–2,5 кг) при доношенной беременности. С годами отставание в росте сохраняется, в связи с чем окончательный рост у женщин составляет менее 150 см, у мужчин — немногим выше 150 см. Масса тела у взрослых нормальная или даже избыточная. Часты аномалии наружных половых органов: крипторхизм, гипоспадия, гипоплазия полового члена, мошонки. Характерна асимметрия тела (лица, туловища, длины ног). Лицо треугольной формы, псевдогидроцефалия, большой лоб и гипоплазия нижней челюсти, высокое небо, нередко с расщелиной, оттопыренные уши. Клинодактилия V пальца за счет девиации дистальной фаланги, узкая грудная клетка, короткие руки, поясничный лордоз. Часто наблюдаются аномалии строения мочевыделительной системы. Интеллект обычно нормальный. Половое развитие начинается прогрессировать в 5–6 лет и имеет гонадотропинзависимый характер. Типичен повышенный уровень ЛГ и ФСГ на фоне гипогликемии [7].

Туберозный склероз (синдром Бурневиля—Прингла) — одна из форм факоматоза — характеризуется врожденной нервно-эктодермальной дисплазией с наличием доброкачественных опухолей. Встречается с частотой 1:10000 новорожденных, чаще у мальчиков. Предположительно, заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Фиброзные бляшки — облигатный признак этого заболевания. В мозге размер этих бляшек варьирует от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Они могут быть единичными и множественными. В зависимости от локализации бляшки вызывают различные клинические симптомы: головную боль, рвоту, снижения зрения, эпилепсию, судорожные пароксизмы, гидроцефалию, признаки ППР.

Причиной истинного ППР могут быть опухоли, продуцирующие хориогонический гонадотропин человека (ХГЧ) (ХГЧ-секретирующие опухоли). К ним относятся герминогенные опухоли ЦНС, гепатобластомы и другие забрюшинные опухоли. Герминогенные опухоли развиваются из плюрипотентных зародышевых клеток. Многие из таких опухолей в период эмбриогенеза могут продуцировать ХГЧ. В процессе нарушенной миграции подобные клетки могут развиваться не только в гонадах, но и в других органах и тканях. Герминогенные опухоли составляют 3–8% от всех злокачественных новообразований детского и подросткового возраста. Нередко они сочетаются с различными генетическими синдромами (синдром Клайнфельтера, атаксия-телеангиоэктазия и др.).

Злокачественные герминогенные опухоли в 2–3 раза чаще встречаются у девочек, а интракраниальные — у мальчиков. У последних синдром ППР, связанный с избыточной секрецией ХГЧ, сочетается с симптомами несахарного диабета, повышенным внутричерепным давлением, сужением полей зрения, гемипарезами и др. Герминогенные опухоли, локализующиеся в головном мозге, интенсивно васкуляризованы и поэтому легко выявляются при компьютерной томографии с контрастированием. В сыворотке крови и в спинномозговой жидкости повышены уровни альфа-фетопротеина (АФП) и бета-ХГЧ; уровень тестостерона соответствует пубертатному периоду. Обнаруживается кажущееся повышение уровня ЛГ (из-за перекрестной иммунологической реактивности между ХГЧ и ЛГ). Однако уровень ЛГ не возрастает после стимуляции гонадолиберинем. Уровень ФСГ снижен.

Не опустившиеся тестикулы представляют риск развития опухолей яичка. В клинической картине следует обратить внимание на объем яичек, которые увеличиваются умеренно и не соответствуют признакам достигнутого пубертата. Причина этого феномена в том, что у детей гонадостат остается незрелым. Из двух гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) опухолевые клетки тестикул продуцируют ЛГ, который гиперплазирует клетки Лейдига. В то же время клетки Сертоли, которые требуют воздействия ФСГ, остаются интактными. У мальчиков ППР развивается по изосексуальному типу.

Герминогенные опухоли разделяют на секретирующие бета-ХГЧ и не секретирующие его. В диагностике герминогенных опухолей важную роль играет определение АФП и бета-ХГЧ. Одним из маркеров злокачественного опухолевого процесса является раковый эмбриональный антиген (РЭА).

Ведущая роль в лечении герминогенных опухолей принадлежит химиотерапии. Лучевая терапия имеет очень ограниченное применение, она эффективна при лечении дисгермином яичника. Оперативное лечение направлено на удаление первичной опухоли [8].

Гепатобластома — злокачественная опухоль печени, развивающаяся из эмбриональной плюрипотентной закладки. Опухоль обычно представлена узлом беловато-желтого цвета, который прорастает в ткань печени. Гепатобластомы встречаются у детей до достижения 3-летнего возраста, после 5 лет жизни эта форма опухоли печени встречается очень редко. Точные причины возникновения гепатобластомы не выяснены. Гепатобластома может сочетаться с другими опухолями детского возраста, например, с опухолью Вильмса (нефробластомой). Повышенный риск возникновения гепатобластомы наблюдается у детей, перенесших гепатит В в период новорожденности, глистную инвазию, имеющих полипоз толстого кишечника, метаболические нарушения — наследственную тирозинемии, гликогеновую болезнь I типа и др. В начальном периоде развития гепатобластомы выраженной симптоматики нет, прогрессирование сопровождается симптомами общей интоксикации и (редко) симптомами ППР вследствие продукции ХГЧ опухолью. Гепатобластома представляет собой быстрорастущую опухоль с высоким риском гематогенного метастазирования в легкие, головной мозг, кости и брюшную полость. Лечение гепатобластомы — хирургическое, заключающееся в удалении опухоли путем частичной гепатэктомии. Прогноз выживаемости при I-й стадии заболевания в течение 2,5 лет — 90% и более, при 4-й стадии — меньше 30%.

Гонадотропиннезависимое ППР

Клиническая картина синдрома Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева складывается из следующих симптомов: асимметричной светло-коричневой пигментации кожи, которая напо-

минает географическую карту; полиоссальной фиброзной остеодисплазии; ППР и других эндокринопатий. Заболевание описано только у девочек.

Причины эндокринных нарушений при синдроме Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева вызваны мутациями белка Gs-альфа. Мутантный белок активирует аденилатциклазу в рецепторах ЛГ и ФСГ на клетках яичников, тем самым стимулируя секрецию эстрогенов в отсутствие гонадотропных гормонов. Предполагают, что мутации Gs-альфа происходят на ранних стадиях эмбриогенеза. В результате образуются клоны клеток, несущих мутантные белки.

Первые признаки заболевания ассоциируются с характерными светло-коричневыми пигментными пятнами на коже, которые имеются у новорожденного или появляются в течение первого года жизни.

Фиброзно-кистозная дисплазия проявляется в виде поражения длинных трубчатых костей. Измененные кости деформируются, возникают патологические переломы.

ППР при синдроме Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева чаще выявляется после первого года жизни, протекает волнообразно. Как правило, первым проявлением оказываются маточные кровотечения. Они обнаруживаются задолго до наступления телархе и адренархе. Маточные кровотечения вызваны кратковременным повышением уровня эстрогенов. Яичники имеют обычный размер, но в них можно обнаружить крупные персистирующие фолликулярные кисты. У некоторых больных повышены уровни гонадотропных гормонов. В таких случаях можно говорить об истинном ППР [9].

Из других эндокринных нарушений встречаются узловой эутиреоидный зоб, аденомы гипофиза (синдром Иценко—Кушинга, тиреотоксикоз и повышение уровня других гормонов).

Тестостероновый токсикоз обусловлен избыточной нерегулируемой секрецией тестостерона гиперплазированными клетками Лейдига. Это семейное, аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью, проявляющееся у лиц мужского пола. Избыточная продукция тестостерона вызвана точечной мутацией гена рецептора ЛГ. Мутантные гены вызывают внутриклеточную активацию метаболизма клеток Лейдига в отсутствие ЛГ [10].

Вторичные половые признаки обычно появляются в 3–5 лет, а первые симптомы андрогенизации могут наблюдаться уже в возрасте 2 года. Изменяется тембр голоса, характерны телосложение маскулинное, *асне vulgaris*, увеличение полового члена, эрекции, ускоряется рост и созревание скелета. Объем тестикул увеличен, но не соответствует степени андрогенизации. По клинической картине тестотоксикоз сходен с истинным ППР.

При исследовании гонадостата выявляются высокие уровни тестостерона при препубертатных показателях ЛГ и ФСГ. Отсутствует реакция ЛГ и ФСГ на тест с люлиберинем (ЛГ-РГ), а также импульсная спонтанная секреция ЛГ, характерная для пубертатного периода.

При биопсии яичек обнаруживают хорошо развитые извитые семенные канальцы, избыток зрелых клеток Лейдига, половые клетки на разных стадиях сперматогенеза. В некоторых извитых семенных канальцах выявляются дегенерирующие половые клетки. У взрослых результаты пробы с гонадолиберинем нормальные; у некоторых больных с повреждением сперматогенного эпителия повышен уровень ФСГ. У большинства мужчин с семейным тестотоксикозом фертильность не нарушена. ■

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Отдаленные результаты лечения гонадотропинзависимого преждевременного полового развития аналогами люлиберина

Е. Б. Башнина¹, доктор медицинских наук, профессор
Т. Е. Корытко

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

Ключевые слова: гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие, лечение трипторелином.

Keywords: gonadotrophin-dependent precocious puberty, triptorelin treatment.

Лечение гонадотропинзависимого преждевременного полового развития (ППР) аналогами люлиберина преследует две основные цели:

- остановить прогрессирование вторичных половых признаков, вызывающих эмоциональные и психологические проблемы у ребенка и его родителей;
- снизить темпы костного созревания и тем самым увеличить конечный рост ребенка [1].

Терапия аналогами люлиберина для лечения центральных форм преждевременного полового развития используется в мире уже более 30 лет. В России лечение аналогами люлиберина активно используется с 1994 г., но к настоящему моменту долгосрочных и катamnестических исследований не проводилось. В Санкт-Петербурге лечение ППР аналогами люлиберина началось в 2002 г.

Люлиберин у половозрелого человека секретируется в импульсном режиме [2]. Постоянное введение агонистов люлиберина приводит к постоянной повышенной концентрации его в крови, что способствует десенситизации гонадотрофов гипофиза и подавлению секреции гонадотропных гормонов — лютеинизирующего гормо-

на (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Сокращение секреции гонадотропных гормонов гипофиза ведет к снижению уровня половых стероидов в яичниках или яичках.

Трипторелин — синтетический декапептид, являющийся структурным аналогом люлиберина пролонгированного действия, в 100 раз активнее нативного гонадотропин-рилизинг-гормона (люлиберина). После непродолжительной стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин оказывает ингибирующее действие на секрецию гонадотропинов с последующим подавлением синтеза половых гормонов. Трипторелин рассматривается в качестве препарата выбора при лечении идиопатического варианта ППР, гипоталамической гамартомы и, по согласованию с нейрохирургами, других церебральных вариантов гонадотропинзависимого ППР [3]. Кроме того, этот препарат может быть использован у больных с гонадотропиннезависимым вариантом ППР при переходе ППР в гонадотропинзависимое состояние (например, после удаления стероидпродуцирующей опухоли половых желез или надпочечника) и у пациентов с выраженной задержкой роста на фоне пубертата (например, при врожденной дисфункции коры надпочечников, изолированной соматотропной недостаточности). В этих случаях целью лечения является

предотвращение преждевременного слияния эпифизарных щелей и улучшение ростового прогноза.

В ряде зарубежных публикаций доложено о высокой эффективности данной терапии в отношении блокирования секреции гонадотропных гормонов и прогрессии полового созревания, но по-прежнему дискутируются вопросы об эффективности в отношении конечного роста, сроков завершения терапии и восстановления работы гипоталамо-гипофизарной оси, безопасности терапии.

Все больше работ посвящено проблемам психологического состояния детей с ППР. Показано негативное влияние ранней активации гипоталамо-гипофизарно-гонадаальной оси на психологическое состояние детей, а также изменение психики уже во взрослом состоянии. Активно дискутируется вопрос о необходимости психологической оценки как дополнительного критерия назначения или отмены терапии.

Лечение трипторелином (Диферелин, 3,75 мг) в Санкт-Петербурге с 2002 г. получили 68 пациентов с гонадотропинзависимым ППР (52 девочки и 16 мальчиков), 26 из них еще продолжают терапию. Группа детей с ППР, получавших лечение, включала в себя пациентов с заболеваниями семи нозологических форм. Идиопатическое ППР имели 40 детей (37 девочек и 3 мальчика), гипоталами-

¹ Контактная информация:
bashnina@mail.ru

Таблица 1

Группы детей с ППР и средний возраст постановки диагноза

Группы пациентов	Возраст постановки диагноза, годы (min-max)
Идиопатическое ППР	3,88 (3,0–9,0)
Гипоталамические гамартомы	3,36 (0,7–8,0)
Глиальные опухоли	8,0
Органические поражения ЦНС	7,0 (3–9,0)
Врожденная гиперплазия коры надпочечников	5,6 (5–7,5)

Таблица 2

Скорость роста детей с ППР на фоне лечения трипторелином

Группа	Скорость роста, см/год (min-max)		
	1-й год лечения	2-й год лечения	4-й год лечения
Идиопатическое ППР	7,0 (4,5–9,0)	4,3 (4,0–6,0)	4,6 (3,5–7,0)
Гипоталамические гамартомы	8,2 (7,5–9,0)	7,0 (5,0–8,0)	4,5 (3,5–7,0)
Глиальные опухоли	5,7	1,8	3,4
Органические поражения ЦНС	6,3 (4,5–8,0)	4,6 (3,0–8,0)	4,7 (3,5–7,0)
Врожденная гиперплазия коры надпочечников	4,3 (4,0–4,5)	5,3 (4,0–8,0)	3,6 (3,0–4,3)

ческую гамартому — 3 детей (2 девочки и 1 мальчик), глиальную опухоль — 1 ребенок (1 мальчик), органическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) — 15 детей (9 девочек и 6 мальчиков), врожденную гиперплазию коры надпочечников (ВГКН) — 7 человек (2 девочки и 5 мальчиков), синдром Сильвера—Рассела — 2 ребенка (2 девочки). Возраст появления первых симптомов ППР отличался в зависимости от основного заболевания (табл. 1). Следует отметить, что в ряде случаев при поздней диагностике ППР учитывались данные анамнеза о появлении вторичных половых признаков и скорость их прогрессирования.

Пациенты с гипоталамическими гамартомами имели самый ранний возраст манифестации заболевания, наиболее быстро прогрессирующее течение и неблагоприятный ростовой прогноз по сравнению с другими центральными формами ППР. При этом следует отметить, что наиболее раннее начало терапии позволяет улучшить ростовой прогноз. У пациентов с глиальными опухолями ЦНС, напротив, был выявлен наиболее поздний срок возникновения первых симптомов ППР.

Скорость роста до начала лечения трипторелином была наиболее высокой у детей в группе с гипоталамическими гамартомами. Показатель SDS

(отклонение от среднего по возрасту) роста/костный возраст имел отрицательное значение у всех детей, а наиболее значимые отличия наблюдались в группе с гамартомами. Назначение трипторелина в режиме 1 раз в 28 дней внутримышечно в дозе 3,75 мг привело к значительному снижению скорости роста.

Скорость роста на первом году терапии аналогами люлиберина составила в среднем 6,0 см/год, что оказалось в 1,8 раза ниже скорости роста до лечения. На втором году терапии скорость роста снизилась до 4,5 см/год, а после 2 лет лечения составила 4,3 см/год, что в 2,5 раза ниже, чем до начала терапии.

Наиболее существенным симптомом, позволяющим оценить эффективность лечения трипторелином, явилась эволюция вторичных половых признаков.

У девочек лечение аналогом люлиберина приводило к уменьшению объема грудных желез, к регрессии половых признаков и даже полному их исчезновению, пропадал лобковый волосной покров, а уровень андрогенов надпочечников соответствовал препубертатному уровню. Эхография таза демонстрировала медленное уменьшение объема матки и яичников, уменьшение фолликулов, которые постепенно исчезали полностью. Объем яичников уже через 1 год лечения приближался к допубертатным величинам.

У мальчиков лечение аналогом люлиберина приводило к остановке роста лобкового волосного покрова, к уменьшению объема яичек. Отмечались изменения в поведенческих реакциях: уменьшалась частота эпизодов перепада настроения, стабилизировалось психоэмоциональное состояние. Средний показатель объема тестикул, до лечения равный 11,5 (8–18) мл, в процессе лечения снижался и через 2 года терапии достигал в среднем 8,0 мл.

Через 1 год лечения аналогами люлиберина уровни гонадотропинов, а также эстрадиола и тестостерона статистически значимо снизились до уровня, равного допубертатным значениям. Через 2 и более года не отмечалось статистически значимого повышение ЛГ, ФСГ и половых стероидов, что свидетельствовало об адекватном подавлении гипоталамо-гипофизарно-гонадальной оси и эффективности проводимой терапии ($p < 0,001$). Терапия аналогами люлиберина оказывала эффективное и стойкое влияние на подавление процесса полового созревания.

Для оценки адекватности лечения аналогами люлиберина проводили мониторинг степени полового развития и темпов роста каждые 3–6 месяцев, исследовали костный возраст 1 раз в 6–12 месяцев, определяли базальные

или стимулированные уровни ЛГ, ФСГ, а также уровни половых стероидов.

Наиболее дискутируемым в настоящее время является вопрос о сроках окончания терапии.

Консенсусом о применении аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона у детей установлено, что для определения сроков окончания терапии недостаточно полагаться только на клинические критерии (хронологический возраст, длительность терапии, календарный возраст, рост, скорость роста, целевой рост). Решая вопрос о завершении лечения, необходимо учитывать мнение родителей пациента, психосоциальный статус ребенка, а также средний возраст менархе в данной популяции.

Был проведен анализ параметров физического и полового развития после отмены препарата в группе пациентов, завершивших лечение трипторелином. Показатели темпов физического развития (SDS роста, скорость роста, SDS скорости роста) выражено снизились на момент отмены терапии. Соотношение костного и хронологического возраста до лечения и после отмены статистически значимо отличалось, что свидетельствовало о торможении прогрессирования календарного возраста и улучшении ростового прогноза. Конечный прогнозируемый рост на момент отмены в среднем был на $10,0 \pm 1,2$ см выше, чем до лечения. Базальные уровни ЛГ и ФСГ, имевшие пубертатные значения до терапии, статистически значимо снижались через 1 год лечения и возвращались к исходному пубертатному уровню через 12 мес после отмены лечения.

Наблюдения пациентов после прекращения лечения свидетельствовали о восстановлении у них функции половых желез. Результаты сперматогенеза, овуляции, способности к оплодотворению у детей пока еще не могут быть исследованы в связи с недостаточно длительным периодом после окончания лечения. Вместе с тем клинические проявления полового развития после завершения лечения трипторелином убедительно доказывают обратимость антигонадотропного воздействия препарата, и функция половых желез успешно восстанавливается после окончания продолжительного лечения. О восстановлении функции половых желез свидетельствует скорое появление признаков полового созревания после окончания лечения независимо от того, как долго оно проводилось.

У девочек объем груди увеличивается со 2-го месяца после окончания лечения и далее увеличивается в соответствии с нормальным половым созреванием. Менструация появляется через 6–24 месяца. Появление менструации не зависит от того, были ли месячные до начала лечения. Однако замечено более раннее возобновление менархе у девочек с наличием таковых до начала лечения. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что регулярный менструальный цикл устанавливается у 60–96% девушек, что не отличается от данных общей популяции. Волосистой покров восстанавливается быстро и в скором времени достигает нормального развития для девочек данного возраста. У мальчиков объем яичек увеличивается быстро, также как и размер полового члена. Дальнейшее половое созревание происходит соответственно возрасту и нормальному развитию ребенка. Биологические показатели подтверждают нормальное функционирование половых желез: содержание в крови половых гормонов, измеренное через год после остановки лечения, быстро восстанавливается до уровня, соответствующего данному возрасту. Количество ЛГ, выделяемое при стимуляции люлиберинем, достигало физиологических значений через различные периоды времени: от 6 до 24 месяцев.

В процессе наблюдения за больными нами отмечается вполне удовлетворительная переносимость препарата с отсутствием значимых побочных эффектов. То, что вводить препарат нужно один раз в 4 недели, позволяет ребенку и его близким не вспоминать о болезни в интервале между инъекциями, а ребенку легче адаптироваться в дошкольной, школьной и социальной среде. Кроме того, лечение аналогом люлиберина позволяет избежать перепадов настроения, наблюдаемых обычно при ППР. Единственный побочный эффект, который наблюдался при лечении трипторелином, — это иногда возникающая болезненность инъекций, но боль можно уменьшить, если делать инъекцию сразу же после приготовления раствора.

За весь период наблюдения нами не было отмечено никаких серьезных побочных эффектов, заставляющих прекратить терапию. В ряде случаев наблюдалось увеличение веса больных. При длительном применении препарата у детей отмечено снижение костной плотности (остеопения). Назначение

препаратов кальция и витамина D₃ приводило к нормализации плотности костной ткани. Необходимо отметить, что все нежелательные эффекты препарата объясняются быстрым снижением уровня половых стероидов и отмечались только у детей с поздним началом лечения, когда высокий уровень половых гормонов имелся у ребенка в течение 2–3 лет. В трех случаях у девочек после первой инъекции препарата, в ответ на резкое снижение уровня эстрогенов, отмечалась однократная реакция эндометрия в виде маточного кровотечения, но это не требовало коррекции терапии в связи с быстрым прекращением.

Таким образом, 11-летние клинические наблюдения по эффективности и отсроченным эффектам лечения ППР трипторелином позволяют сделать следующие выводы:

1. Лечение аналогами люлиберина адекватно подавляет активацию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, что сопровождается снижением скорости роста, полового развития и прогрессирования костного возраста. Это приводит к увеличению конечного роста до 10 см, по сравнению с не получавшими лечение пациентами.
2. Терапия аналогами люлиберина вызывает торможение функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы только в период лечения, после отмены препарата система активируется полностью через 12 месяцев, а менструальный цикл восстанавливается через 6–24 месяца.
3. Пациенты с гипоталамической гамармой имеют наиболее раннее начало заболевания, более прогрессирующее течение заболевания и наиболее неблагоприятный ростовой прогноз по сравнению с другими формами гонадотропинзависимого ППР.
4. Лечение аналогами люлиберина является безопасным, серьезных побочных эффектов не было отмечено на протяжении всего периода терапии. ■

Литература

1. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М., 2002.
2. Ranke M. B., Mullis P.-E. Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Karger. 2011. P. 310–350.
3. Дедов И. И., Петеркова В. А. Руководство по детской эндокринологии. М., 2006. С. 346–370.

Подростки с гипоспадией: качество жизни

Н. В. Болотова*, доктор медицинских наук, профессор

О. Л. Коновалова*, ¹

С. М. Шарков**, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Компаниец*, кандидат медицинских наук

Н. Ю. Райгородская*, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Москва

** НИИ педиатрии ФГБУ НЦЗД РАМН, Москва

Ключевые слова: гипоспадия, пубертат, подростки, качество жизни, тестирование, репродуктивная функция, половое развитие, пороки развития, гормон, физическое развитие.

Keywords: hypospadias, puberty, adolescents, quality of life, testing, reproductive function, sexual development, malformation, hormone, physical development.

Гипоспадия — один из частых пороков развития половых органов, встречающийся с частотой 1 на 125 новорожденных мальчиков [1, 2]. Хирургическая коррекция проводится в раннем возрасте, предпочтение отдается одноэтапным операциям [2, 3, 4]. В работах отечественных и зарубежных авторов показано, что наряду с хирургическим лечением в раннем возрасте дети с гипоспадией нуждаются в комплексном эндокринологическом обследовании в период полового созревания с целью контроля течения пубертата и прогноза фертильности [5]. Несомненно, оперативное лечение, нередко многоэтапное, с осложнениями в послеоперационном периоде, многократные обследования в период становления пубертата накладывают отпечаток на психологическое состояние ребенка [6–9]. В период полового созревания проблема внешности, состояния здоровья переживается особенно остро, что негативно сказывается на качестве жизни подростков с гипоспадией. Однако работ по оценке качества жизни пациентов с половой патологией мы не встретили. В послед-

ние десятилетия понятие «качество жизни» стало неотъемлемой частью медико-социальных исследований, учитывающих личностное отношение к болезни и лечению [10–15]. При оценке данного показателя используются опросники, в частности, русскоязычная версия общего опросника PedsQL™ 4.0, адаптированная специалистами Межнародного центра исследования качества жизни под руководством проф. А. А. Новика [10, 11, 13]. Разработаны варианты опросника как для подростков, так и для их родителей, что позволяет получить более точную оценку показателя качества жизни. Несомненно, именно родители обычно оценивают здоровье ребенка, формируют его отношение к заболеванию и лечению. Родители также могут дать ценную информацию о влиянии заболевания и лечения ребенка на семейные отношения, которые являются составной частью качества жизни детей. Кроме того, мнение родителей само по себе очень важно из-за взаимозависимого характера отношений детей и родителей [16]. Таким образом, исследование качества жизни детей с патологией половых органов представляет большой практический интерес, наряду с комплексным обследованием их эндокринного статуса, физического и полового развития.

Целью настоящего исследования было изучение качества жизни подростков с гипоспадией, оперированных в раннем возрасте.

Пациенты и методы исследования

В исследование были включены 30 детей 13–15 лет (медиана 14,5 лет) с гипоспадией в период пубертата. Из них 6 подростков имели мошоночную форму гипоспадии (1-я группа), 24 — стволовую форму (2-я группа). Группу сравнения составили относительно здоровые мальчики 13–15 лет со средними показателями физического и полового развития. Алгоритм обследования включал изучение анамнеза, осмотр с оценкой физического развития, оценку полового развития по Таннеру, измерение гонад орхиометром Прадера, общеклиническое лабораторное обследование, исследование тестостерона и гонадотропных гормонов сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Оценка качества жизни проведена с использованием международного стандартизированного опросника Pediatric Quality of Life Inventory — PedsQL™ 4.0 (J. Varni и соавт., 2001), общего (Generic Core Scales) модуля для подростков в возрасте 12–15 лет и их родителей. Указанный инструмент состоит

¹ Контактная информация:
sana_belle@bk.ru

Таблица 1

Клинико-гормональные показатели подростков с гипоспадией

Показатель	Мошоночная форма гипоспадии	Стволовая форма гипоспадии	Здоровые
Объем гонад, мл	15,7 ± 2,6	14,9 ± 3,4	16,8 ± 3,6
Длина пениса, см	4,7 ± 1,7*	5,5 ± 0,5*	8,6 ± 1,9
Уровень ЛГ, мМЕ/мл	3,4 [2,2; 4]	4,5 [1,6; 6,4]	3,4 [2,6; 3,9]
Уровень ФСГ, мМЕ/мл	5,2 [4; 7,3]*	4,5 [1,6; 6,4]	1,3 [0,8; 1,6]
Тестостерон, нмоль/л	28,6 [19; 35]	30,5 [18,7; 40]	27 [18; 32]

Примечание. * достоверность различия между пациентами с гипоспадией и группой контроля; ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

Таблица 2

Показатели качества жизни подростков с гипоспадией в сравнении со здоровыми сверстниками

Группа	Показатели качества жизни в баллах, Me [Q1; Q3]				
	ФФ	ЭФ	СФ	РФ	СБ
Мошоночная форма гипоспадии	75* [75; 80]	75* [70; 80]	80 [70; 85]	70 [70; 75]	75 [70; 80]
Стволовая форма гипоспадии	75* [75; 81]	70* [70; 80]	85 [85; 90]	70 [70; 75]	77 [70; 80]
Здоровые	85 [83; 94]	80 [73; 85]	90 [85; 93]	80 [73; 80]	83 [75; 89]
Родители	82 [75; 85]	75 [75; 80]	70** [70; 75]	65** [65; 70]	73 [70; 80]

Примечание. * достоверность различия между пациентами с гипоспадией и группой контроля, ** достоверность различия между пациентами с гипоспадией и их родителями; ФФ — физическое функционирование, ЭФ — эмоциональное функционирование, СФ — социальное функционирование, РФ — ролевое функционирование, СБ — суммарный балл.

из 23 вопросов, объединенных в следующие блоки:

- физическое функционирование (ФФ): затруднения при физической активности — 8 вопросов;
- эмоциональное функционирование (ЭФ): настроение, чувство страха/грусти, переживания — 5 вопросов;
- социальное функционирование (СФ): трудности в общении с окружающими, чувство неполноценности — 5 вопросов;
- ролевое функционирование (РФ): трудности обучения в школе — 5 вопросов.

Ответы на вопросы в обоих модулях представлены в виде 5-балльных шкал Ликерта (горизонтально расположенных вариантов ответов на вопрос, каждому из которых соответствует цифра). Количество баллов при ответе колеблется от 0 до 4 (0 = никогда, 1 = почти никогда, 2 = иногда, 3 = часто, 4 = почти всегда). Респондент в качестве ответа может выбрать только один из предложенных вариантов. Каждый вопрос оценивается по частоте возникновения предложенных ситуаций за «послед-

ний месяц». Окончательные результаты по каждой из шкал опросника представлены в баллах от 0 до 100: чем больше итоговая величина, тем лучше показатель качества жизни.

Математический анализ полученных данных проводился с использованием пакета статистической программы Statistica 6.1 (StatSoft, США). Данные предоставлены в виде среднего математического М и стандартного квадратичного отклонения SD, Me [Q1; Q3] (Me — медиана; Q1, Q3 — первый и третий квартили). Характер распределения количественных значений оценивался с помощью критерия Шапиро—Уилкса. Для сравнения числовых данных двух независимых групп использовался U-критерий Манна—Уитни. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным $< 0,05$.

Результаты

Все дети были оперированы в раннем возрасте, медиана составила 2,2 года. Почти 40% обследованных

имели многоэтапные операции или хирургические осложнения (свищи уретры и т. д.). При общеклиническом обследовании все подростки не имели соматической патологии и пороков развития других органов и систем. Показатели физического развития соответствовали средним значениям (среднее SDS роста $1,09 \pm 0,6SD$) у большинства детей обеих групп. Половое развитие соответствовало III–IV стадии пубертата по Таннеру как в группе с мошоночной гипоспадией, так и со стволовой. При этом срок появления пубархе отставал на 1–1,5 года относительно контрольной группы. Средний объем гонад у оперированных по поводу гипоспадии мальчиков не имел достоверных различий с объемом гонад здоровых детей (табл. 1). Длина полового члена в группе детей с мошоночной гипоспадией была меньше, чем в группе со стволовой гипоспадией, и достоверно отличалась от показателей в группе сравнения. У мальчиков со стволовой формой гипоспадии длина полового члена также была достоверно ниже,

чем в группе сравнения. У 6 (20%) пациентов (4 с мошоночной формой гипоспадии и 2 со стволочной) установлена микропенис (длина пениса — менее 4,5 см (> 2 SD)), из них у троих мальчиков выявлена задержка полового развития наряду с отставанием в физическом развитии (среднее SDS роста > -2 SD, I стадия пубертата по Таннеру). При общеклиническом лабораторном обследовании в исследуемых группах отклонений не выявлено. Данные гормонального обследования представлены в табл. 1. Уровень тестостерона и лютеинизирующего гормона соответствовали стадии пубертата. Уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) был достоверно выше, чем в сравнимой группе, как у мальчиков с мошоночной формой гипоспадии, так и со стволочной, что косвенно может свидетельствовать о нарушении функции клеток Сертоли.

У 2 детей с задержкой полового развития при гормональном обследовании установлен гипогонадизм, назначена заместительная терапия препаратами тестостерона.

На основании анамнестических и клинических данных выявлено: более поздние сроки наступления пубертата, большой процент детей, перенесших несколько этапов оперативного лечения и/или послеоперационных осложнений, 20% подростков с маленькими размерами полового члена. Поэтому следующим этапом нашей работы была оценка качества жизни пациентов с гипоспадией на основании международного стандартизированного опросника Pediatric Quality of Life Inventory — PedsQL™ 4.0.

Суммарное значение качества жизни подростков с гипоспадией составило в среднем $79,08 \pm 8,24$ балла (табл. 2). Статистически значимые различия были получены по шкалам, отражающим физическое функционирование (ФФ); эмоциональное функционирование (ЭФ), при этом ЭФ оказалось более подвержено негативному влиянию болезни (медиана 1-й группы 75 баллов, 2-й группы 70 баллов, контрольной — 80). Однако успехи в учебе, свои познавательные способности пациенты оценивают не хуже, чем здоровые подростки: оценка жизни в школе была средней в сравниваемых группах и составила 70, 70 и 80 баллов соответственно. Наличие на этом

фоне высоких показателей социальной активности указывает, что социально-психологическая адаптация у пациентов проходит легче, чем ее физиологическая составляющая: обследованные подростки практически не испытывают затруднений в общении со сверстниками, однако в физическом плане чувствуют себя слабее, быстрее утомляются.

Мальчики с мошоночной формой гипоспадии, перенесшие несколько этапов операции, более часто осматриваемые, при тестировании оценили уровень качества жизни так же, как и со стволочной гипоспадией, — медиана суммарного балла в 1-й группе составила 75 баллов, во 2-й группе — 77 баллов, достоверных различий не выявлено.

Мнение родителей об уровне качества жизни их детей расходилось с мнением подростков: медиана суммарного балла составила 73 у родителей против 75 у подростков с мошоночной гипоспадией и 77 — со стволочной. При этом показатель качества жизни, по мнению родителей, снижен за счет социально-ролевого функционирования: они считают, что их детям затруднительно справляться с нагрузкой в школе, быть внимательными на уроках, общаться со сверстниками. Показатели физического и эмоционального функционирования родители и дети оценили примерно одинаково. Наряду с вышеказанным, родители отметили у детей быструю утомляемость, склонность к эмоциональным переживаниям грусти и страха.

Выводы

1. Физическое и половое развитие 80% подростков, оперированных по поводу гипоспадии, соответствовали средним значениям; у 20% пациентов выявлены гипогонадизм/микропенис.
2. Пациенты с гипоспадией оценили качество жизни ниже, чем их здоровые сверстники; различия в оценке качества жизни у мальчиков с мошоночной и стволочной гипоспадией не выявлено.
3. Родители оценивают качество жизни своих детей ниже, чем сами дети. ■

Литература

1. Акрапов Н. Р., Шарабидзе Г. Г. Парахирургические аспекты лечения мальчиков с гипоспадией (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010, № 5, с. 39–48.

2. Вилков В. В. Методы коррекции проксимальных форм гипоспадии. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 122 с.
3. Жарков Д. А. Хирургическое лечение гипоспадии с учетом клинко-морфологического анализа андрогенной недостаточности: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2010. 148 с.
4. Файзуллин А. К., Прокопьев В. М., Демин Н. В. Современные методы лечения гипоспадии // Андрология и генитальная хирургия. 2009. № 2. 158 с.
5. Райгородская Н. Ю., Болотова Н. В. и др. Половое развитие мальчиков с гипоспадией // Урология. 2013, № 2, с. 84–89.
6. Miesusset R., Soulie M. Hypospadias: Psychosocial, Sexual, and Reproductive Consequences in Adult Life // Journal of Andrology. 2005, № 2, в. 26.
7. Varni J., Varni J. W., Seid M., Kurtin P. S. The PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic Core Scales in healthy and patient population // Medical Care. 2001. № 39. P. 800–812.
8. Varni, J. W., Burwinkle T. M., Seid M. et al. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: Feasibility, reliability, and validity // Ambul. Pediatrics. 2003; 3: 329–341.
9. Романов Д. В. Диагностика и лечение гипоспадии. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 187.
10. Винярская И. В. Качество жизни детей как критерий оценки состояния здоровья и эффективности медицинских технологий (комплексное медико-социальное исследование). Автореферат дис. ... докт. мед. наук. М., 2008. 285 с.
11. Компаниец О. В. Качество жизни и оптимизация тактики лечения детей с сахарным диабетом 1-го типа. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2010. 137 с.
12. Новик А. А., Ионова Т. И. Исследование качества жизни в педиатрии. М.: РАЕН, 2008. 108 с.
13. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб: Изд. дом «Нева»; М.: Изд. «ОЛМА-ПРЕСС», 2002. 320 с.
14. Альбицкий В. Ю. Актуальные проблемы социальной педиатрии: избр. очерки. М.: Союз педиатров России, 2012. 344 с.
15. Продеус П. П., Староверов О. В. Гипоспадия. М.: ФГУП «Медсервис» Минздрава России, 2003. 175 с.
16. Белоусов Д. Ю. Качество жизни, связанное со здоровьем детей: обзор литературы // Качественная клиническая практика. 2008, № 2, с. 28–38.

Роль гестагенов в заместительной гормональной терапии. Нужны ли гестагены при хирургической менопаузе?

С. С. Апетов¹, кандидат медицинских наук

С. Ю. Калинин, доктор медицинских наук, профессор

Л. О. Ворслов, кандидат медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВПО РУДН, Москва

Ключевые слова: заместительная гормональная терапия, коррекция климактерических нарушений, профилактика постменопаузального остеопороза.

Keywords: substitution glandular therapy, correction of climacteric disorders, post-menopause osteoporosis prophylaxis.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) является эффективным средством коррекции климактерических нарушений, которые традиционно ассоциируются с вазомоторными симптомами (приливы жара, потливость), нарушениями сна, изменением настроения, метаболическими нарушениями (менопаузальный метаболический синдром), нарушением сексуальной функции и урогенитальными атрофическими изменениями. Кроме того, своевременное назначение ЗГТ является эффективной мерой профилактики постменопаузального остеопороза. Согласно современным представлениям, термин ЗГТ используется для обозначения терапии, включающей эстрогены, гестагены, комбинированную эстроген-гестагенную терапию, андрогены и тиболон [1].

Несмотря на высокую эффективность, широкому применению ЗГТ у женщин в пери- и постменопаузе препятствует ряд стереотипов, мифов и противоречивых данных, связанных с безопасностью такой терапии. В частности, недостаточно изучены вопросы влияния различных типов ЗГТ на молочные железы и сердечно-сосудистую систему. Как правило, ЗГТ назначается сроком не более 5 лет [2]. Это связано с тем, что ряд исследо-

ваний показал повышение риска развития рака молочной железы при использовании эстроген-гестагенной ЗГТ свыше 5 лет за счет негативного действия гестагенного компонента на молочные железы. Кроме того, у женщин с хирургической менопаузой рекомендуется применять монотерапию эстрогенами для снижения риска развития рака молочной железы, в то время как считается, что гестагены нужны только женщинам с сохраненной маткой для профилактики гиперпластических процессов в эндометрии [3].

В последние годы во многих странах отношение к назначению ЗГТ становится более либеральным, что нашло свое отражение в ряде руководств по постменопаузальной ЗГТ [1, 3, 4], в то время как в России по-прежнему остаются сильны старые стереотипы о том, что ЗГТ при длительном применении значительно повышает риск развития рака молочной железы, инфарктов, инсультов, а также о том, что ЗГТ нельзя назначать пожизненно. Краеугольным камнем и постоянным поводом для дебатов является роль гестагенного компонента в ЗГТ, которая, на наш взгляд, часто остается недооцененной. Гестагены являются синтезированными производными прогестерона — одного из ключевых гормонов, необходимого не только для реализации репродуктивной функции у женщин, но и для поддержания метаболизма.

Роль прогестерона у женщин

Как следует из его названия (лат. pro — для, gestation — беременность), прогестерон — ключевой гормон, необходимый для подготовки к беременности (секреторная трансформация эндометрия) и ее вынашивания (токолитическое действие).

Помимо влияния на матку, прогестерон оказывает действие и на молочные железы, вызывая рост альвеол, долек и приводя к развитию в них железистой трансформации. На протяжении нормального менструального цикла митотическая активность эпителия молочных желез невелика в фолликулярной фазе и достигает максимума в лютеиновой фазе менструального цикла, что связывают с митогенным действием прогестерона. Это действие, однако, непродолжительно, и постоянное присутствие гормона быстро прекращает пролиферацию эпителия [5]. В то же время пролиферация эндометрия максимальна в фолликулярной фазе (благодаря высокой концентрации эстрогенов), а в лютеиновой фазе под действием прогестерона она уменьшается. В зависимости от дозы и продолжительности воздействия прогестерон потенциально может видоизменять ответ как нормальных, так и раковых клеток молочной железы на разных уровнях: посредством стимуляции продукции 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, которые быстро окисляют эстрадиол

¹ Контактная информация:
apetov@rambler.ru

в менее активный эстрон и затем, связывая последний, превращают его в неактивный эстроны сульфат; созревания и дифференцировки эпителия альвеол, который подвергается дальнейшему клеточному делению; down-регуляции эстрогенных рецепторов в эпителии молочных желез, что проявляется снижением пролиферации клеток, стимулированной эстрогенами; модуляции апоптоза клеток модулирования митогенных протоонкогенов.

Таким образом, наряду со снижением экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерон уменьшает локальный уровень активных эстрогенов, ограничивая тем самым стимуляцию пролиферации тканей молочной железы.

Однако было бы ошибочно полагать, что прогестерон оказывает влияние только на ткани и органы репродуктивной системы.

Влияние прогестерона на жировой и углеводный обмен

Прогестерон оказывает важное влияние на показатели углеводного, липидного и белкового обмена. Этот гормон вызывает гиперинсулинемию, возможно, путем прямого действия на бета-клетки поджелудочной железы, а также увеличивает запасы гликогена в печени. При этом он противодействует эффектам инсулина в метаболизме глюкозы в мышечной ткани, вызывая инсулинорезистентность. Прогестерон способствует повышению липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижению липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Прогестерон стимулирует отложение жира в организме и оказывает катаболические эффекты на белковый обмен. Все эти биологические эффекты прогестерона определяют физиологические изменения, наблюдаемые во время нормальной беременности [6].

Так, инсулинорезистентность является физиологическим состоянием для беременной женщины и необходима для защиты матери от гипогликемии, так как плод получает глюкозу из материнской крови. ЛПНП являются источником для построения клеточных мембран, соответственно, их повышение необходимо для роста и развития плода. Увеличение жировой массы во время беременности под действием постоянно возрастающей секреции прогестерона является своеобразным энергетиче-

ским депо. В то же время инсулинорезистентность, повышение ЛПНП, снижение ЛПВП, увеличение жировой массы (особенно висцерального жира) являются основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Исходя из этого, препараты прогестерона при превышении физиологических концентраций у небеременных женщин могут оказывать негативное влияние на жировой, углеводный и липидный обмен, и чем выше активность препарата (что имеет место у синтетических гестагенов), тем значительнее будут выражены эти негативные побочные эффекты.

Влияние прогестерона на центральную нервную систему

Известно, что наряду с хорошо изученным репродуктивными и эндокринными эффектами, прогестерон играет важную роль в регуляции пластических процессов в головном и спинном мозге, периферической нервной системе. Установлено, что он синтезируется в нейронах и глиальных клетках центральной и периферической нервной системы в приблизительно равных концентрациях у мужчин и женщин [7]. Центральные механизмы действия прогестерона в центральной нервной системе (ЦНС) полностью не изучены.

Прогестерон и синтетические гестагены способны стимулировать синтез и высвобождение нейромедиаторов и нейропептидов в ответ на определенные физиологические и патологические раздражители. Эти эффекты реализуются путем активации рецептора прогестерона или набора внутриклеточных путей его действия. Отличные друг от друга эффекты различных гестагенов на ЦНС определяются количеством нейроактивных метаболитов прогестерона, таких как 3- и 5-альфа-аллопрегнанола. Аллопрегнанола влияет на возбудимость нейронов и глии путем прямой активации рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)-А, оказывает седативное, анксиолитическое, обезболивающее и противосудорожное действие [8]. Эстрогены повышают в ЦНС и сывороточные уровни аллопрегнанола, и назначение некоторых синтетических прогестинов может приводить

к дальнейшему увеличению уровня аллопрегнанола в случае, если химическая структура молекулы прогестина приближена к натуральному прогестерону. Натуральный прогестерон и синтетические гестагены могут оказывать различные биологические эффекты в ЦНС [9]. В одном исследовании было показано, что введение энантиомера (зеркального изомера) прогестерона уменьшало отек мозга, гибель нейронов, воспалительные цитокины и реактивный глиоз [10].

Влияние прогестерона на сердечно-сосудистую систему

В исследовании с использованием видеомикроскопической записи кровотока, морфологии кровеносных сосудов, а также деятельности различных клеток крови животных, назначение прогестерона не привело к сосудистой токсичности [11]. Кроме того, в других исследованиях прогестерон и дидрогестерон не противодействовали вазодилатации, вызываемой эстрогенами [12–14]. Тем не менее, были некоторые опасения, связанные с применением высоких доз прогестерона [15, 16]. Некоторые авторы считают, что применение прогестерона может усугублять сердечно-сосудистые воспалительные реакции [17]. В других же исследованиях было продемонстрировано благотворное влияние прогестерона в экспериментально вызванной ишемии головного мозга, где вазоконстрикция является ключевым патологическим процессом [18].

В отличие от натурального прогестерона, применение синтетических прогестинов, таких как медроксипрогестерона ацетат (МПА), показало их сосудистую токсичность [11]. Было показано, что синтетические прогестины вызвали разрушение эндотелия в периферических сосудах и сосудах головного мозга, накопление моноцитов в стенке сосуда, а также активацию тромбоцитов [11]. Подобные эффекты, демонстрирующие негативные последствия МПА на сосудистую систему, были описаны и в других исследованиях [19, 20]. В то же время прогестерон и дидрогестерон увеличивали синтез оксида азота эндотелиальными клетками человека, что не было описано при применении синтетических гестагенов [13, 14].

Влияние прогестерона на нижние мочевые пути

Менопаузальный цистит относится к средневременным последствиям менопаузы. Частота данной патологии по различным данным составляет 30–40% от общего количества урологических больных женщин и наблюдается преимущественно у пациенток от 45 лет и выше, с тенденцией к увеличению в поздний постменопаузальный период, когда угасание гормональной функции достигает своего апогея. В развитии заболевания ведущая роль, в частности, принадлежит дисфункции яичников, сопровождающейся недостатком половых гормонов. Бактериальная обсемененность мочевого пузыря является только предпосылкой к воспалению, реализация же его происходит при нарушении структуры и функции мочевого пузыря. Контроль за эпителиальной проницаемостью в мочевом пузыре традиционно считают результатом уникального строения эпителия, который представляет ионную помпу благодаря наличию специальных соединений между клетками. В то же время известно, что изнутри уротелий покрыт тонким защитным слоем протеогликанов или гликозамзиногликанов (ГАГ), с помощью которого может создаваться и поддерживаться барьер между стенкой мочевого пузыря и мочой, так называемый барьер «кровь–моча». Поверхностные протеогликановые или муцин выполняют в мочевом пузыре различные защитные функции, включая антиадгезивную, и регулируют трансэпителиальное движение растворов. Переходные клетки наружной поверхности ГАГ-слоя способны предотвращать адгезию бактерий, кристаллов, протеинов и ионов. В защитной системе слизистой оболочки мочевого пузыря важная роль отводится гликопротеину, который покрывает слизистую мочевого пузыря, тем самым защищая подлежащие ткани мочевого пузыря от воздействия мочи как агрессивного химического фактора, и выполняет антисептическую функцию. Гликокаликс вырабатывается переходным эпителием. Обволакивая микроорганизмы, попавшие в мочевой пузырь, он элиминирует их. Образование мукополисахаридного слоя (муцина) у женщин является в основном гормонально зависимым процессом, где эстрогены влияют на его синтез, а прогесте-

рон — на выделение его эпителиальными клетками [21].

Влияние прогестерона на костную ткань

Хорошо известно, что костная ткань является мишенью для половых гормонов. Наиболее хорошо изучены эффекты эстрогенов на костную ткань. Кроме того, было показано, что, помимо эстрогенов, андрогены также оказывают действие на костный метаболизм [22, 23]. В 1990 г. были получены экспериментальные, эпидемиологические и клинические данные, подтверждающие важную роль прогестерона в метаболизме костной ткани [24]. Автор предложил, что прогестерон может играть определенную роль в балансе резорбции кости и образовании костной ткани, при том что основное действие эстрогенов — подавление резорбции, а основной эффект прогестерона — формирование костной ткани. Прогестерон может стимулировать образование костной ткани непосредственно путем регуляции экспрессии генов-мишеней, а также косвенным путем, противодействуя влиянию глюкокортикоидов, которые, как известно, подавляют образование костной ткани [24–26].

С момента публикации J. C. Prior [24], публикации, относящиеся к эффектам прогестерона и прогестинов на метаболизм костной ткани, остаются относительно редкими, и их значение в физиологии костного ремоделирования еще недостаточно изучено. Это объясняется несколькими фактами: 1) в ЗГТ используются различные виды прогестинов с разными фармакологическими свойствами и не всегда ясно, могут ли эффекты ЗГТ быть отнесены к действию на прогестероновые рецепторы или этот эффект реализуется через другие стероидные рецепторы; 2) положительный эффект прогестерона и прогестинов может быть замаскирован одновременным использованием эстрогенов, витамина D и кальция [27, 28]; 3) прогестагены могут действовать в синергии с эстрогенами и не имеют никакого влияния на прогестероновые рецепторы (ПР). В одном клиническом исследовании сочетание низкой дозы этинилэстрадиола с норэтистерона ацетатом оказывало больший остеопротективный эффект, чем монотерапия эстрогенами [29].

Что касается действия непосредственно прогестерона, внутриклеточные ПР присутствуют в культурах остеобластов и остеокластов человека [30–32]. Существует также доказательство того, что прогестерон может воздействовать на костные клетки совместно с эстрадиолом и тем самым усиливать свои эффекты. Таким образом, в культуре остеобластов человека эстрадиол, как было показано, увеличивает удельную связь прогестерона с его ядерными рецепторами [33].

Заключение

На наш взгляд, роль гестагенного компонента в ЗГТ по-прежнему остается недооцененной. Как правило, применение гестагенов в составе ЗГТ обосновывается только защитой эндометрия от пролиферативных эффектов эстрадиола и считается, что назначение гестаген-содержащих препаратов нежелательно женщинам с хирургической менопаузой ввиду возможного повышения риска рака молочной железы. В то же время в исследованиях, показавших, что гестагены могут способствовать увеличению риска развития рака молочной железы при длительном применении, использовались синтетические препараты, такие как МПА и норэтистерона ацетат, действующие повышающие этот риск. В противоположность этому применение натурального прогестерона и максимально приближенного к нему дидрогестерона достоверно не увеличивало риск развития рака молочной железы [34, 35]. Кроме того, в пользу применения гестагенов в составе ЗГТ говорит тот факт, что совместное применение эстрогенов и гестагенов, в отличие от монотерапии эстрогенами, снижает риск возникновения рака печени, рака желчного пузыря и колоректального рака приблизительно на 40% [36, 37].

Мы считаем, что в ЗГТ должны применяться только препараты, максимально приближенные к тем гормонам, которые вырабатываются в организме женщины, а все значимые побочные эффекты (как метаболические, так и онкологические риски) обусловлены только синтетическими составляющими гестагенного компонента ЗГТ. ■

Литература

1. Sturdee D. W., Pines A., Archer D. F., Baber R. J., Barlow D., Birkhäuser M. H., Brincat M.,

- Cardozo L., de Villiers T.J., Gambacciani M., Gompel A.A., Henderson V.W., Klufit C., Lobo R.A., MacLennan A.H., Marsden J., Nappi R.E., Panay N., Pickar J.H., Robinson D., Simon J., Sitruk-Ware R.L., Stevenson J.C. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric*. 2011, Jun; 14 (3): 302–320.
2. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Ильина Л.М. и др. Ведение женщин в пери- и постменопаузе. Практические рекомендации. Ярославль: ООО ИПК «Литера», 2010. 221 с.
 3. De Villiers T.J., Gass M.L., Haines C.J., Hall J.E., Lobo R.A., Pierroz D.D., Rees M. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy // *Climacteric*. 2013; 16: 203–204.
 4. Panay N., Hamoda H., Arya R., Savvas M. The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy // *Menopause*. Int 1–10.
 5. Clarke C.L., Sutherland R.L. Progesterone regulation of cellular proliferation // *Endocr Rev*. 1990, 11: 266–301.
 6. Kalkhoff R.K. Metabolic effects of progesterone // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1982; 04, 142 (6 Pt 2): 735–738.
 7. Baulieu E.E., Robel P., Schumacher M. Neurosteroids. A new regulatory function in the nervous system. Humana Press; 1999, 1–378.
 8. Belelli D., Lambert J.J. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA (A) receptor // *Nat Rev Neurosci*. 2005, 6: 565–575.
 9. Pluchino N., Luisi M., Lenzi E., Centofanti M., Begliuomini S., Freschi L., Ninni F., Genazzani A.R. Progesterone and progestins: effects on brain, allopregnanolone and beta-endorphin // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006, Dec; 102 (1–5): 205–213.
 10. Vanlandingham J.W., Cutler S.M., Virmani S., Hoffman S.W., Covey D.F., Krishnan K., Hammes S.R., Jamnongjit M., Stein D.G. The enantiomer of progesterone acts as a molecular neuroprotectant after traumatic brain injury // *Neuropharmacology*. 2006, 51: 1078–1085.
 11. Thomas T., Rhodin J., Clark L., Garces A. Progestins initiate adverse events of menopausal estrogen therapy // *Climacteric*. 2003, 6: 293–301.
 12. Adams M.R., Kaplan J.R., Manuck S.B., Koritnik D.R., Parks J.S., Wolfe M.S., Clarkson T.B. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17- β estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone // *Arteriosclerosis*. 1990, 10: 1051–1057.
 13. Wagner J.D., Clarkson T.B., St. Clair R.W., Schwenk D.C., Shively C.A., Adams M.R. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys // *J Clin Invest*. 1991, 88: 1995–2002.
 14. Simoncini T., Caruso A., Giretti M.S. et al. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20- α -dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells // *Fertil Steril*. 2006; 86: 1235–1242.
 15. Hanke H., Hanke S., Finking G., Muhic-Lohrer A., Muck A.O., Schmahl F.W., Haasis R., Hombach V. Different effects of estrogen and progesterone on experimental atherosclerosis in female versus male rabbits. Quantification of cellular proliferation by bromodeoxyuridine // *Circulation*. 1996, 94: 175–181.
 16. Hanke H., Hanke S., Bruck B., Brehme U., Gugel N., Finking G., Muck A.O., Schmahl F.W., Hombach V., Haasis R. Inhibition of the protective effect of estrogen by progesterone in experimental atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 1996, 121: 129–138.
 17. Sunday L., Tran M.M., Krause D.N., Duckles S.P. Estrogen and progestagens differentially modulate vascular proinflammatory factors // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006, 291: E261–E267.
 18. Adams M.R., Williams J.K., Kaplan J.R. Estrogens, progestins, and atherosclerosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004, 24: e190–e191.
 19. Miyagawa K., Rosch J., Stanczyk F., Hermesmeyer K. Medroxyprogesterone interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm // *Nat Med*. 1997, 3: 324–327.
 20. Miller A.P., Chen Y.F., Xing D., Feng W., Oparil S. Hormone replacement therapy and inflammation: interactions in cardiovascular disease // *Hypertension*. 2003, 42: 657–663.
 21. Суфияров А.Д. Менопаузальный цистит. Цисталгия (Клинические лекции. Практические рекомендации.) Цикл «Актуальные проблемы консервативной урологии»/Под ред. проф. П.Х. Галеева. Казань: Меддок, 2007. 128 с.
 22. Riggs B.L., Khosla S., Melton L.J. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton // *Endocr Rev*. 2002, 23: 279–302.
 23. Balasch J. Sex steroids and bone: current perspectives // *Hum Reprod*. 2003, 9: 207–222.
 24. Prior J.C. Progesterone as a bone-trophic hormone // *Endocr Rev*. 1990, 11: 386–398.
 25. Graham J.D., Clarke C.L. Physiological action of progesterone in target tissues // *Endocr Rev*. 1997, 18: 502–519.
 26. O'Brien C.A., Jia D., Plotkin L.I., Bellido T., Powers C.C., Stewart S.A., Manolagas S.C., Weinstein R.S. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength // *Endocrinology*. 2004, 145: 1835–1841.
 27. Shea B., Wells G., Cranney A., Zytaruk N., Robinson V., Griffith L., Ortiz Z., Peterson J., Adachi J., Tugwell P., Guyatt G. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis // *Endocr Rev*. 2002, 23: 552–559.
 28. Papadimitropoulos E., Wells G., Shea B., Gillespie W., Weaver B., Zytaruk N., Cranney A., Adachi J., Tugwell P., Josse R., Greenwood C., Guyatt G. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women // *Endocr Rev*. 2002, 23: 560–569.
 29. Speroff L., Rowan J., Symons J., Genant H., Wilborn W. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study). A randomized controlled trial // *JAMA*. 1996, 276: 1397–1403.
 30. Sloatweg M.C., Ederveen A.G., Schot L.P., Schoonen W.G., Kloosterboer H.J. Oestrogen and progestogen synergistically stimulate human and rat osteoblast proliferation // *J Endocrinol*. 1992, 133: R5–R8.
 31. Wei L.L., Leach M.W., Miner R.S., Demers L.M. Evidence for progesterone receptors in human osteoblast-like cells // *Biochem Biophys Res Commun*. 1993, 195: 525–532.
 32. Liang M., Liao E.Y., Xu X., Luo X.H., Xiao X.H. Effects of progesterone and 18-methyl levonorgestrel on osteoblastic cells // *Endocr Res*. 2003, 29: 483–501.
 33. Eriksen E.F., Colvard D.S., Berg N.J., Graham M.L., Mann K.G., Spelsberg T.C., Riggs B.L. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells // *Science*. 1988, 241: 84–86.
 34. Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3 N cohort study // *Breast Cancer Res Treat*. 2008, January; 107 (1): 103–111.
 35. Lyyten H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy // *Obstetrics & Gynecology*. 2009, v. 113, № 1, p. 65–73.
 36. Persson I., Yuen J., Bergkvist L., Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy — long-term follow-up of a Swedish cohort // *Int J Cancer*. 1996, Jul 29; 67 (3): 327–332.
 37. Johnson J.R., Lacey J.V., Lazovich D., Geller M.A., Schairer C., Schatzkin A., Flood A. Menopausal Hormone Therapy and Risk of Colorectal Cancer // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009, 18 (1), 196–203.

Терапия острого обструктивного синдрома у детей с острыми респираторными заболеваниями

С. В. Зайцева, кандидат медицинских наук

С. Ю. Снитко

О. В. Зайцева, доктор медицинских наук, профессор

Э. Э. Локшина, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО МГМСУ им А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: острый обструктивный синдром дыхательных путей (ООСДП), дети, бронхообструктивный синдром, круп, противовоспалительная терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), ингаляционная терапия.

Keywords: acute obstructive syndrome of respiratory tract (AOSRT), children, bronchial obstructive syndrome, croup, antiphlogistic therapy, inhalation glukocorticosteroids (IGC), inhalation therapy.

Несмотря на современные достижения медицины, в XXI веке распространенность инфекций не только не снижается, а все больше возрастает. Длительное время первое место в структуре инфекционной заболеваемости у детей занимают острые респираторные заболевания (ОРЗ) [1, 2]. Согласно данным государственного отчета Роспотребнадзора, в России заболеваемость ОРЗ у детей за 2012 год составила более 28 млн (28 423 135), или 19 896,3 случая на 100 тыс. детей [3]. Такая высокая распространенность ОРЗ в детском возрасте обусловлена как контагиозностью инфекционного фактора, так и анатомо-физиологическими особенностями детского организма. Значительное место в этиологической структуре ОРЗ отводится вирусным инфекциям. За последние десятилетия идентифицированы новые вирусы, определяющие тяжелое течение ОРЗ с обструкцией дыхательных путей, особенно у детей первых лет жизни. Особое внимание уделяется роли метапневмовируса, коронавируса, бокавируса, риновируса, реассортантам вируса гриппа, респираторно-синцитиальному вирусу в развитии обструктивного синдрома дыхательных путей. Их роль в развитии острого обструктивного синдрома дыхательных путей (ООСДП) у детей неоспорима, вместе с этим существуют данные, свидетельствующие о возможной их роли в развитии бронхиальной астмы (БА) у генетически предрасположенных лиц [1, 4].

Острые обструктивные состояния дыхательных путей у детей встречаются достаточно часто и иногда протекают тяжело, сопровождаясь признаками дыхательной недостаточности. Самыми распространенными из них является острый стенозирующий ларинготрахеит (круп), обусловленный воспалением слизистой и подслизистого пространства гортани и трахеи, с вовлечением в процесс тканей и структур подсвязочного пространства и развитием стеноза гортани.

Также достаточно часто причиной острых обструктивных состояний дыхательных путей на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у детей являются острый обструктивный бронхит, бронхиолит и БА [5].

Под термином «круп» понимают клинический синдром, сопровождающийся хриплым или сиплым голосом, грубым «лающим» кашлем и затрудненным (стенотическим) дыханием. В отечественной литературе это заболевание описывается под названием «стенозирующий ларинготрахеит», в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) — «острый обструктивный ларингит». Однако в практической работе наибольшее распространение получил термин «круп», который рекомендуется ведущими детскими инфекционистами использовать в качестве общей терминологии.

Бронхообструктивный синдром — это симптомокомплекс функционального или органического происхождения, клинические проявления которого складываются из удлиненного выдоха, свистящего, шумного дыхания, приступов удушья, кашля и др. Термины «бронхообструктивный синдром» и «круп» не могут быть использованы как самостоятельный диагноз.

Распространенность обструктивных состояний дыхательных путей на фоне ОРВИ достаточно высока, особенно у детей первых 6 лет жизни. Это связано с анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта у детей раннего возраста. Так, частота развития бронхиальной обструкции на фоне острых респираторных заболеваний у детей первых лет жизни составляет, по данным разных авторов, от 5% до 50%. Наиболее часто обструктивные состояния отмечаются у детей с отягощенным семейным анамнезом по аллергии. Такая же тенденция имеется и у детей, которые часто, более 6 раз в году, болеют респираторными инфекциями. В западной литературе в настоящее время принят термин «wheezing» — синдром «шумного дыхания», объединяющий ларинготрахеальные причины ООСДП и бронхообструктивный синдром. Отмечено, что

¹ Контактная информация: zcvl6@mail.ru

свистящие хрипы и одышку хотя бы один раз в жизни имеют 50% детей, а рецидивирующее течение бронхообструкции характерно для 25% детей [2, 6, 7].

Проведенный нами анализ распространенности обструктивного синдрома у детей с ОРЗ, являющегося причиной госпитализации в отделение респираторных инфекций детской городской клинической больницы Святого Владимира г. Москвы, свидетельствует об увеличении в последние годы пациентов с обструктивным синдромом дыхательных путей. Согласно нашим данным, в 2011 г. в респираторное отделение поступило 1348, из них 408 детей — с достаточно тяжелым течением ООСДП на фоне ОРЗ. В последующие годы мы наблюдаем увеличение роли ООСДП, определяющего тяжесть ОРЗ, так, в 2012 г. количество госпитализаций достигло 1636, а детей с ООСДП увеличилось до 669. Следует отметить, что в 90% случаев возраст детей с ООСДП был менее 5 лет. Был проведен анализ причин недостаточной эффективности терапии обструктивных состояний у детей на догоспитальном этапе. Установлено, что основными среди них являются неадекватная оценка тяжести ООСДП и соответственно отсутствие своевременной и рациональной терапии ООСДП, позднее назначение противовоспалительной терапии, отсутствие контроля за техникой выполнения ингаляции.

Высокая частота возникновения ООСДП у детей обусловлена как особенностями инфекционного фактора в современном мире, так и анатомо-физиологическими особенностями детского организма. Известно, что иммунная система детей первых лет жизни отличается незрелостью и недостаточными резервными возможностями. Так, ответ врожденной иммунной системы детей первых лет жизни отличается ограниченной секрецией интерферонов (ИФН), недостаточной активностью комплемента, снижением клеточной цитотоксичности. Особенности адаптивного иммунитета в этой возрастной группе пациентов обусловлены Th2-направленностью иммунного ответа, что нередко способствует развитию аллергических реакций, незрелостью гуморального звена иммунного ответа со снижением уровня секреторного иммуноглобулина (Ig) А на слизистых, преимущественной выработкой IgM на инфекционные патогены. Незрелость иммунного ответа способствует частым ОРЗ и нередко определяет тяжесть их течения [1].

Часто развитие ООСДП у детей первых лет жизни обусловлено анатомо-физиологическими особенностями строения дыхательных путей этой возрастной группы пациентов. Среди них особенно важными являются наличие гиперплазии железистой ткани, секреция преимущественно вязкой мокроты, относительная узость дыхательных путей, меньший объем гладких мышц, низкая коллатеральная вентиляция, особенности строения гортани. Развитие крупы у детей с ОРВИ обусловлено малыми абсолютными размерами гортани, мягкостью хрящевого скелета, рыхлым и вытянутым надгортанником. Все это создает особые предпосылки для компонентов стеноза: спазма и отека. Кроме того, в связи с тем, что пластинки щитовидного хряща у детей сходятся под прямым углом (у взрослых он острый), голосовые связки (складки) становятся непропорционально короткими, и до 7 лет глубина гортани превышает ее ширину. Чем меньше ребенок, тем больше относительная площадь, занимаемая рыхлой соединительной тканью в подскладочном пространстве, что увеличивает объем отека слизистой гортани. У детей

первых трех лет жизни гортань, трахея и бронхи имеют относительно меньший диаметр, чем у взрослых. Узость всех отделов дыхательного аппарата значительно увеличивает аэродинамическое сопротивление. Для детей раннего возраста характерны недостаточная ригидность костной структуры грудной клетки, свободно реагирующей втяжением уступчивых мест на повышение сопротивления в воздухоносных путях, а также особенности положения и строения диафрагмы. Недостаточна и дифференцировка нервного аппарата вследствие того, что слиты 1-я и 2-я рефлексогенные зоны на всем их протяжении и не оформлена 3-я рефлексогенная зона, рецепторы которой обильно разветвляются на всей слизистой подскладочного пространства, что способствует возникновению длительного спазма голосовой щели и стенозу гортани. Именно эти особенности способствуют частому развитию и рецидивам обструкции дыхательных путей у детей первых лет жизни, особенно на фоне ОРЗ [1, 5, 8].

Прогноз течения ООСДП может быть довольно серьезным и зависит от формы заболевания, ставшего причиной развития обструкции, и своевременного проведения патогенетически обусловленных схем терапии и профилактики.

Основными направлениями терапии ООСДП у детей являются собственно лечение респираторной инфекции и лечение обструкции дыхательных путей.

Согласно современным данным в механизме развития ООСДП основное место отводят воспалению. Развитие воспаления слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей способствует гиперсекреции вязкой слизи, формированию отека слизистой оболочки респираторного тракта, нарушению мукоцилиарного транспорта и развитию обструкции. Соответственно, основным направлениям терапии ООСДП является противовоспалительная терапия [9–11].

Воспаление является важным фактором бронхиальной обструкции детей раннего возраста и может быть вызвано различными факторами. В результате их воздействия запускается каскад иммунологических реакций, способствующих выходу в периферический кровоток медиаторов 1-го и 2-го типов. Именно с этими медиаторами (гистамином, лейкотриенами, простагландинами) связаны основные патогенетические механизмы обструктивного синдрома — усиление проницаемости сосудов, появление отека слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции вязкой слизи, развитие бронхоспазма.

У детей первых лет жизни именно отек и гиперплазия слизистой оболочки дыхательных путей являются основной причиной обструкции дыхательных путей на разном уровне. Развитые лимфатическая и кровеносная системы респираторного тракта ребенка обеспечивают ему многие физиологические функции. Однако в условиях патологии характерным для отека является утолщение всех слоев бронхиальной стенки (подслизистого и слизистого слоя, базальной мембраны), что ведет к нарушению проходимости дыхательных путей. При рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях нарушается структура эпителия, отмечается его гиперплазия и плоскоклеточная метаплазия.

Другим не менее важным механизмом ООСДП у детей первых лет жизни является нарушение бронхиальной секреции, которое развивается при любом неблагоприятном воздействии на органы дыхания и в большинстве случаев сопровождается увеличением количества секрета

и повышением его вязкости. Функция слизистых и серозных желез регулируется парасимпатической нервной системой, ацетилхолин стимулирует их деятельность. Такая реакция изначально носит защитный характер. Однако застой бронхиального содержимого приводит к нарушению вентиляционно-респираторной функции легких. Продуцируемый густой и вязкий секрет, помимо угнетения цилиарной активности, может вызвать бронхиальную обструкцию вследствие скопления слизи в дыхательных путях. В тяжелых случаях вентиляционные нарушения сопровождаются развитием ателектазов.

Немалая роль в развитии бронхообструктивного синдрома (БОС) отводится гиперреактивности бронхов. Гиперреактивность бронхов — это повышение чувствительности и реактивности бронхов к специфическим и неспецифическим раздражителям. Причиной гиперреактивности бронхов является нарушение равновесия между возбуждающими (холинергическая, нехолинергическая и α -адренергическая системы) и ингибирующими (β -адренергическая система) влияниями на тонус бронхов. Известно, что стимуляция β_2 -адренорецепторов катехоламинами, также как повышение концентрации цАМФ и простагландинов E_2 , уменьшает проявления бронхоспазма. Согласно классической теории A. Szentivanyi (1968 г.) у больных с гиперреактивностью бронхов имеется дефект в биохимической структуре β_2 -рецепторов, сводящийся к недостаточности аденилатциклазы. У этих пациентов снижено число β -рецепторов на лимфоцитах, имеется дисбаланс адренорецепторов в сторону гиперчувствительности α -адренорецепторов, что предрасполагает к спазму гладких мышц, отеку слизистой оболочки, инфильтрации и гиперсекреции. Наследственно обусловленная блокада аденилатциклазы снижает чувствительность β_2 -адренорецепторов к адреномиметикам, что достаточно часто встречается у больных БА. В то же время некоторые исследователи указывают на функциональную незрелость β_2 -адренорецепторов у детей первых месяцев жизни.

Установлено, что у детей раннего возраста достаточно хорошо развиты М-холинорецепторы, что, с одной стороны, определяет особенности течения бронхообструктивных заболеваний у этой группы пациентов (склонность к развитию обструкции, продукция очень вязкого бронхиального секрета), с другой стороны, объясняет выраженный бронхолитический эффект М-холинолитиков у них.

Таким образом, анатомо-физиологические особенности детей раннего возраста определяет как высокую распространенность ООСДП у детей первых лет жизни, так и механизмы его развития с соответствующей клинической картиной «влажной астмы».

Терапия ООСДП должна быть начата непосредственно после выявления симптомов у постели больного. Необходимо безотлагательно начинать неотложную терапию и одновременно выяснять причины бронхообструкции.

Основные направления неотложной терапии ООСДП включают в себя мероприятия по бронхолитической, противовоспалительной терапии, улучшению дренажной функции бронхов и восстановлению адекватного мукоцилиарного клиренса. Тяжелое течение приступа бронхообструкции требует проведения оксигенации вдыхаемого воздуха, а иногда искусственной вентиляции легких.

Проведение неотложной терапии ООСДП у детей должно проводиться с учетом патогенеза формирования обструк-

ции в различные возрастные периоды. В генезе БОС у детей раннего возраста преобладают воспалительный отек и гиперсекреция вязкой слизи, а бронхоспазм выражен незначительно. С возрастом увеличивается гиперреактивность бронхов и вместе с этим возрастает роль бронхоспазма.

Основными направлениями терапии острых обструктивных состояний верхних и нижних дыхательных путей у детей с ОРЗ являются лечение самой респираторной инфекции и лечение обструкции дыхательных путей [12]. Безусловно, лечение ОРЗ должно быть комплексным и индивидуальным в каждом конкретном случае.

Этиотропная терапия наиболее частых вирусных инфекций в настоящее время является затруднительной в силу узости спектра действия противовирусных препаратов, возрастного ограничения их применения у детей в первые годы жизни, недостаточности доказательной базы эффективности данной группы препаратов. В настоящее время активно используются в терапии ОРЗ вирусной этиологии препараты рекомбинантного интерферона и препараты, стимулирующие синтез эндогенного интерферона. Назначение антибактериальных препаратов показано в случае длительной лихорадки (более 3–4 суток), и/или наличии признаков дыхательной недостаточности при отсутствии БОС, и/или при подозрении на пневмонию, и/или выраженных изменений в клиническом анализе крови.

Современные стандарты терапии обструктивных состояний респираторного тракта определены в международных и национальных программных документах [5, 9, 13], согласно которым основными препаратами в терапии ООСДП являются бронхолитические препараты и препараты с противовоспалительным действием. В качестве эффективной противовоспалительной терапии рекомендуют широкое использование ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). ИГКС являются наиболее эффективным средством лечения острого стенозирующего ларинготрахеита, бронхиальной астмы и острого обструктивного бронхита. Механизм их лечебного действия связан с мощным противовоспалительным эффектом. Противовоспалительный эффект ИГКС связан с ингибирующим действием на клетки воспаления и их медиаторы, включая продукцию цитокинов (интерлейкинов), провоспалительных медиаторов и их взаимодействия с клетками-мишенями. ИГКС оказывают влияние на все фазы воспаления, независимо от его природы, при этом ключевой клеточной мишенью могут являться эпителиальные клетки дыхательных путей. ИГКС прямо или косвенно регулируют транскрипцию генов клеток-мишеней. Они увеличивают синтез противовоспалительных белков (липокортина-1) или снижают синтез провоспалительных цитокинов — интерлейкинов, фактора некроза опухолей и др. При длительной терапии ИГКС у больных с бронхиальной астмой значительно снижается количество тучных клеток и эозинофилов на слизистых дыхательных путей, происходит стабилизация клеточных мембран, мембран лизосом и уменьшается проницаемость сосудов.

Помимо уменьшения воспалительного отека слизистой оболочки и гиперреактивности бронхов ИГКС улучшают функцию β_2 -адренорецепторов как путем синтеза новых рецепторов, так и повышая их чувствительность. Поэтому ИГКС потенцируют эффекты β_2 -агонистов.

Ингаляционное применение ГКС создает высокие концентрации препаратов в дыхательных путях, что обеспе-

чивает максимально выраженный местный противовоспалительный эффект и минимальные проявления системных (нежелательных) эффектов.

Однако эффективность и безопасность ИГКС в терапии ООСДП у детей во многом определяется способом доставки их непосредственно в дыхательные пути и техникой выполнения ингаляции [14, 16]. В качестве средств доставки в настоящее время имеются дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ), ДАИ со спейсером и лицевой маской (аэроэмбер, бибихалер), ДАИ, активируемые вдохом пациента, порошковые ингаляторы и небулайзеры. В настоящее время признано, что оптимальной системой доставки лекарственных препаратов в дыхательные пути при ООСДП у детей раннего возраста является небулайзер. Его использование способствует наилучшей положительной динамике клинических данных, достаточному бронхорасширяющему эффекту периферических отделов бронхов, и техника его использования практически безошибочна. Основной целью небулайзерной терапии является доставка терапевтической дозы требуемого препарата в аэрозольной форме за короткий период времени, обычно за 5–10 мин. К ее преимуществам относятся: легко выполняемая техника ингаляции, возможность доставки более высокой дозы ингалируемого вещества и обеспечение проникновения его в плохо вентилируемые участки бронхов. У детей раннего возраста необходимо использовать маску соответствующего размера, с 3–4 лет лучше использовать мундштук, чем маску, т. к. применение маски снижает дозу ингалируемого вещества за счет его оседания в носоглотке.

В настоящее время в практической деятельности врача могут быть использованы следующие ИГКС: беклометазон, будесонид, флутиказона пропионат, мометазона фураат и циклесонид. Необходимо отметить возрастные аспекты назначения ИГКС у детей. Так, у детей с 6-месячного возраста разрешен к применению в ингаляциях через компрессорный небулайзер препарат суспензия будесонида, с 12 месяцев — флутиказона пропионат через спейсер, беклометазона пропионат разрешен для использования в детской практике с 4 лет, циклесонид с 6 лет, а мометазона фураат с 12-летнего возраста.

Для проведения небулайзерной терапии используются только специально предназначенные для этих целей растворы лекарственных средств, разрешенные Фармакологическим комитетом РФ для небулайзеров. При этом даже маленькая частица раствора в аэрозоле сохраняет все лекарственные свойства вещества, сами растворы для небулайзерной терапии не вызывают повреждения слизистой бронха и альвеол, а упаковка в виде флаконов или небул позволяет удобно дозировать препараты как в стационарных, так и в домашних условиях.

Совсем недавно в нашей стране была зарегистрирована целая линейка препаратов, предназначенных для небулайзерной терапии, включающая ИГКС — будесонид (Буденит Стери-Неб) и 3 бронхолитика: сальбутамол (Саламол Стери-Неб), ипратропия бромид (Ипратропиум Стери-Неб) и комбинацию сальбутамол/ипратропия бромид (Ипрамол Стери-Неб).

Препарат Буденит Стери-Неб (будесонид) является генериком оригинального препарата будесонида Пульмикорт суспензия. Согласно определению Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States,

FDA), генерик (дженерик) — это лекарственный препарат, сравнимый с оригинальным лекарственным препаратом по лекарственной форме, силе действия, способу назначения, качеству, фармакологическим свойствам и показаниям к назначению. Для препаратов-генериков, соответствующих этому определению, характерно: соответствие фармакопейным требованиям, производство в условиях GMP (Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика), почти полное соответствие оригинальному продукту по составу (вспомогательные вещества могут быть иными) и производимым эффектам, отсутствие патентной защиты, более доступная цена, чем у оригинального препарата.

Все вышеперечисленные характеристики можно отнести к Стери-Небам. Препараты в небулах созданы по передовой технологии 3-ступенчатого «горячего запечатывания», что позволяет достигать максимальной стерильности. В каждом Стери-Небе содержится одна доза лекарственного вещества, и препарат полностью готов к применению (не требует разведения), что исключает ошибки дозирования [15]. Пластиковые ампулы Стери-Неба легко открываются. Лекарственные препараты, находящиеся в Стери-Небах, не содержат бензалкония хлорида и прочих консервантов, что делает их более безопасными, а это очень важно при использовании, особенно в педиатрической практике.

Таким образом, основные принципы терапии бронхообструкции — противовоспалительное лечение и применение бронхолитиков. Именно ИГКС являются важной составляющей противовоспалительной терапии БОС. В настоящее время небулизированный будесонид при обострении БА рассматривается в качестве альтернативы системным глюкокортикостероидам [13]. Преимуществом будесонида при ингаляционном назначении является более быстрое действие ГКС (в течение 1–3 ч), максимальное улучшение бронхиальной проходимости через 3–6 часов, снижение гиперреактивности бронхов и гораздо более высокий профиль безопасности.

С учетом того факта, что в большинстве клинических исследований небулайзерной терапии будесонидом использовался оригинальный препарат Пульмикорт (суспензия), для оценки сопоставимости результатов этих исследований в отношении Буденита Стери-Неб было выполнено сравнение фармацевтической эквивалентности данных препаратов.

Прямое сравнение терапевтической эффективности и безопасности Буденита Стери-Неб (TEVA, Израиль) и Пульмикорта (суспензии) (AstraZeneca, Великобритания) было проведено в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в когорте детей (от 5 лет до 11 лет 8 мес), доставленных в отделения неотложной помощи в связи с обострением бронхиальной астмы (исследование III фазы в параллельных группах; 23 исследовательских центра набирали пациентов в 6 странах — Эстонии, Израиле, Латвии, Польше, Колумбии и Мексике). В исследование было включено 302 ребенка. Буденит Стери-Неб (0,5 мг/2 мл и 1 мг/2 мл) и Пульмикорт суспензия (0,5 мг/2 мл и 1 мг/2 мл) значительно не различались по компонентному составу, размеру частиц суспензии, распределению частиц генерируемого аэрозоля по размерам, количеству будесонида во вдыхаемой смеси. Таким образом, химико-фармакологические исследования Буденита Стери-Неб и оригинального препарата Пульмикорт выявили эквивалентность суспензии будесонида двух произво-

дителей по основным показателям, влияющим на терапевтический эффект ИГКС. Была продемонстрирована терапевтическая эквивалентность и схожий профиль безопасности Буденита Стери-Неб и оригинального препарата Пульмикорт (суспензия), что позволяет экстраполировать данные, полученные в исследованиях небулизированного будесонида [16].

Таким образом, согласно международным и национальным рекомендациям, наиболее оптимальным, доступным и эффективным препаратом противовоспалительной терапии острого стенозирующего ларинготрахеита, бронхообструктивного синдрома у детей с 6 месяцев жизни является суспензия будесонида с ингаляционным использованием через небулайзер. Появление на фармацевтическом рынке качественных генериков в форме Стери-Небов, в том числе и будесонида (Буденит Стери-Неб), расширяет выбор врача-педиатра при терапии острого стенозирующего ларинготрахеита и бронхообструктивного синдрома у детей. Ранее назначение данного препарата при ООСДП является залогом благоприятного прогноза и предупреждения осложнений.

Данные регламентирующих документов [5, 9, 13] и результаты собственных клинических наблюдений свидетельствуют, что назначение современных ИКС является высокоэффективным и безопасным методом терапии ООСДП тяжелого течения. У детей с 6-месячного возраста и старше наилучшим является ингаляционное введение будесонида через небулайзер в суточной дозе 0,25–1 мг/сутки (объем ингалируемого раствора доводят до 2–4 мл, добавляя физиологический раствор). Препарат можно назначать 1 раз в сутки, однако, как свидетельствует наш опыт, на высоте тяжелого приступа бронхообструкции или стенозе гортани 2–3 степени у детей первых лет жизни более эффективны ингаляции препарата 2 раза в сутки. У больных, ранее не получавших ИКС, целесообразно начать с дозы 0,5 мг через каждые 12 часов, а на 2–3 день, при хорошем терапевтическом эффекте, переходят на 0,25–0,50 мг 1 раз в сутки. Целесообразно назначать ИГКС через 15–20 минут после ингаляции бронхолитика, однако возможно и одновременное использование обоих препаратов в одной камере небулайзера. Продолжительность терапии ингаляционными кортикостероидами определяется характером заболевания, длительностью и тяжестью течения обструкции, а также эффектом от проводимой терапии. У детей при остром обструктивном бронхите с тяжелой бронхиальной обструкцией необходимость в терапии ИКС обычно составляет 5–7 дней, а у детей с крупом — 2–3 дня.

Бронхолитическая терапия

В качестве препаратов бронхолитической терапии при БОС могут быть использованы β_2 -адреномиметики, антихолинергические препараты и их сочетание, а также теofilлины короткого действия.

Согласно национальным рекомендациям препаратами первого выбора являются β_2 -адреномиметики короткого действия (сальбутамол, тербуталин, фенотерол). Действие данной группы препаратов начинается через 5–10 минут после ингаляции и продолжаются 4–6 часов. Разовая доза сальбутамола, ингалируемого через ДАИ, составляет 100–200 мкг (1–2 дозы), при использовании небулайзера разовая доза может быть значительно увеличена и составляет 2,5 мг (небулы по 2,5 мл 0,1% раствора). Алгоритм неотложной терапии тяжелого БОС предполагает проведение трех ингаляций β_2 -агониста короткого действия в течение

1 часа с интервалом в 20 минут. Препараты этой группы высокоселективны, следовательно, имеют минимальные побочные эффекты. Однако при длительном бесконтрольном применении β_2 -агонистов короткого действия возможно усиление бронхиальной гиперреактивности и снижение чувствительности β_2 -адренорецепторов к препарату.

В качестве бронхолитической терапии с учетом патогенетических механизмов БОС могут быть использованы антихолинергические препараты (ипратропиума бромид). Эта группа препаратов блокирует мускариновые М3-рецепторы для ацетилхолина. Бронходилатирующий эффект ингаляционной формы ипратропиума бромида развивается через 15–20 минут после ингаляции. Через ДАИ со спейсером однократно ингалируют 2 дозы (40 мкг) препарата, через небулайзер — 8–20 капель (100–250 мкг) 3–4 раза в сутки. Антихолинергические препараты в случаях БОС, возникших на фоне респираторной инфекции, несколько более эффективны, чем α_2 -агонисты короткого действия.

В настоящее время установлено, что физиологической особенностью детей раннего возраста является наличие относительно небольшого количества адренорецепторов, с возрастом отмечается увеличение их числа и повышение чувствительности к действию медиаторов. Чувствительность М-холинорецепторов, как правило, достаточно высока с первых месяцев жизни. Эти наблюдения послужили предпосылкой для создания комбинированных препаратов. Наиболее часто в комплексной терапии БОС у детей раннего возраста в настоящее время используется комбинированный препарат, сочетающий 2 механизма действия: стимуляцию адренорецепторов и блокаду М-холинорецепторов. При совместном применении ипратропия бромида и фенотерола бронхорасширяющий эффект достигается путем воздействия на различные фармакологические мишени [9, 11, 13].

Муколитическая и отхаркивающая терапия

Муколитическая и отхаркивающая терапия детям с ООСДП инфекционного генеза проводится с учетом возраста ребенка, тяжести течения респираторной инфекции, количества продуцируемой мокроты и ее реологических свойств. Основной целью является разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и увеличение эффективности кашля.

При наличии у детей малопродуктивного кашля с вязкой мокротой целесообразно сочетать ингаляционный (через небулайзер) и пероральный путь введения муколитиков, наилучшими из которых являются препараты амброксола (Лазолван, Амбробене, Амброгексал и др.). Эти препараты хорошо зарекомендовали себя в комплексной терапии бронхообструктивного синдрома у детей. Они обладают выраженным муколитическим и мукокинетическим эффектом, умеренным противовоспалительным действием, увеличивают синтез сурфактанта, не усиливают бронхообструкцию, практически не вызывают аллергических реакций. Препараты амброксола при респираторной инфекции детям назначают по 7,5–15 мг 2–3 раза в сутки в виде сиропа, раствора и/или ингаляционно.

Детям с навязчивым малопродуктивным кашлем, отсутствием мокроты целесообразно назначение отхаркивающих лекарственных средств: щелочного питья, фитопрепаратов и др. Фитопрепараты детям с аллергией надо назначать с осторожностью. Можно рекомендовать препараты, созданные из натурального растительного сырья с использованием современных технологий (экстракт листьев плюща — Проспан, Бронхипрет и др.). Возможно сочетание отхаркивающих и муколитических лекарственных средств.

Таким образом, особенностью течения ОРЗ у детей первых лет жизни является частое развитие острых обструктивных состояний дыхательных путей. Основные причины острых обструктивных состояний дыхательных путей у детей с ОРВИ — острый стенозирующий ларинготрахеит, острый обструктивный бронхит, бронхиолит и бронхиальная астма. Эти состояния требуют неотложного проведения терапии. Основным способом доставки препаратов в период обострения заболевания является ингаляционный с использованием небулайзеров. Основными направлениями терапии при ООСДП являются назначение противовоспалительных препаратов, бронхолитических и муколитических препаратов. Препаратами выбора противовоспалительной терапии при ООСДП являются ИГКС. Своевременно назначенная рациональная терапия ООСДП — залог быстрого купирования ООСДП и предупреждения жизнеугрожающих состояний. ■

При информационной поддержке ООО «ТЕВА»

Литература

1. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Под ред. Г.А. Самсыгиной. М., 2006. 280 с.
2. Ключников С. О., Зайцева О. В., Османов И. М., Крапивкин А. И. и др. Острые респираторные заболевания у детей. Пособие для врачей. М., 2009. 35 с.
3. Государственный отчет Роспотребнадзора «Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за 2012 год». Опубликовано 05.02.2013 на сайте <http://75.rosпотребнадзор.ru/content/infektsionnaya-zabolevaemost-v-rossiiskoi-federatsii-za-2012-god>.
4. Global Atlas of Asthma. Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2013, с. 42–44.
5. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002.
6. Зайцева О. В. Бронхообструктивный синдром у детей // Педиатрия. 2005, № 4, с. 94–104.
7. Педанова Е. А., Троякова М. А., Чернышова Н. И. Особенности рецидивирующего обструктивного бронхита у детей раннего возраста. В кн.: Пульмонология. Прил. 2003. Тринадцатый нац. конгр. по бол. орг. дых., СПб, 10–14 ноября 2003 г. С. 188.
8. Котлуков В. К., Блохин Б. М., Румянцев А. Г., Деягин В. М., Мельникова М. А. Синдром бронхиальной обструкции у детей раннего возраста с респираторными инфекциями различной этиологии: особенности клинических проявлений и иммунного ответа // Педиатрия. 2006, № 3, с. 14–21.
9. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2012. 184 с.
10. Фисенко В. П., Чичкова Н. В. Современная лекарственная терапия бронхиальной астмы // Врач. 2006; 1: 56–60.
11. Iramain R., López-Herce J., Coronel J. Inhaled salbutamol plus ipratropium in moderate and severe asthma crises in children // J Asthma. 2011 Apr; 48 (3): 298–303.
12. Рачинский С. В., Таточенко В. К. Болезни органов дыхания у детей: Руководство для врачей. М. 1987. 495 с.
13. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2009 // <http://www.ginasthma.org>.
14. Жестков А. В., Светлова Г. Н., Косов А. И. Короткодействующие b2-агонисты: механизмы действия и фармакотерапия бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Consilium Medicum. 2008, т. 10, № 3, с. 99–103.
15. Авдеев С. Н., Бродская О. Н. Стеринебы — новые возможности небулайзерной терапии обструктивных заболеваний легких // Научное обозрение респираторной медицины. 2011; 3: 18–24.
16. Авдеев С. Н. Небулайзерная терапия обструктивных заболеваний легких // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 3. С. 36–42.



**XVII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ
с международным участием
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»
III ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ
IV ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР
14 – 16 февраля 2014 года
г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд**

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе XVII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», III Евразийского форума по редким болезням и IV Форума детских медицинских сестер. Программа Конгресса включает вопросы организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы.

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

На церемонии открытия Конгресса – 14 февраля 2014 года в 18:00 – будут подведены итоги:

- конкурса «Детский врач года» (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- конкурса «Детская медицинская сестра года» (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям);
- конкурса на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии (к участию приглашаются все желающие).

На церемонии закрытия Конгресса – 16 февраля 2014 года – будут подведены итоги:

- конкурса научных работ молодых ученых.
- Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 5 декабря 2013 г., тезисы для публикации – до 13 декабря 2013 г., заявки на участие в конкурсах «Детский врач года», «Детская медицинская сестра года» – до 16 декабря 2013 г., конкурсные работы на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии – до 25 декабря 2013 г., работы на конкурс научных работ молодых ученых – до 10 января 2014 г., регистрация участников школ – до 19 января 2014 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе, Форумах и 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, 681-76-65 и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru, www.kdcenter.ru, www.spr-journal.ru

Адрес оргкомитета Конгресса:
119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Научный центр здоровья детей, e-mail: orgkomitet@nczd.ru

21-я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2014»

14 – 16 февраля 2014 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Параллельно с XVII Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», III Евразийским форумом по редким болезням и IV Форумом детских медицинских сестер пройдет 21-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2014», на стендах которой будут представлены более 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 10000 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 Конгрессе и выставке можно получить по телефонам: 8 (495) 631-14-12, 681-76-65
e-mail: zmir@sumail.ru

РЕКЛАМА

Иммунопатогенез атопического дерматита как основа для системной и топической терапии

Н. В. Кунгуров, доктор медицинских наук, профессор

Ю. В. Кениксфест¹, доктор медицинских наук

М. М. Кохан, доктор медицинских наук, профессор

Н. К. Левчик, кандидат медицинских наук

О. А. Белых, кандидат биологических наук

Е. И. Стукова

ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ, Екатеринбург

Ключевые слова: atopический дерматит, патогенез, системная и топическая терапия, глюкокортикостероидные препараты, иммунодепрессивные препараты, средневолновое ультрафиолетовое излучение.

Keywords: atopic dermatitis, pathogenesis, systemic and topical therapy, glucocorticosteroids, immune-suppressive drugs, medium-wave ultraviolet radiation.

Лечение atopического дерматита (АтД) остается сложной проблемой для врачей — дерматологов, педиатров, аллергологов. АтД развивается с раннего детского возраста, имеет хроническое рецидивирующее, стадийное течение, сопровождается частым возникновением осложнений, развитием поливалентной сенсibilизации и формированием у больных многообразной сопутствующей патологии внутренних органов и систем [1–5].

Патогенез АтД чрезвычайно сложен и в его формировании выделяют следующие факторы: наследственная предрасположенность и конституциональные особенности, нарушения в кодировке генов гистосовместимости (HLA-система), дисбаланс внутриклеточных регуляторных механизмов, дисфункция иммунной системы и неимунные механизмы аллергических реакций (нарушение мембранной рецепции), активация механизмов высвобождения медиаторов аллергии липидной природы (простаноиды, эйкозаноиды, гидроперокси кислоты), нарушение гемостаза и динамических функций тромбоцитов (дисбаланс тромбоксан-простациклиновой системы крови), нарушение нейрове-

гетативной и периферической циркуляции (сосудистая нестабильность, нарушение рецепции эндотелия), психофизиологические и психосоматические отклонения [2, 3, 5–7]. В то же время неоспоримо установлено, что ведущим механизмом в патогенезе АтД является дисфункция иммунной системы. Показана ее генетически детерминированная гиперреактивность в гуморальном компартменте, сочетающаяся с нарушением баланса Т-лимфоцитов, формирование недостаточной функциональной активности Т-лимфоцитов супрессорно/цитотоксической субпопуляции, дисбаланс в соотношении Th1-/Th2-лимфоцитов, нарушение цитокиновой регуляции, ослабление фагоцитарных процессов [1, 3, 4]. В дополнение к циркулирующим иммуноглобулинам класса Е, антителам к пищевым и ингаляционным антигенам, в сыворотке крови около 30,0% больных АтД выявлены аутоантитела к белкам кератиноцитов и эндотелиальных клеток, титр которых повышается с увеличением тяжести заболевания и агравировает каскад аллергических факторов патогенеза заболевания [3]. АтД характеризуется формированием очагов персистирующего иммуноассоциированного воспаления в коже, опосредованного в основном активированными нерезидентными Т-лимфоцитами хелперами/индукторами второго

порядка (Th2-лимфоциты) с участием антигенпрезентирующих клеток (клетки Лангерганса), макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов и других иммунокомпетентных клеток [2].

В патоморфологических и иммуногистохимических исследованиях кожи больных АтД вне очагов обострения установлено наличие остаточной инфильтрации дермы Th2-лимфоцитами, умеренного отека эндотелиальных клеток сосудов, утолщения базальной мембраны, активированного состояния резидентных дендритных клеток эпидермиса, лимфоцитов и эозинофилов, повышенного по сравнению с нормой содержания интерлейкина-4 и интерлейкина-13, что доказательно свидетельствует о присутствии «субклинического» иммунного воспаления в коже и, возможно, объясняет частые рецидивы заболевания [8]. Таким образом, основным патогенетическим вектором развития и рецидивирования АтД является гиперактивация гуморального и клеточного компартментов иммунитета на локальном и системном уровне, сопровождаемая генетически детерминированным нарушением кожного барьера, определяющим поступление аллергенов в кожу.

Основные цели терапии АтД — патогенетическое воздействие, направленное на устранение или уменьшение воспалительных кожных проявлений

¹ Контактная информация:
keniksfest@mail.ru

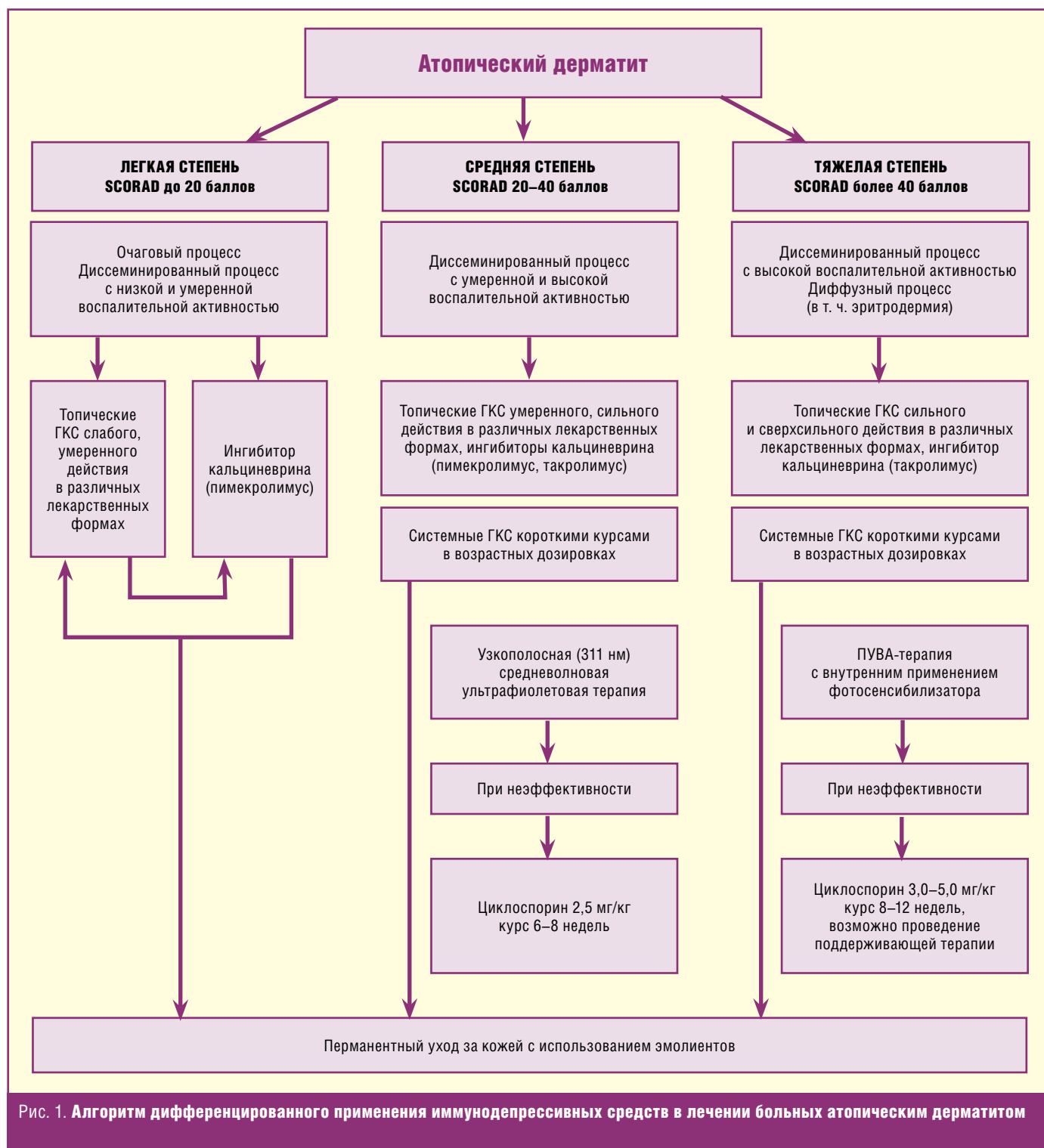


Рис. 1. Алгоритм дифференцированного применения иммунодепрессивных средств в лечении больных атопическим дерматитом

и кожного зуда, восстановление структуры и функции кожи, что способствует также предотвращению развития тяжелых форм заболевания [9]. Лечение больных АД требует индивидуального подхода, учитывающего возраст, клиническую форму, степень активности процесса, коморбидность. Успешное лечение заболевания невозможно без создания условий, обеспечивающих уменьшение воздействий экзогенных и эндогенных факторов,

вызывающих воспроизводство механизмов аллергического воспаления. Учитывая иммуноассоциированный характер дерматоза, основным патогенетическим направлением лечения является применение терапии, оказывающей противовоспалительное и иммуносупрессирующее воздействие как на локальном, так и на системном уровне.

Учитывая сказанное, необходимо дифференцированно подходить к фор-

мированию комплекса терапевтических мероприятий и при этом находиться в рамках действующих Стандартов оказания медицинской помощи больным АД и Российских клинических рекомендаций [1, 7].

Имеющиеся стандарты и клинические рекомендации содержат преимущественно перечень возможных к применению средств и способов иммуно-тропной терапии, тогда как детальные клиничко-лабораторные показания

к назначению указанных методов лечения полностью не определены, отсутствует алгоритм выбора метода терапии в зависимости от тяжести течения заболевания, наличия осложнений, эффективности предшествующего лечения.

При назначении иммунодепрессивной терапии (ИДТ) необходимо учитывать четыре основных критерия: тяжесть заболевания, степень эффективности выбираемого препарата, риск развития нежелательных явлений и индивидуальные особенности больного с точки зрения переносимости лечения и сопутствующих заболеваний.

К препаратам ИДТ относятся средства, снижающие количество и угнетающие функцию иммунокомпетентных клеток. Они действуют преимущественно на активированные Т-клетки, подавляют высвобождение лимфокинов и тем самым сдерживают иммунозависимые патологические процессы. При применении препаратов данной группы должны соблюдаться особые меры предосторожности, необходим постоянный мониторинг врача, имеющего опыт применения иммуносупрессивной терапии. Иммунодепрессивным действием при АтД обладают системные и топические глюкокортикостероидные гормоны, использование которых у больных АтД ограничено опасностью формирования побочных эффектов, в особенности в детской практике [1, 8–10].

Прямым и доказательным иммуносупрессирующим действием обладает циклоспорин (Цс), топическим иммуномодулирующим и в большей мере супрессивным действием на локальном уровне обладают препараты пимекролимус и такролимус — топические ингибиторы кальциневрина [10–13].

Результаты и их обсуждение

На основании экспертной оценки многолетнего клинического опыта и данных научной литературы в ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ разработан алгоритм дифференцированной терапии больных АтД с применением в том числе иммунодепрессивных средств (рис. 1). Характер и степень такой «иммуноинтервенции» зависит от степени тяжести процесса, определяемой по стандартизированному индексу SCORAD, морфологических особенностей кожных манифестаций, а также от возраста пациентов.

У пациентов с легкими проявлениями АтД (SCORAD до 20 баллов), когда процесс носит ограниченный или диссеминированный характер, достаточным является назначение топических глюкокортикостероидов (ГКС) слабого (гидрокортизон 1%, алклометазона дипропионат 0,05%) или умеренного действия (гидрокортизона — 17-бутират 0,1%) 2 раза в сутки и увлажняющих и смягчающих средств, которые назначаются 2–3-кратно в течение суток на участки пораженной кожи. В зависимости от клинической картины АтД и локализации очагов поражения кожи средства наружной терапии используют в различных лекарственных формах. Длительность терапии топическими ГКС определяется индивидуально, однако не должна превышать 14 дней.

При ограниченном процессе либо диссеминированных высыпаниях с низкой или умеренной воспалительной активностью (SCORAD до 20 баллов), при любой локализации высыпаний, в том числе на коже лица, шеи, в области складок, пациентам может назначаться топический ингибитор кальциневрина — крем пимекролимус 1%, который применяется 2-кратным нанесением в сутки на кожу в области клинических проявлений АтД. Длительность основного курса составляет 2–4 недели. В Российской Федерации крем пимекролимус 1% разрешен к применению в детской практике с 3-месячного возраста, однако по данным зарубежных клинических рекомендаций пимекролимус 1% рекомендован к применению у детей с 2-летнего возраста [10–12]. Установлено, что применение пимекролимуса 1% не приводит к развитию побочных явлений, присущих топическим ГКС, а также развитию пиогенных и вирусных суперинфекций [14, 15]. Использование крема пимекролимус 1% может быть рекомендовано также при непереносимости топических ГКС, их неэффективности в установленных дозовых и временных параметрах, а также при наличии высыпаний в чувствительных зонах, в целях предотвращения риска развития побочных явлений, характерных для ГКС. При отсутствии клинического эффекта при применении пимекролимуса 1% либо формировании обострения процесса возможен возврат к краткосрочным курсам топических ГКС слабого или умеренного действия.

У больных АтД со средней степенью тяжести заболевания, при диссеминированном процессе с умеренной или выраженной воспалительной активностью (SCORAD от 20 до 40 баллов) рекомендуется назначение топической терапии ГКС умеренного либо сильного действия, доказательно наиболее эффективными из которых являются: метилпреднизолона ацетонат 0,1%, мометазона фуруат 0,1%, бетаметазона валерат, гидрокортизона 17-бутират 0,1% [5, 7]. У данных больных, в особенности в проблемных зонах кожи лица, шеи, складок показано также применение крема пимекролимус 1% в соответствии с изложенными выше принципами, при этом использование топических ГКС возможно в более длительные сроки — до 4–6 недель, а курсы крема пимекролимус 1% — до полного исчезновения симптомов.

В качестве наружного средства пациентам со среднетяжелым АтД показано назначение мази такролимус — 0,03% — детям в возрасте от 2 до 16 лет и 0,1% — взрослым больным. В соответствии с установленными показаниями и режимом терапии, на первом этапе лечения мазь такролимус назначается 2 раза в день (сроком от 3 до 6 недель), затем сроком до 3–12 месяцев продолжается поддерживающая топическая терапия мазью такролимуса 2 раза в неделю на участки кожи, поражение которых типично для АтД, в сочетании с эмолиентами [16, 17].

В зависимости от морфологии высыпаний рационально применение различных лекарственных форм топических ГКС. При наличии очагов мокнутия, локализации высыпаний в области лица и шеи назначается метилпреднизолона ацетонат 0,1% в форме эмульсии однократно в течение суток, либо лосьон мометазона фуруат 0,1% 1 раз в сутки, либо гидрокортизона 17-бутират 0,1% в форме Крело 1–3 раза в сутки, в сочетании с 2–3-кратным нанесением эмолиентов на периферию очагов и непораженную кожу.

В отсутствие мокнутия, на очаги отека, гиперемии, при локализации высыпаний на коже туловища и верхних конечностей, нижних конечностей и кожи в области головы/шеи, применяется крем метилпреднизолона ацетонат 0,1%, или крем мометазона фуруат 0,1%, или крем гидрокортизона 17-бутират 0,1% в сочетании с различными формами эмолиентов. При выраженной

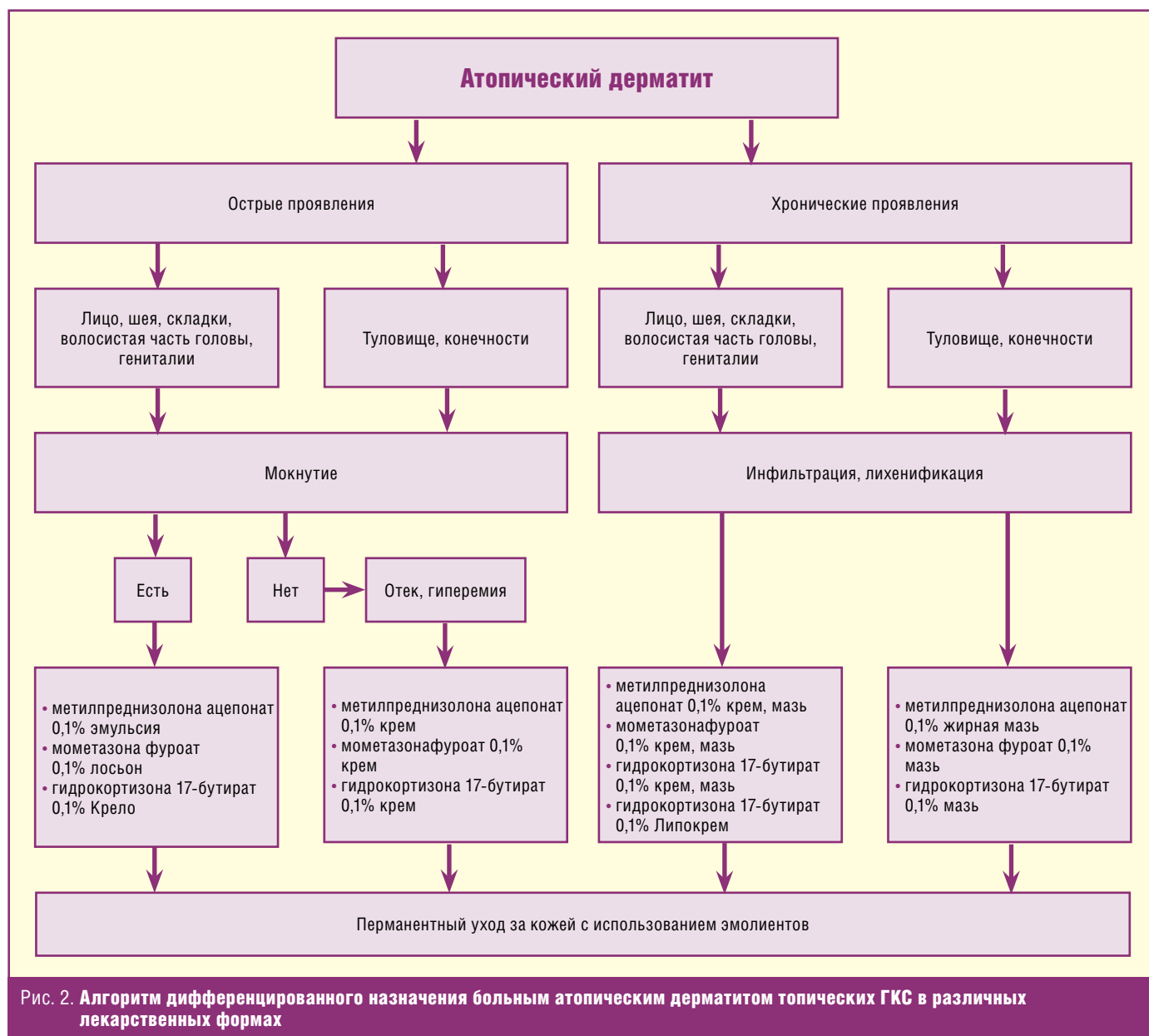


Рис. 2. Алгоритм дифференцированного назначения больным атопическим дерматитом топических ГКС в различных лекарственных формах

инфильтрации и лихенификации кожи туловища применяются мазевые формы топических ГКС.

Фаза хронических проявлений (очаги застойной гиперемии, выраженная воспалительная инфильтрация, лихенификация, гиперкератоз и сухость), которая может формироваться после 3–7-летнего возраста пациентов и сохраняться во взрослом возрасте, чаще локализуется на конечностях. Рациональным является применение в наружной терапии ГКС-средств в лекарственных формах, оказывающих ожиряющее и смягчающее действие (Липокрем, мазь, жирная мазь). Сроки наружной терапии составляют у взрослых пациентов до 12 недель. На области кожного покрова с проявлениями крайне выраженной лихенификации, гиперкератоза, шелу-

шения, фиссуризации назначается особая лекарственная форма — безводная, жирная мазь метилпреднизолона ацепоната 0,1% или гидрокортизона 17-бутирата 0,1%, дополнительно — эмолиенты с высоким содержанием липидов с 2–3-разовым применением. На участки с выраженным ксерозом и отсутствием воспалительных манифестаций АД, средства, содержащие ГКС, не применяются, тогда как эмолиенты, наносимые на кожу 1–2-кратно, значительно уменьшает чувство зуда и стянутости кожи.

Анализ отечественных и зарубежных литературных данных, экспертная оценка результативности проведенного лечения послужили основой для разработки алгоритма дифференцированного применения топических ГКС в различных лекарственных формах (рис. 2).

У 25,0–30,0% пациентов с АД течение заболевания сопровождается частыми инфекционными осложнениями пиогенной, грибковой, вирусной этиологии; у этих пациентов особенно выражена колонизация кожи в высоких титрах *Staphylococcus aureus*, *Pityrosporum ovale*, *Candida albicans*. У пациентов с частыми инфекционными осложнениями, при наличии очагов хронической бактериальной инфекции, воспалительных поражений систем и органов диагностируется, как правило, вторичная иммунная недостаточность. Таким пациентам после санации очагов инфекции назначаются средства иммуномодулирующей терапии, применяемые для коррекции вторичных иммунодефицитных состояний, использование которых может быть осуществлено

после консультации клинического иммунолога [3–5].

При наличии у пациентов одновременно островоспалительных проявлений и клинических признаков пиогенных осложнений кожного процесса, диагностируется АтД, осложненный вторичной пиококковой инфекцией. После идентификации возбудителя, определения спектра чувствительности пиококков к антибактериальным препаратам (что особенно важно при рецидивирующих более 3 раз в году эпизодах гнойных осложнений), назначаются наружные средства соответствующего состава. В случае невозможности проведения бактериологических исследований эмпирическая терапия проводится препаратами, содержащими фузидиевую кислоту, чувствительность штаммов *Staphylococcus aureus* к которой сохраняется на уровне 95,0–97,0%, либо препаратами, содержащими мупироцин, чувствительность к которому также крайне высока.

С целью снижения активности аллергического воспаления у больных со средней степенью тяжести течения АтД (индекс SCORAD 20–40 баллов) назначаются системные средства лечения. Среди пациентов с АтД рационально выделить группу больных (детей и взрослых), у которых распространенные атопические высыпания носят гиперергический характер с явлениями отека, экссудации, мокнутия; процесс отличается частыми рецидивами, быстрой динамикой развития обострения. Таким больным показано краткосрочное (3–5 дней) назначение системных ГКС внутривенно либо внутримышечно в возрастных дозировках, но не более 0,5 мг/кг массы тела. После ликвидации островоспалительных проявлений дерматоза возможно подключение лечебных физических факторов — назначение узкополосного средневолнового ультрафиолетового излучения с длиной волны 311 нм, сеансы облучения проводят 4 раза в неделю, и количество процедур на курс колеблется от 15 до 35 (в среднем 21 процедура).

Для группы пациентов с тяжелым течением АтД (индекс SCORAD более 40 баллов) преобладающими являются клинические проявления в виде группирующихся папул, бляшек, выраженной лихенификации, инфильтрации, сухости кожи, гиперкератоза, фиксируются осложнения в виде эпизодов

транзиторной эритродермии, лимфаденопатии. Таким пациентам в состав комплексной терапии показано включение системных ГКС до 7 дней в дозе до 0,75–1,0 мг/кг массы тела, а после снижения активности клинических проявлений дерматоза, при отсутствии противопоказаний взрослым пациентам возможно проведение фотохимиотерапии по 4-дневной схеме с внутренним применением фотосенсибилизатора 10–15 процедур на курс. Нанесение топических ГКС и средств лечебного ухода пациентам, получающим светолечение, необходимо проводить не ранее чем через 1 час после проведения процедуры.

При данном варианте клинического течения, когда применение указанной терапии АтД не позволяет добиться положительной динамики в течение АтД — снижение индекса SCORAD менее 50,0% от исходного, показано использование иммуносупрессирующей терапии Цс, который назначается в начальной дозе 2,5–5,0 мг/кг в сутки. Курс лечения для пациентов с индексом SCORAD 40 и более баллов составляет 6–8 недель, с дальнейшей постепенной полной отменой препарата.

По данным клинических наблюдений, проведенных ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ, у 10,0–12,0% больных АтД процесс носит крайне тяжелый характер, с диффузным поражением кожи, плотной инфильтрацией и грубой лихенификацией в типичных локализациях, гиперкератозом и/или развитием стойкой эритродермии, сопровождается мучительным зудом, симптомами интоксикации, обострения длительные, а ремиссии редкие и непродолжительные. При таком варианте клинического течения АтД возможно назначение Цс в стартовой дозе 2,5–5,0 мг/кг в сутки в течение 8–12 недель. При достижении удовлетворительного эффекта дозу Цс следует уменьшать постепенно, по возможности до полной его отмены. При назначении Цс необходимо клиническое мониторирование с контролем артериального давления, возможного появления пиогенных и вирусных осложнений. В случае развития артериальной гипертензии необходимо начать гипотензивное лечение. В процессе лечения Цс показан систематический контроль функционального состояния почек и печени, калия и магния в плазме (особенно у пациентов с нарушением функции почек); концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, били-

рубина, трансаминаз, амилазы и липидов в сыворотке крови (до начала лечения и после 1 месяца лечения). Если повышение концентрации липидов, мочевины, креатинина, билирубина, трансаминаз в крови имеет стойкий характер, следует снизить суточную дозу Цс.

На основании сравнительных клинических исследований, проведенных в ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ за период 2008–2012 гг., определена эффективность способов терапии, входящих в алгоритм дифференцированного назначения иммуносупрессивной терапии больным АтД. Установлено, что у группы больных среднетяжелым АтД клиническая эффективность крема пимекролимус 1% к 4-й неделе применения была сопоставима с топическим ГКС алклометазона дипропионатом 0,05%, однако длительность клинической ремиссии среди пациентов, применявших пимекролимус, была достоверно больше. В отличие от пациентов, получавших терапию топическим ГКС, в группе пациентов применявших крем пимекролимус 1%, не было отмечено осложнений в виде присоединения вторичной бактериальной или вирусной инфекции.

С целью оценки эффективности топической терапии больных АтД с применением препарата такролимуса, под нашим наблюдением находились 38 пациентов с АтД среднетяжелого и тяжелого течения, из числа которых 18 детей в возрасте от 2 до 16 лет и 20 взрослых в возрасте 18–35 лет — 16 мужчин и 22 женщины.

До начала терапии в группе детей с АтД средний показатель индекса SCORAD составил $49,7 \pm 1,5$ балла, при этом у 7 больных была отмечена среднетяжелая степень (SCORAD > 15 баллов), а у 11 пациентов — тяжелая степень АтД, при которой индекс SCORAD фиксировался на цифрах более 40 баллов. В группе взрослых больных АтД индекс SCORAD в среднем достигал $63,2 \pm 4,4$ балла; 8 пациентов — со среднетяжелым течением, 12 с тяжелыми проявлениями АтД. Проводимая терапия с использованием мази Протопик (такролимус) 0,03% у детей и 0,1% мази Протопик у взрослых пациентов 2 раза в день определяла позитивную динамику клинических проявлений АтД уже на 3–4 день от начала лечения: уменьшался зуд кожи, гиперемия, отечность в области высыпаний. К 14-му дню терапии показатели индекса SCORAD снижа-

ДАЖЕ КОГДА КОЖА КАЖЕТСЯ СПОКОЙНОЙ,

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ ВСЕГДА ГОТОВ К АТАКЕ

ЧТОБЫ В ТЕЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО СРОКА ДЕРЖАТЬ ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ПОД КОНТРОЛЕМ, НЕОБХОДИМО АКТИВНО ВОЗДЕЙСТВОВАТЬ НА СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, СОХРАНЯЮЩЕЕСЯ И В ПЕРИОДЫ РЕМИССИИ.^{1,2}

Можно проводить лечение atopического дерматита только в период обострения, но при этом всегда сохраняется угроза развития повторных обострений. Применение препарата Протопик® 2 раза в неделю в период ремиссии позволяет эффективно контролировать течение данного заболевания путем подавления субклинического воспаления. Назначение Протопика 2 раза в неделю предупреждает новые обострения и позволяет продлить ремиссию у взрослых и детей со среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом.^{1,2}

НЕ ЖДИТЕ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО ОБОСТРЕНИЯ, ПРИМЕНЯЙТЕ ПРЕПАРАТ ПРОТОПИК® 2 РАЗА В НЕДЕЛЮ ДЛЯ ДОЛГОВРЕМЕННОГО КОНТРОЛЯ НАД АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.^{1,2,3}

³Пациентам, у которых предшествующее лечение Протопином при его применении 2 раза в день в течение срока до 6 недель было результативным.

Протопик®
(такролимус мазь 0,03%, 0,1%)

Новый подход к длительному контролю над atopическим дерматитом при применении 2 раза в неделю

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
Протопик® мазь для наружного применения 0,03% и 0,1%. Международное непатентованное название: Такролимус (Tacrolimus).
Лекарственная форма: мазь для наружного применения. **Описание:** Мазь однородной консистенции от белого до слегка желтоватого цвета. **Состав:** В 100 г мази содержится 0,03 (0,1) г такролимуса (в виде такролимуса моногидрата); **вспомогательные вещества:** парафин белый мягкий 7,74/7,77/7,40 г, парафин жидкий 11,00/11,00 г, пропиленкарбонат 3,50/3,50 г, воск пчелиный белый 3,50/3,50 г, парафин твердый 3,00/3,00 г. **Фармакотерапевтическая группа:** противовоспалительное средство для местного применения. **Код АТС: D11AH01.** **Фармакологические свойства.** Такролимус относится к группе ингибиторов кальциневрина. Он связывается со специфическим цитоплазматическим белком иммунофилином (FKBP12), который является цитозольным рецептором для кальциневрина (FK506). В результате этого формируется комплекс, включающий такролимус, FKBP12, кальций, кальмодулин и кальциневрин, что приводит к ингибированию фосфатазной активности кальциневрина. Это делает невозможным дефосфорилирование и транслокацию ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT), необходимого для инициации транскрипции генов, кодирующих продукцию ключевых цитокинов, как IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и фактора некроза опухоли (TNF-α), которые принимают участие в начальных атаках активации Т-лимфоцитов. Помимо этого, под влиянием такролимуса происходит ингибирование высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток, базофилов и эозинофилов, а также снижение экспрессии FcγR1 (высокоаффинный поверхностный рецептор для иммуноглобулина E) на клетках Лангерганса, что ведет к снижению их активности и презентационной антигена Т-лимфоцитами. Мазь такролимуса не влияет на синтез коллагена и, таким образом, не вызывает атрофию кожи. **Формулировка.** Вспышка. Вспышка такролимуса в системный кровоток при местном применении является минимальной. У большинства пациентов с atopическим дерматитом (у взрослых и детей) как при однократном нанесении, так и при многократном применении 0,03 и 0,1% мази такролимуса концентрация его в плазме крови составляла < 1,0 нг/мл. Системная абсорбция зависит от площади поражения и уменьшается по мере исчезновения клинических проявлений atopического дерматита. Кумуляции препарата при длительном применении (до 1 года) у детей и взрослых не отмечалось. **Выведение из организма.** В связи с тем, что системная абсорбция мази такролимуса низкая, высокая способность связываться с белками плазмы (более 98%) рассматривается как клинически не значимая. **Метаболизм.** Такролимус не метаболизируется в коже. При попадании в системный кровоток такролимус в значительной степени метаболизируется в печени посредством CYP3A4. **Выведение.** При многократном местном применении мази такролимуса период полувыведения составляет 75 ч у взрослых и 65 ч у детей. **Показания к применению.** Мазь Протопик® применяется в дозировке 0,03% и 0,1% у взрослых и только 0,03% у детей от 2 до 16 лет для лечения atopического дерматита (средней степени тяжести и тяжелых форм) в случае недостаточного ответа на традиционную терапию иными наружными средствами (в т.ч. глюкокортикостероидами) или наличия противопоказаний к таковым. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к такролимусу, вспомогательным веществам, к макролидам. Беременность и грудное вскармливание. Не следует применять Протопик® у пациентов с серьезными нарушениями эпидермального барьера, в частности, синдромом Неттертона, ламинарным ихтиозом, кожными проявлениями реакции «трансплантат против хозяина», а также при генерализованной эритродермии в связи с риском увеличения системной абсорбции такролимуса. Применение мази Протопик® в дозировке 0,1% противопоказано у детей и подростков младше 16 лет. **Способ применения и дозы.** Взрослым и детям старше 2 лет мазь Протопик® наносится тонким слоем на пораженные участки кожи. Препарат можно применять на любых участках тела, включая лицо и шею, в области кожных складок. Не следует наносить препарат на слизистые оболочки и под окклюзионные повязки. **Применение у детей (2 года и старше и подростков до 16 лет).** Лечение необходимо начинать с нанесения 0,03% мази Протопик® два раза в сутки. Продолжительность лечения по данной схеме не должна превышать трех недель. В дальнейшем частота применения уменьшается до одного раза в сутки, лечение продолжается до полного исчезновения очагов поражения. **Применение у взрослых и подростков 16 лет и старше.** Лечение необходимо начинать с применения 0,1% мази Протопик® два раза в сутки и продолжать до полного исчезновения очагов поражения. По мере улучшения можно уменьшать частоту нанесения 0,1% мази или переходить на использование 0,03% мази Протопик®. В случае повторного возникновения симптомов заболевания следует возобновить лечение 0,1% мазью Протопик® дважды в день. Если позволяет клиническая картина, следует предпринять попытку снизить частоту применения препарата, либо использовать меньшую дозировку – 0,03% мазь Протопик®. **Применение у людей пожилого возраста (65 лет и старше).** Особенности применения у людей пожилого возраста отсутствуют. Обычно улучшение наблюдается в течение одной недели с начала терапии. Если признаки улучшения на фоне стандартной терапии отсутствуют в течение двух недель, следует рассмотреть вопрос о смене терапевтической тактики. **Лечение обострений.** Мазь Протопик® может использоваться кратковременно или длительно в виде периодичности повторяющихся курсов терапии. Лечение пораженных участков кожи проводится до полного исчезновения клинических проявлений atopического дерматита. Как правило, улучшение наблюдается в течение первой недели лечения. Если признаки улучшения не наблюдаются в течение двух недель с момента начала использования мази, необходимо рассмотреть другие варианты дальнейшего лечения. Лечение следует возобновить при появлении первых признаков обострения atopического дерматита. **Профилактика обострений.** Для предупреждения обострений и увеличения длительности ремиссии у пациентов с частыми (более 4 раз в год) обострениями заболевания в анамнезе рекомендуется поддерживающая терапия мазью Протопик®. Целесообразность назначения поддерживающей терапии определяется эффективностью предшествующего лечения по стандартной схеме (2 раза в день) на протяжении более 6 недель. При поддерживающей терапии мазь Протопик® следует наносить 2 раза в неделю (например, в понедельник и четверг) на участки кожи, ранее пораженные при обострении. Промежутки времени между нанесением препарата должны составлять не менее 2-3 дней. **У взрослых и подростков 16 лет и старше (содержит 0,1% мази Протопик® у детей и подростков 0,03% мази Протопик®).** При появлении признаков обострения следует перейти к общему режиму терапии мазью Протопик® (см. раздел «Лечение обострений»).

Через 12 месяцев поддерживающей терапии необходимо оценить клиническую динамику и решить вопрос о целесообразности продолжения профилактического использования мази Протопик®. У детей для оценки клинической динамики следует временно отменить препарат и затем рассмотреть вопрос о необходимости продолжения поддерживающей терапии. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются симптомы раздражения кожи (ощущение жжения и зуда, покраснение, боль, парестезия и сыпь) в месте нанесения. Как правило, они выражены умеренно или незначительно и проходят в течение первой недели после начала лечения. Часто встречается непереносимость алкоголя (покраснение лица или симптомы раздражения кожи после употребления спиртных напитков). У пациентов, применяющих мазь Протопик®, отмечается повышенный риск развития фолликулита, акне и герпетической инфекции. По частоте встречаемости нежелательные реакции делятся на очень частые (> 1/10), частые (> 1/100, < 1/10) и редкие (> 1/1.000, < 1/100). В рамках каждой группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания значимости. **Общие расстройства и местные реакции.** Очень частые: жжение и зуд в месте применения. Частые: ощущение тепла, покраснение, боль, раздражение, сыпь в месте применения. С неизвестной частотой: отек в месте применения. **Заболевания.** Частые: Местные кожные инфекции вне зависимости от этиологии. В частности (но не ограничиваясь перечисленным), это герпетическая экзема Капоши, фолликулит, инфекция, вызванная вирусом Herpes simplex, другие инфекции, вызванные вирусами семейства Herpesviridae). **Боли и подергивания.** Частые: фолликулит, зуд. Нечастые: акне. **Нарушения зрения.** Частые: парестезия, гиперестезия. **Взаимодействие с другими веществами.** Частые: непереносимость алкоголя (гиперемия лица или симптомы раздражения кожи после употребления спиртных напитков). За весь период наблюдения препарата были зарегистрированы единичные случаи розacea, малигнизации (кожные и другие виды лимфом, рак кожи). **Передозировка.** При местном применении случаев передозировки не отмечалось. При попадании внутрь необходимо предпринять общепринятые меры, которые включают контроль жизненно важных функций организма и наблюдение за общим состоянием. Стимуляция рвоты или промывание желудка не рекомендуются. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Такролимус не метаболизируется в коже, что исключает риск лекарственных взаимодействий в коже, которые могут повлиять на его метаболизм. Так как системная абсорбция такролимуса при использовании в форме мази минимальна, взаимодействие с ингибиторами CYP3A4 (эритромицин, итраконазол, кетоконазол, дилтиазем и др.) при одновременном применении с мазью Протопик® маловероятно, однако не может быть полностью исключено у пациентов с обширными участками поражения и/или эритродермией. Влияние мази Протопик® на эффективность вакцинации не изучалось. Однако, исходя из потенциального риска снижения эффективности, вакцинацию необходимо провести до начала применения мази или спустя 14 дней после последнего использования мази Протопик®. В случае применения живой аттенуированной вакцины, этот период должен быть увеличен до 28 дней, в противном случае следует рассмотреть возможность использования альтернативных вакцин. Применение у детей. Было проведено исследование по изучению взаимодействия с конъюгированной вакциной, в котором приняли участие дети в возрасте от 2 до 11 лет. Результаты этого исследования свидетельствуют, что одновременное применение такролимуса не оказывало влияния на первичный ответ на вакцинацию, формирование иммунной памяти, а также гуморальный и клеточный иммунный ответ. Возможность совместного применения мази Протопик® с другими наружными препаратами, системными глюкокортикостероидами и иммуносупрессантами не изучалась. **Особые указания.** Мазь Протопик® нельзя использовать у больных с врожденными или приобретенными иммунодефицитами или у пациентов, которые принимают иммуносупрессивные препараты. Во время применения мази Протопик® необходимо минимизировать попадание на кожу солнечных лучей, посещение солярия, термацию УФ-лучами B или A в комбинации с псораленом (PUVA-терапия). Мазь Протопик® не должна применяться для лечения участков поражения, которые рассматриваются как потенциально злокачественные или предположаемые. В течение 2-х на участках кожи, на которые наносилась мазь Протопик®, нельзя использовать смягчающие средства. Эффективность и безопасность применения мази Протопик® в лечении инфицированного atopического дерматита не оценивались. При наличии признаков инфицирования до назначения мази Протопик® необходимо проведение соответствующей терапии. Применение мази Протопик® может быть связано с повышенным риском развития герпетической инфекции. При наличии признаков герпетической инфекции следует индивидуально оценить соотношение пользы и риска применения Протопика. При наличии признаков инфицирования необходимо обследовать пациента до начала терапии мазью такролимусом 0,03% на фоне вакцинации конъюгированной вакциной не оказывало влияния на первичный ответ на вакцинацию, формирование иммунной памяти, а также гуморальный и клеточный иммунный ответ. **Влияние на способность управлять автомобилем и работать со сложной техникой.** Исследования по влиянию мази на способность управлять автомобилем и на быстроту реакции при работе со сложной техникой, требующей повышенного внимания, не проводились. Мазь Протопик® применяется местно и не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и работать со сложной техникой. **Форма выпуска.** Мазь для наружного применения 0,03% и 0,1%. По 10, 30 и 60 грамм мази для наружного применения в пластиковые тубы. По 1 тубе вместе с инструкцией по применению в картонную упаковку. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не применять препарат после окончания даты срока годности, указанного на упаковке! **Условия отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Владелец Регистрационного удостоверения: Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды. Еназетейт 19, 2333 EV Ландергоорт. **Произведено** Астеллас Фарма Тек Ко. Лтд., Япония. **Упаковка и выпускной контроль.** Астеллас Ирланд Ко.Лтд., Ирландия. Округ Керри, Киллорган. **Претензии по качеству принимаются** Представительством компании в Москве. Адрес: Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды): 109147 Москва, Пресненский ул. 16, «Мосларко Плаза-1» Бизнес-центр, телефон: (495) 737 07 55; факс: (495) 737 07 67.

1, Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, et al, Allergy 2008; 63:742-750.
2, Thaçi D, Reitamo S, Ensenat MAG et al, Br J Dermatol 2008; 159:1348-1356,
3, Инструкция по медицинскому применению препарата Протопик® (такролимус мазь 0,03% и 0,1%)

лись у всех больных, при этом у детей регресс индекса SCORAD составил $51,0 \pm 5,1\%$, у взрослых больных АД — $43,3 \pm 3,9\%$. В последующие 14 дней, как показало наблюдение, выраженность симптомов заболевания снижалась еще более значимо, и к 28-му дню лечения средние показатели индекса SCORAD составили в группе детей $9,2 \pm 1,6$ балла, а у взрослых пациентов — $16,9 \pm 2,0$ балла, был достигнут регресс показателя тяжести заболевания на $81,5 \pm 4,8\%$ и $73,3 \pm 4,4\%$ соответственно.

Активная терапия детей, больных АД, мазью такролимуса 0,03% 2 раза в день позволила достигнуть клинической ремиссии и значительного улучшения у 88,9% пациентов, а после окончания поддерживающего курса — сохранить это состояние. В процессе наблюдения за детьми с АД отмечено, что после 2 месяцев поддерживающего лечения (88-й день наблюдения) ухудшение состояния кожи было у 1 пациента, после 3 месяцев (118-й день) — у 2 больных; при этом индекс SCORAD увеличился, но незначительно, оставаясь в пределах SCORAD 50 по сравнению с таковым до начала терапии.

У взрослых пациентов клиническая ремиссия и значительное улучшение процесса фиксировались после периода активного лечения мазью такролимуса 0,1% 2 раза в день у 75,0% больных, а после 3 месяцев поддерживающей терапии число таких пациентов возросло до 84,2%. В процессе наблюдения за взрослыми пациентами с АД 4 больных демонстрировали стабильно умеренный эффект от лечения с регрессом индекса SCORAD на 50% от исходного, только 1 пациентка отказалась от дальнейшего применения мази такролимуса 0,1%.

В группе пациентов с тяжелым АД, требующим назначения иммунодепрессанта Цс, у 98,3% больных отмечалось более значимое снижение активности клинических проявлений (% регресса высыпаний) к 4-й неделе терапии по сравнению с пациентами, в терапии которых применялись системные ГКС — 63,1% ($p < 0,05$). Длительность сроков госпитализации у пациентов, получавших Цс, была ниже в среднем на 6,0 койко-дней, а длительность клинической ремиссии — в 2,7 раза выше и составила 16,0 мес. Только у 2,3% пациентов, получавших Цс А, отмечалось транзиторное повышение артериального давления, в то время как у пациентов, получавших систем-

ные кортикостероиды, артериальная гипертензия отмечалась у 15,8%.

Выводы

1. АД является иммуномедиированным хроническим воспалительным заболеванием кожи, для лечения которого назначение средств, оказывающих иммуносупрессивное, противовоспалительное действие, патогенетически оправдано и эффективно.
2. Наружная терапия больных АД топическими ГКС проводится дифференцированно с учетом тяжести процесса, фазы развития заболевания, особенностей морфологии высыпаний, предусматривает использование различных по силе действия препаратов и многообразия их лекарственных форм.
3. Топические ингибиторы кальциневрина являются препаратами выбора для лечения больных АД различной тяжести, назначаются для лечения дерматоза в острый период, а такролимус и для поддерживающей терапии, обладают выраженной эффективностью и безопасностью.
4. Системная терапия (ГКС, фото-, фотохимиотерапия, циклоспорин), оказывающая иммунодепрессивное действие у больных АД, назначаемая при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, требует клинко-лабораторного мониторинга для предотвращения формирования ятрогенных осложнений.
5. Использование в практической дерматологии алгоритмизированных, дифференцированных подходов к проведению патогенетической иммуносупрессирующей терапии больных АД способствует повышению эффективности лечения, предотвращению обострений процесса, улучшению качества жизни пациентов, что в конечном итоге предотвращает формирование инвалидизирующих форм заболеваний. ■

Литература

1. Аллергология и иммунология / Под ред. А.А. Баранова и Р.Ф. Хаитова. 2-е изд., испр. и доп. М.: Союз педиатров России, 2010. 248 с. (Клинические рекомендации для педиатров).
2. *Reitamo S., Luger T., Steinhoff M.* Textbook of atopic dermatitis — Informa, 2008. 569 p.
3. *Кудрявцева А. В., Флер Ф. С., Максимушкин А. Ю.* Возможности эрадикации золотистого стафилококка при осложненном атопическом дерматите у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012; 57 (6). <http://lekarius.ru/external/issue/1983>.

4. *Кунгуров Н. В., Герасимова Н. М., Кохан М. М.* Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии. Екатеринбург, 2000. 272 с.
5. *Ring J., Alomar A., Bieber T., Deleuran M., Fink-Wagner F. et al.* Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) // Part I. J EADV. 2012; 26: 1045–1060.
6. *Кениксфест Ю. В., Кунгуров Н. В., Кохан М. М.* Взаимосвязь клинических проявлений и иммунологических параметров при различных типах течения АД у детей // Клиническая дерматология и венерология. 2004; 1: 40–42.
7. Дерматовенерология. Клинические рекомендации / Под ред. А.А. Кубановой. М. «ДЭКС-ПРЕСС». 2010. 428 с.
8. *Rahman S., Collins M., Williams C. M.* The pathology and immunology of atopic dermatitis // Inflamm. Allergy Drug Targets. 2011; 10 (6): 486–496.
9. *Кохан М. М., Кениксфест Ю. В., Новиков Г. М.* Эффективность сочетанного применения наружных средств и увлажнения кожи у больных АД // Вестник дерматологии и венерологии. 2007; 4: 55–60.
10. *Кунгуров Н. В., Кохан М. М., Мирина Ю. Г., Сазонов С. В., Берсенева О. Ю.* Клиническая эффективность и иммуноморфологическая характеристика действия ингибитора кальциневрина при терапии больных атопическим дерматитом // Клиническая дерматология и венерология. 2005; 3: 107–111.
11. *Hijnen D. J., ten Berge O., Timmer-de Mik L., Bruijnzeel-Koomen C. A., de Bruin-Weller M. S.* Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis // J EADV. 2007; 21 (1): 85–89.
12. *Arkwright P., Gillespie M., Ewing C., David T.* Blinded side-to-side comparison of topical corticosteroid and tacrolimus ointment in children with moderate to severe atopic dermatitis // Clin. Exp. Dermatol. 2007; 32: 145–147.
13. *Емельянов А. В.* Глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина для местного применения в современной стратегии лечения атопического дерматита // Вопр. совр. педиатр. 2006; 5 (4): 87–91.
14. *Мойер М.* Новейшие достижения в лечении кожных болезней: топические и системные иммуномодуляторы // Росс. журнал кож. и вен. болезней. 2008; 4: 49–54.
15. *Сидоренко О. А., Короткий Н. Г.* Эффективность иммуносупрессивной терапии атопического дерматита у детей // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008; 4: 65–67.
16. *Callen J., Chamlin S., Eichenfield L. F., Ellis C., Girardi M. et al.* A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. British Journal of Dermatology. 2007; 156 (2): 203–221.
17. *Remitz A., Harper J., Rustin M., Goldschmidt W. F. M.* Long-term Safety and Efficacy of Tacrolimus Ointment for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children // Acta dermatovenerologica. 2007; 1 (87): 54–61.

Применение антацидов

при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Е. Ю. Еремина¹, доктор медицинских наук, профессор

С. И. Зверева, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВПО МГУ им. Н. П. Огарева, Саранск

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, симптомы, антациды.

Keywords: gastro esophageal reflux disease, symptoms, antacids.

Современному врачу в своей практической работе все чаще приходится сталкиваться с разнообразными заболеваниями, прямо или косвенно связанными с избыточной продукцией соляной кислоты либо ее агрессивным влиянием на слизистую оболочку пищевода, желудка, 12-перстной кишки, а также на сопряженные органы пищеварительной системы (поджелудочную железу, кишечник, билиарный тракт). Наиболее распространенным кислотозависимым заболеванием с яркой клинической симптоматикой является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

В 2009–2010 гг. гастроэнтерологический центр Мордовского государственного университета участвовал в российском многоцентровом исследовании МЭГРЕ, посвященном изучению эпидемиологии ГЭРБ и организованном Научным обществом гастроэнтерологов России и ЦНИИ гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы. В исследование вошли 1400 жителей г. Саранска в возрасте от 17 до 75 лет (средний возраст — $35,3 \pm 13,2$ года), в том числе 478 мужчин (средний возраст — $34,8 \pm 13,8$ года) и 922 женщины (средний возраст — $32,5 \pm 12,8$ года).

Было выявлено, что в течение года изжога, являющаяся основным симптомом ГЭРБ, беспокоила 49,3% обследованных, из них 31,8% мужчин и 65,9% женщин. У 128 человек (9,1% от 1400) изжога отмечалась с частотой 1 раз в неделю и более, что является диагностическим критерием для ГЭРБ (табл. 1).

Частота выявления ГЭРБ в зависимости от пола и возраста представлена в табл. 2. В табл. 3 приводятся данные по интенсивности изжоги у респон-

Частота изжоги у респондентов

Таблица 1

Частота изжоги у респондентов (n = 694)	Кол-во больных	
	Абс.	%
Реже, чем раз в месяц	287	41,3
Раз в месяц	127	18,3
Несколько раз в месяц	152	21,9
Раз в неделю*	27	3,9
Несколько раз в неделю*	70	10,1
Каждый день*	31	4,5

Примечание. * диагностически значимая для ГЭРБ кратность симптома изжоги; n — число пациентов.

Частота основных симптомов ГЭРБ* в различных группах респондентов

Таблица 2

Возраст респондентов	Количество респондентов					
	Всего		Мужчины		Женщины	
	Абс.	%	n	%	n	%
17–19 лет	24	8,9	5	6,1	19	9,0
20–29 лет	29	6,2	9	5,6	20	6,6
30–39 лет	14	10,3	3	6,8	11	11,9
40–49 лет	35	13,9	12	13,2	23	14,4
50–59 лет	57	32,0	20	30,3	37	33,0
60 лет и старше	12	15,8	4	11,8	8	19,0
Всего	171	12,2	53	11,1	118	12,8

Примечание. * изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще в течение последних 12 месяцев; n — число пациентов.

Интенсивность изжоги у респондентов

Таблица 3

Интенсивность изжоги	Количество пациентов	
	Абс.	%
Слегка (не обращает внимания, если не напомнят)	236	33,9
Средне (беспокоит, но не мешает в повседневной жизни)	343	49,4
Сильно (иногда мешает в повседневной жизни)	104	14,9
Очень сильно (часто мешает в повседневной жизни)	11	1,4

дентов. Симптом «ощущения кислоты и/или горечи в горле» с различной частотой и интенсивностью отмечали 36,6% респондентов (табл. 4, 5).

Боли (тяжесть, дискомфорт) в подложечной области беспокоили 48,2% обследованных, из них 69,9% женщин. Чувство тяжести в эпигастрии в сочета-

¹ Контактная информация: eeu61@mail.ru

Таблица 4

Частота ощущения кислоты и/или горечи в горле у респондентов		
Частота ощущения кислоты или горечи	Количество пациентов	
	Абс.	%
Реже, чем раз в месяц	204	38,8
Раз в месяц	92	17,5
Несколько раз в месяц	132	25,1
Раз в неделю	20	3,8
Несколько раз в неделю	38	7,2
Каждый день	29	5,5

Таблица 5

Интенсивность ощущения кислоты и/или горечи в горле		
Интенсивность ощущения кислоты, горечи	Количество пациентов	
	Абс.	%
Слегка (не обращает внимания, если не напомним)	199	37,8
Средне (беспокоит, но не мешает в повседневной жизни)	250	47,5
Сильно (иногда мешает в повседневной жизни)	52	9,9
Очень сильно (часто мешает в повседневной жизни)	12	2,3

нии с изжогой разной частоты отмечалось у 32,2% респондентов, из которых 70,1% были женщины. Чувство тяжести в эпигастрии в сочетании с симптомами ГЭРБ было зарегистрировано у 80,5% респондентов, преимущественно у женщин (70,9%). Следует отметить, что более половины (59%) респондентов при проведении анкетирования указали на встречаемость одновременно двух и более симптомов ГЭРБ в различных сочетаниях.

В ходе анкетирования анализировались способы купирования симптомов ГЭРБ пациентами. Получены данные о том, что 79,3% респондентов использовали для этой цели антациды, 16,8% — блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и 12,8% — ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Таким образом, абсолютное большинство опрошенных для купирования симптомов ГЭРБ использовали антацидные препараты. Из них 56% применяли антацид реже, чем раз в месяц, 12,1% — раз в месяц, 18,5% — несколько раз в месяц, 3,4% — раз в неделю, 7,6% — несколько раз в неделю и 2,3% — ежедневно. Курсовую антисекреторную терапию (H_2 -гистаминоблокаторы или/и ИПП) получали 10,9% респондентов, в т. ч. среди респондентов, у которых изжога беспокоила раз в неделю и чаще, — 27%. Антацидные препараты в этой группе эпизодически или короткими курсами принимали 89,3% опрошенных, несколько чаще — на фоне приема ИПП.

Антациды при ГЭРБ нередко используются в комбинации с антисекреторными препаратами. Обладая выраженной

способностью ингибирования кислотной продукции, антисекреторные препараты не способны устранить воздействие на эпителий пищевода агрессивных компонентов желчного или смешанного рефлюкса, реализующих свои негативные свойства при любом значении pH [1–3]. В работе G. Karamanolis и соавт. [4] показано, что 62% случаев неэффективности терапии ИПП при ГЭРБ связаны с желчным или смешанным рефлюксом. Опубликованы данные о том, что повреждающий эффект желчного рефлюкса связан с прямым разрушением надэпителиального слоя слизи, клеточных мембран и мембран митохондрий эпителиоцитов, а также с индукцией синтеза провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода [5, 6]. Установлен синергизм кислотного и кислотно-щелочного рефлюксов в отношении повреждающего действия на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта [1]. Продемонстрирована связь симптомов ГЭРБ, сохраняющихся во время проведения антисекреторной терапии, с эпизодами нежелчных рефлюксов [7]. Показано, что с увеличением частоты и продолжительности желчных и смешанных рефлюксов возрастает тяжесть эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки пищевода, а также риск развития пищевода Барретта [8–11]. В этой связи включение антацидных препаратов в состав комбинированной антисекреторной терапии больных ГЭРБ при наличии билиарного или смешанного рефлюкса представляется вполне оправданным, способствует повышению

эффективности лечения и улучшению качества жизни больных [12].

Антациды в качестве монотерапии незаменимы на начальном периоде диагностики ГЭРБ, до назначения антисекреторных препаратов, особенно у больных преклонного возраста и у детей. Потребность в их назначении нередко возникает в первые дни терапии ИПП, до развития максимума их клинической эффективности, а также для купирования отдельных симптомов ГЭРБ на фоне антисекреторной терапии [13–17].

В последние годы в литературе появились данные о роли так называемого «постпрандиального кислотного кармана» в кардиальной части и области дна желудка для развития ГЭРБ. Данный феномен характеризуется тем, что в течение 2 ч после еды в желудке образуются два слоя с разным значением pH (с более низким pH в верхнем слое, называемом кислотным карманом), являющиеся причиной частых кислых гастроэзофагеальных рефлюксов после еды. Установлено, что их увеличение у пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы ассоциировано с локализацией кислотного кармана выше диафрагмы в грыжевой полости [18–20]. Показано, что у больных ГЭРБ «постпрандиальный кислотный карман» встречается чаще, а длина его больше, чем у здоровых людей [18]. Выявлено, что назначение антацидов пациентам с ГЭРБ после приема пищи способствует устранению «постпрандиального кислотного кармана» [20].

Необходимость включения антацидных препаратов в схемы терапии различных клинических форм ГЭРБ обобщена в Гштадском руководстве (2008), на основе которого был создан новый многоуровневый европейский алгоритм [20]. В нем выделены 3 этапа оказания помощи пациентам с ГЭРБ: самолечение, первичная медицинская помощь (терапевт или врач общей практики) и специализированная медицинская помощь (гастроэнтеролог). На первом этапе предполагается возможность самостоятельного купирования эпизодически возникающих (1 раз в неделю и реже) симптомов ГЭРБ лекарственными препаратами, как правило, антацидами.

Появление изжоги и регургитации 2 и более раз в неделю, причиняющих беспокойство, требует обращения к терапевту, который проводит общеклиническое обследование с оценкой жалоб, анамнеза, провоцирующих факторов и, по возможности, исключает другую патологию. На данном этапе предусматрива-

ется постановка диагноза ГЭРБ на основе анализа клинической симптоматики и эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Схемы лечения пациентов на этом этапе должны включать ИПП в стандартной дозе 1 раз в сутки 4–8 недель. Однако их комбинация с антацидами считается более предпочтительной в сравнении с монотерапией ИПП. В случае недостаточной эффективности лечения доза ИПП увеличивается до 2 раз в сутки на 4 недели в сочетании с антацидами. Если и эта мера не приносит желаемого результата, то необходимо направить больного к гастроэнтерологу. В случае положительного ответа пациента на лечение рекомендуется постепенно снижать дозу используемых препаратов вплоть до их полной отмены. При возникновении рецидива заболевания можно продолжить поддерживающее лечение ИПП в минимально эффективной дозе.

На третьем этапе (специализированная гастроэнтерологическая помощь) алгоритм предусматривает проведение ЭГДС, суточной рН-метрии, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и, по показаниям, других исследований. При отсутствии видимых повреждений слизистой оболочки пищевода или в случае выявле-

Таблица 6

Сравнительный состав антацидных препаратов					
Препарат	Альмагель	Альмагель Нео	Маалокс суспензия	Маалокс плюс	Сималгел-ВМ
$Al(OH)_3$, мг/5 мл	218	340	175	200	405
$Mg(OH)_2$, мг/5 мл	75	395	200	200	100
Симетикон	–	36	–	25	125

ния рефлюкс-эзофагита степеней А, В по Лос-Анджелесской классификации ИПП в стандартной дозе назначаются на срок 4–8 недель, а при наличии эзофагита степеней С или D длительность терапии должна составлять не менее 8 недель. При этом вновь признается целесообразность сочетания ИПП с антацидами и прокинетиками.

В случае положительного клинического ответа на проводимое лечение у больных с неэрозивной рефлюксной болезнью или при эпителизации эрозий пищевода у пациентов с рефлюкс-эзофагитом степеней А, В терапия ИПП продолжается в поддерживающем режиме или в режиме «по требованию» в стандартной дозе 3–6 мес. При рефлюкс-эзофагите степени С или D длительность поддерживающей терапии определяется индивидуально. При негативном ответе на 8-недельный курс ИПП вне зависимо-

сти от формы ГЭРБ необходимо увеличить суточную дозу ИПП в 2 раза на срок от 8 до 12 нед и добавить антацидный препарат. Если и эта мера оказалась недостаточной, то следует провести дополнительное обследование (суточная рН-метрия, рН-импедансометрия, рН-биометрия, манометрия пищевода) для исключения других заболеваний с похожей симптоматикой или первичной резистентности к ИПП (чаще к омепразолу). В случае подтверждения ГЭРБ, рефрактерной к ИПП, необходимо рассмотреть возможность проведения антирефлюксного хирургического вмешательства и дополнительного назначения прокинетиков, которые, однако, могут применяться и на более ранних ступенях лечения.

Назначение антацидов при функциональной диспепсии обосновано в связи с тем, что они косвенно способствуют ускорению открытия сфинктера при-

СИМАЛГЕЛ-ВМ

УСТРАНЯЕТ ИЗЖОГУ И ДИСПЕПСИЮ



125 мг
СИМЕТИКОНА

- Алюминия гидроксид 405 мг
- Магния гидроксид 100 мг

Свежий
мятный вкус!



✓ Защищает желудок

✓ Устраняет вздутие живота



WORLD MEDICINE
Health is a treasure we share

Представительство World Medicine (Великобритания):
Московская область, г.Химки, ул. Спартаковская дом 5, стр.7, офис 8
Тел.: 8(495) 580-04-60
www.worldmedicine.co.uk

вратника, эвакуации химуса из желудка, а также снижению давления в желудке и 12-перстной кишке [21]. Способность антацидов, особенно алюминийсодержащих, увеличивать синтез простагландина E_2 , оказывающего цитопротективное действие, секрецию бикарбонатов и защитной мукополисахаридной слизи, улучшать микроциркуляцию и таким образом повышать устойчивость гастродуоденальной слизистой оболочки к действию различных агрессивных факторов делает их незаменимыми при индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами поражениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта, как в виде монотерапии, так и в комбинации с ИПП.

Следует учитывать, что одним из побочных эффектов курсовой терапии антацидами является метеоризм. К тому же многие заболевания органов пищеварительной системы сопровождаются повышенным газообразованием и вздутием живота, значительно ухудшающим качество жизни пациентов. Высокая распространенность метеоризма, а также вероятность его появления в качестве побочного эффекта длительной терапии антацидами привела к тому, что к требованиям, предъявляемым современным антацидам, добавлена необходимость предотвращения метеоризма. С этой целью в алюминий-магнєвые комбинации антацидов стали включать пеногаситель симетикон, содержащий соединения кремния, способствующие всасыванию кишечных газов стенками кишечника и их естественному выделению. К таким препаратам относится Сималгел-ВМ (World Medicine, Великобритания), выпускаемый в виде суспензии и содержащий в своем составе (из расчета на 5 мл) 405 мг гидроокиси алюминия (алгедрата), 100 мг гидроокиси магния и 125 мг симетикона. Сималгел-ВМ является сравнительно новым на российском рынке невсасывающимся антацидом с наиболее высокой концентрацией алюминия, магния и симетикона (табл. 6).

Сималгел-ВМ обладает выраженным кислотонейтрализующим и буферным действием, эффективно адсорбирует пепсин и желчные кислоты, обволакивает слизистую оболочку и образует защитную пленку на ее поверхности, оказывает цитопротективное действие за счет повышения продукции простагландина E_2 , повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера. Препарат начинает действовать через 3–5 минут и сохраняет эффективность до 3 часов. За счет высо-

кого содержания симетикона Сималгел-ВМ обладает выраженным антифлату- лентным действием, уменьшая клинические проявления, связанные с метеоризмом (боли, чувство вздутия, распирания, урчание). Симетикон в составе препарата Сималгел-ВМ усиливает обволакивающий эффект антацида и выделяется в неизменном виде. За счет эффективной высокодозовой комбинации гидроокиси алюминия и магния препарат полностью отвечает требованиям, предъявляемым к современным антацидным средствам. Преобладание алгедрата в комбинации препарата Сималгел-ВМ делает его особенно показанным при ситуациях, требующих цитопротективного и антидиарейного эффекта, повышения тонуса нижнего пищеводного сфинктера и адсорбции агрессивных желчных кислот. Благодаря адсорбции желчных кислот и лизолецитина, препарат эффективно предотвращает пептическое поражение слизистой оболочки желудка и пищевода у больных с дуоденогастральным и дуоденогастроэзофагальным рефлюксом. Особенно важным это представляется для пациентов с гепатобилиарной патологией, перенесших холецистэктомию или эндоскопическую папиллосфинктеротомию, а также для больных хроническим рецидивирующим панкреатитом, связанным с дуоденопанкреатическим рефлюксом, поскольку желчные кислоты, попадая в панкреатический проток, стимулируют внутрипанкреатическую активацию трипсиногена, а лизолецитин оказывает выраженное панкреотоксическое действие. В отличие от антацидов, содержащих карбонат кальция, он не усугубляет стеаторею у больных панкреатитом и к тому же обладает умеренным закрепляющим эффектом [22]. Сималгел-ВМ может эффективно использоваться в лечении кислотозависимых заболеваний, функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника (СРК), а также при панкреатитах и хронической гепатобилиарной патологии, сопровождающейся абдоминальным и диспепсическим синдромом, особенно при их сочетании с диареей и метеоризмом.

Антациды успешно применяются в качестве терапии «по требованию» для купирования периодически возникающих у больных язвенной болезнью диспепсических расстройств, в том числе на фоне и после проведенной эрадикации. Они обладают способностью связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в области язвенного дефекта, стимулируя тем самым репаративно-регенеративные процессы,

клеточную пролиферацию и ангиогенез. При язвенной болезни, не ассоциированной с *Helicobacter pylori*, антациды могут быть использованы в виде монотерапии — при небольших, до 8 мм, желудочных язвах и дуоденальных язвах у больных с коротким язвенным анамнезом, но чаще применяются в составе комбинированной терапии с ИПП [23, 24]. Применение антацидов при обострении хронического панкреатита обосновано их многогранным позитивным непосредственным и опосредованным действием на функционирование поджелудочной железы. Особенно целесообразно использование алюминий-магнєвых комбинаций антацидов с симетиконом у больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, сопровождающейся избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, кишечным дисбиозом и диареей [25].

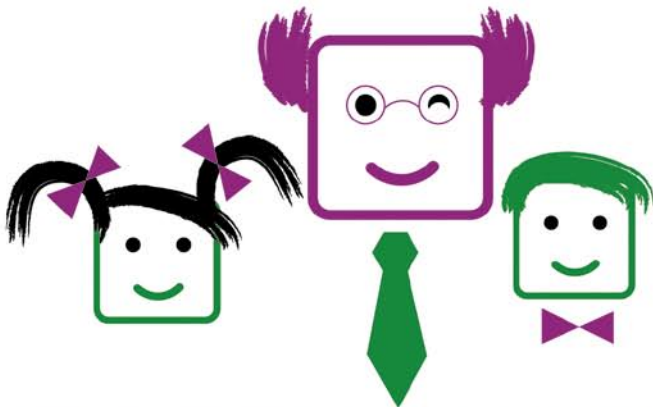
Антацидные препараты нашли свое применение не только в лечении кислотозависимых заболеваний, но также в лечении дисфункциональных расстройств билиарного тракта (купируют спазм сфинктера Одди, связывают токсичные желчные кислоты, вызывающие холагенную диарею и билиарный дуоденогастральный, дуоденогастроэзофагальный и дуоденопанкреатический рефлюкс), СРК с метеоризмом, при комбинированной патологии органов пищеварительной системы, протекающей с кислото- или билиарно-опосредованным поражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и метеоризмом.

Таким образом, антацидные препараты по-прежнему имеют широкую «терапевтическую нишу» как в гастроэнтерологической практике, так и в практике врача-терапевта. Они эффективно и безопасно используются при многих заболеваниях органов пищеварительной системы как в виде монотерапии, так и в комбинациях с антисекреторными и другими препаратами. Для проведения курсовой терапии кислотозависимых заболеваний, особенно пациентам с симптомами функциональной диспепсии и метеоризма, преимущество следует отдавать современным высокодозовым алюминий-магнєвым комплексам с добавлением симетикона, одним из представителей которых является препарат Сималгел-ВМ. ■

Литература

1. Vaezi M. F., Singh S., Richter J. E. Role of acid and duodenogastric reflux in oesophageal mucosal injury: a review of animal and human studies // Gastroenterology. 1995; 108 (6): 1897–1907.
2. Tack J., Koek G., Demedts I. et al. Gastroesophageal

- reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? // *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 981–988.
3. Siddiqui A., Rodriguez-Stanley S., Zubaidi S. et al. Esophageal visceral sensitivity to bile salts in patients with functional heartburn and in healthy control subjects // *Dig Dis Sci.* 2005; 50: 81–85.
 4. Karamanolis G., Vanuytsel T., Sifrim D., Bisschops R., Arts J., Caenepeel P. et al. Yield of 24-h esophageal pH and biletec monitoring in patients with persisting symptoms on PPI therapy // *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 2387–2393.
 5. Bateson M. C., Hopwood D., Milne G., Bouchier I. A. Oesophageal epithelial ultrastructure after incubation with gastrointestinal fluids and their components // *J Pathol.* 1991; 133: 33–51.
 6. McQuaid K. R., Laine L., Fennerty M. B. et al. Systematic review: the role of bile adds in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease and related neoplasia // *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34: 146–165.
 7. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24 (Suppl. 2): 10–16.
 8. Xu X., Li Z., Zou D. et al. Role of duodenogastroesophageal reflux in the pathogenesis of esophageal mucosal injury and gastroesophageal reflux symptoms // *Can J Gastroenterol.* 2006. Vol. 20 (2). P. 91–94.
 9. Tack J., Bisschops R., Koek G. et al. Dietary restrictions during ambulatory monitoring of duodeno-gastro-oesophageal reflux // *Dig Dis Sci.* 2003. Vol. 48. P. 1213–1230.
 10. Wolfgarten E., Putz B., Holscher A. H., Bollschweiler E. Duodeno-gastric-esophageal reflux — what is pathologic? Comparison of patients with Barrett's esophagus and age-matched volunteers // *J. Gastrointest. Surg.* 2007. Vol. 11. P. 479–486.
 11. Koek G. H., Sifrim D., Lerut T. et al. Multivariate analysis of the association of acid and duodeno-gastro-oesophageal reflux exposure with the presence of oesophagitis, the severity of oesophagitis and Barrett's oesophagus // *Gut.* 2008. Vol. 57. P. 1056–1064.
 12. Буеверов О. А., Лапина Т. Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита // *Фарматека.* 2006. № 1. С. 22–27.
 13. Минушкин О. Н., Елизаветина Г. А. Антациды в современной терапии кислото-зависимых заболеваний // *Гастроэнтерология С.-Петербурга.* 2010; 2–3: 9–12.
 14. Самсонов А. А., Одинцова А. Н. Антацидные препараты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *РМЖ.* 2012; 35: 1697–1701.
 15. McQuaid K. R., Laine L. Купирование изжоги с помощью ингибиторов протонной помпы: систематический обзор и метаанализ клинических испытаний // *Clin Gastroenterol Hepatol. Русское издание.* 2008; 1 (3): 184–192.
 16. Кайбышева В. О., Труханов А. С., Ивашкин В. Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2011; 21 (4): 4–13.
 17. Пасечников В. Д., Пасечников Д. В., Гозуев Р. К. Рефрактерность к проводимой терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: определение, распространенность, причины, алгоритм диагностики и ведение больных. *Клин., перспект. гастроэнтерол., гепатол.* 2011; 2: 1–10.
 18. Beaumont H., Bennink R. J., de Jong J., Boeckxstaens G. E. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD // *Gut.* 2010; 59 (4): 441–451.
 19. Clarke A. T., Wirz A. A., Manning J. J. et al. Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket // *Gut.* 2008; 57 (3): 292–297.
 20. Tytgat G. N., Mccoll K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastroesophageal reflux disease // *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27 (3): 249–256.
 21. Язвенная болезнь или пептическая язва? Под ред. В. Г. Передерия. Киев, 1997. 158 с.
 22. Кольцов П. А., Задонченко В. С. Фармакотерапия хронических заболеваний органов пищеварения. М., 2001. 256 с.
 23. Минушкин О. Н. Какое место занимают современные антациды в лечении кислотозависимых заболеваний? // *Consilium Medicum.* 2002; 4 (2).
 24. Рысс Е. С., Звартай З. З. Фармакотерапия язвенной болезни. СПб; М., 1998. 253 с.
 25. Губергриц Н. Б., Христич Т. Н. Клиническая панкреатология. Донецк, 2000. 416 с.



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

- Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»
- Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор*

Стоимость пакета

1464 руб.

* Полный перечень ЗДЕСЬ

www.lvrach.ru/special/book

Чтобы подписаться по данной программе, пришлите заявку с названием выбранной книги на e-mail: esergeeva@osp.ru с пометкой «Подписной пакет для студентов и преподавателей».

Цена действительна до 31 мая 2014 г.

Реклама

Д. П. Крочук, А. Дж. Манч
перевод с английского под редакцией
Н. Г. Короткого

СИМПТОМЫ
И
СИНДРОМЫ
краткий словарь-справочник
Под редакцией профессора А. Н. Савельева

ДЕТСКАЯ
ДЕРМАТОЛОГИЯ

16+

Использовать или не использовать препараты гидроксиэтилкрахмала в современных программах инфузионной терапии?

Е. Ю. Халикова, кандидат медицинских наук

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

Ключевые слова: гидроксиэтилкрахмал, инфузионная терапия, плазмозамещение, объем циркулирующей крови, коллоиды, кристаллоиды, коллоидно-осмотическое давление, гиповолемия, плазменный клиренс, профиль безопасности, гемостаз, функция почек, факторы риска поражения почек.

Keywords: hydroxiethylstarch, infusional therapy, plasma volume replacement, circulation blood volume, colloids, crystalloids, colloidal-osmotic pressure, hypovolemia, plasma clearance, safety profile, hemostasis, function of kidneys, risk factors of kidneys lesion, sepsis.

Несмотря на значительный прогресс медицины критических состояний за последние десятилетия, вопросы тактики инфузионной терапии не могут считаться решенными окончательно.

Сегодняшний специалист интенсивной терапии располагает достаточно широким выбором препаратов для составления программ инфузионной терапии. Однако не секрет, что на сегодняшний день нет абсолютно четких рекомендаций по качеству и количеству переливаемых сред. Большинство рандомизированных исследований не делают выводов в пользу тех или иных препаратов для инфузионной терапии [1–9]. Попытки оптимизации инфузионной терапии приводят иногда к противоречивым выводам. Например, не так давно проведенные рандомизированные, мультицентровые исследования по инфузионной терапии при операциях в колопроктологии рекомендуют ограничительную тактику интраоперационной инфузионной терапии [4]. Зато при сепсисе доказана эффективность «агрессивной» инфузионной терапии [10]. Более того, большинство исследований доказывают отсутствие разницы в результатах различных тактик инфузионной терапии [1, 4, 7, 11–16].

Коммерческая борьба фармацевтических фирм дезориентирует врача, приводит к появлению целого ряда статей с акцентами, расставленными над второстепенными данными, а иногда (к счастью, редко) — заведомо фальсифицированными (Editors-in-Chief Statement Regarding Published Clinical Trials Conducted without IRB Approval by Joachim Boldt March 4, 2011) [17]. Проводимые рандомизированные исследования иногда противоречат друг другу, выбираются такие дизайны исследования, которые подтверждают или отвергают определенное мнение. Однако то, что происходит сегодня на рынке в отношении растворов гидроксиэтилкрахмала (ГЭК, HES), наверное, не имеет прецедентов по широте, массовости и отсутствию, в итоге, единого мнения. Тем не менее, практический врач ежедневно сталкивается с необходимостью

выбора инфузионных сред для составления программы инфузионной терапии.

Цель данной работы — сравнительный обзор применяемых растворов ГЭК, а также последних рандомизированных исследований по применению этих препаратов, что, как мы надеемся, позволит практическому врачу наиболее эффективно составить программу инфузионной терапии для конкретной ситуации.

Препараты, используемые для инфузионной терапии

В арсенале современной интенсивной терапии находятся две группы инфузионных сред: коллоиды и кристаллоиды, принципиальным отличием которых является наличие или отсутствие крупных молекул, которые не способны проникать через сосудистую стенку.

Кристаллоидные растворы представляют собой сбалансированные изотонические растворы электролитов. Они отличаются высоким содержанием катионов и прежде всего натрия. В последнее время на рынке появились кристаллоидные препараты, которые по своему составу приближаются к ионному составу плазмы крови. И большинство авторов-исследователей эффективности кристаллоидных препаратов приходят к выводу, что сегодняшний день инфузионной терапии кристаллоидами — сбалансированные электролитные растворы, несущие в себе анионы.

Коллоидные растворы содержат крупные молекулы, создающие коллоидно-осмотический (онкотический) эффект. Крупная молекула представлена или белками (альбумин, желатина), или же молекулами глюкозы, сцепленными до крупных конгломератов (декстраны, крахмалы).

Таким образом, коррекция объема циркулирующей крови (ОЦК) эффективнее при переливании коллоидных препаратов, а потеря интерстициальной жидкости — при переливании кристаллоидов [6, 18–21].

Характеристика гидроксиэтилкрахмалов

Первый продукт в семействе ГЭК — Hespan® (DuPont Pharma ceuticals, Wilmington, DE) — был синтезирован

Таблица 1

Характеристика растворов гидроксизилкрахмала и их свойства

Препарат	Концентрация, %	Растворитель	КОД	Молекулярный вес, кДа	Степень замещения	С2/С6-отношение	Суточная доза, мл/кг	Продолжительность волемиического эффекта, часы
ГЭК 670 0,75	6	Сбалансированный раствор		670	0,75	4,5:1	20	
ГЭК 600 0,7	6	Физ. раствор		600	0,7	5:1	20	
ГЭК 450 0,7 (Стабизол)	6	Физ. раствор	18	480	0,7	9:1	20	5–6
ГЭК 200 0,62	6	Физ. раствор		200	0,62	9:1	20	5–6
ГЭК 200 0,5 (Рефортан)	6	Физ. раствор	28	200	0,5	9:1	33	5–6
ГЭК 200 0,5 (Рефортан плюс)	10	Физ. раствор	65	200	0,5	9:1	20	5–6
ГЭК 200 0,5 (Гемохес)	6	Физ. раствор		200	0,5	6:1	33	3–4
ГЭК 130 0,42 (Венофундин)	6	Физ. раствор	36	130	0,42	6:1	50	3–4
ГЭК 130 0,42 (Тетраспан 6)	6	Сбалансированный раствор		130	0,42	6:1	50	3–4
ГЭК 130 0,42 (Тетраспан 10)	10	Сбалансированный раствор		130	0,42	6:1	33	3–4
ГЭК 130 0,4 (Волювен)	6	Физ. раствор	36	130	0,4	9:1	50	3–4
	10	Физ. раствор	65				33	
ГЭК 70 0,5	6	Сбалансированный раствор		70	0,5	3:1	20	1–2

Примечание. в скобках указаны препараты, представленные на российском рынке.

в США в 1970-х гг. С тех пор на рынок поступило три генерации ГЭК. Растворы ГЭК идентифицируются по трем показателям: концентрации, молекулярному весу, степени замещения. Кроме того, для фармакодинамических свойств является важным С2/С6 отношение замещения. Например, 6% ГЭК 200/0,5 (Рефортан). Первая цифра характеризует концентрацию (6%), вторая молекулярный вес (200) в килодальтонах (кДа) и третья (0,5) — степень замещения. Эти параметры непосредственно влияют на фармакокинетические свойства препаратов ГЭК [21–24] (табл. 1).

Концентрация

Концентрация в основном влияет на объемный эффект. 6% растворы ГЭК являются изоонкотическими по отношению к нормальной плазме, и это означает восполнение 1 объема потери ОЦК (кровопотери) 1 объемом 6% раствора ГЭК. 10% растворы являются гипертоническими с волемическим эффектом, превышающим инфузируемый объем (около 145%). Необходимо заметить, что даже внутри 6% растворов есть разброс в значениях онкотического давления. Так, ГЭК 200 0,5 (Рефортан) имеет физиологическую величину онкотического давления, тогда как 6% ГЭК 130 0,4 (Волювен), имеет онкотическое давление несколько выше физиологических значений (табл. 1).

Молекулярный вес

В целом все растворы ГЭК являются полидисперсными системами, включающими частицы с различной молекулярной массой. Определение молекулярного веса выража-

ется средней величиной веса представленных в растворе молекул.

Когда полидисперсный коллоидный раствор попадает в сосудистое русло, маленькие молекулы, с молекулярным весом меньше 70 кДа, не задерживаются почечным барьером и быстро экскретируются. Тогда как крупные молекулы остаются в сосудистом русле в течение определенного времени, необходимого для их расщепления. Различные растворы ГЭК имеют молекулярную массу от 670 кДа до 70 кДа (табл. 1).

Однако физикохимические свойства, метаболизм и экскреция в основном зависят от степени замещения.

Степень замещения

Различные растворы ГЭК имеют различное число гидроксизильных групп, присоединенных к глюкозному полимеру. Гидроксизильные группы улучшают растворимость крахмала в воде и препятствуют разрушению полимера амилазой.

Число 0,5 в формуле Рефортана означает, что к 5 из 10 субъединиц глюкозы в полимере присоединены гидроксизильные остатки. Крахмалы с такой степенью замещения называются пентакрахмалами. Крахмалы со степенью замещения 0,7 называются гетакрахмалами, 0,6 — гексакрахмалами, 0,4 — тетракрахмалами.

Незамещенные гидроксизильными остатками крахмалы легко расщепляются α -амилазой. Гидроксизилирование значительно замедляет скорость энзимного расщепления

Таблица 2

Плазменный клиренс растворов ГЭК после повторных инфузий здоровым добровольцам [25]

Тип ГЭК	Протокол инфузии	Общая доза, г	Плазменный клиренс ГЭК, мл/мин
450/0,7	30 г в день в течение 3 дней	90	< 1
200/0,62	30 г в день в течение 3 дней	150	0,983
200/0,5	50 г в день в течение 5 дней	250	4,86
130/0,4	50 г в день в течение 10 дней	500	22,8

и пролонгирует время нахождения молекулы в сосудистом русле.

C2/C6-отношение

Фармакокинетические свойства растворов ГЭК значительно зависят также от расположения присоединенных гидроксильных групп. Гидроксипроцессирование молекул глюкозы преимущественно происходит при атомах углерода C2 и C6.

Гидроксильные группы при C2-атоме ингибируют способность α -амилазы растворять полимерную молекулу более эффективно, чем гидроксильные группы, присоединенные к C6-атому. Таким образом, полимерные молекулы в растворах ГЭК с высоким C2/C6-отношением гораздо медленнее расщепляются. Например, если сравнить 6% ГЭК 200/0,5 (Рефортан), имеющего отношение C2/C6 9:1 с 6% ГЭК 200/0,5 (Гемохес), имеющего соотношение 6:1, то у первого 100% объемный эффект длится около 5–6 часов, а у второго 3–4. Это продемонстрировано в исследовании F.Jung [22], где два раствора ГЭК с одинаковым молекулярным весом и степенью замещения (6% ГЭК 200/0,5), но разным C2/C6-соотношением сравнивались у 6 добровольцев. В группе, получавшей продукт с более высоким C2/C6-соотношением, площадь под кривой плазменной концентрации была больше за счет более медленного расщепления α -амилазой. Продолжительность гемодилюции была также выше в этой группе.

Растворитель

Хотя большинство исследований сфокусировано на эффектах молекул ГЭК, необходимо отметить, что растворитель также может оказывать эффект на гемодинамику и функцию органов. В производстве препаратов ГЭК используются два вида растворов: 0,9% раствор NaCl и сбалансированные растворы, имитирующие состав человеческой плазмы. И хотя компоненты так называемых сбалансированных растворов разнятся, все они содержат натрий и хлориды (в меньшей степени, чем физиологический раствор), калий, кальций и метаболизирующиеся анионы, такие как ацетат, малат, лактат.

Фармакокинетические свойства

Переливаемые растворы ГЭК не могут проникнуть через сосудистую стенку за счет содержания крупной молекулы, восполняя, таким образом, объем циркулирующей крови и повышая коллоидно-осмотическое давление в сосудистом русле. По мере циркулирования молекула ГЭК постепенно разрушается α -амилазой, и обрывки молекул величиной ниже 70 тысяч кДа могут быть профильтрованы через почечный барьер и быть выведенными из организма. Часть молекул ГЭК, а также крупные обрывки расщепленной молекулы поглощаются клетками ретикулоэндотелиальной системы (как в сосудистом русле, так и в тканях).

Суммарные фармакокинетические свойства различных препаратов ГЭК представлены в табл. 2.

Публикуемые фармакокинетические данные для различных типов растворов демонстрируют, что чем более высок молекулярный вес и степень замещения, тем более медленно расщепляются молекулы ГЭК и тем ниже клиренс плазмы. Предположительно повторные инфузии препаратов ГЭК первой генерации (гетакрахмалы) могут привести к накоплению продуктов распада молекулы ГЭК в плазме.

В третьей генерации растворов ГЭК (тетраэтилкрахмалы) помимо снижения степени замещения снизился и молекулярный вес 130 кДа, что, по мнению ученых и исследователей, должно привести к уменьшению времени деградации молекулы и минимизации возможности накопления резидуальных продуктов в системе циркуляции и тканях.

Профиль безопасности

Исследования профиля безопасности растворов ГЭК разных генераций в основном касаются изменений коагуляции и нарушений функции почек. Необходимо подчеркнуть, что данные, полученные в ходе исследования одного продукта, не следует переносить на другой раствор ГЭК, т. к. клинические исследования имеют значительную разницу в полученных результатах. На сегодняшний день можно считать доказанным факт, что более крупные и медленно расщепляющиеся молекулы ГЭК увеличивают риск осложнений и побочных действий этой группы препаратов.

Влияние ГЭК на гемостаз

Большое количество исследований посвящено влиянию ГЭК на систему коагуляции и функцию тромбоцитов. На сегодняшний день общепризнано, что чем быстрее происходит деградация молекул раствора ГЭК, тем меньший эффект на коагуляцию этот раствор оказывает [9, 26].

Известно несколько механизмов влияния растворов ГЭК на систему гемостаза. Это влияние на плазменные факторы со снижением фактора Виллебранда (vWF) и концентрации фактора VIII, а также угнетение функции тромбоцитов.

Greib и соавт. провели ряд исследований, подтверждающих, что чем выше молярное замещение молекулы ГЭК, тем более выражено воздействие на плазменные факторы и функцию тромбоцитов [27, 28]. В исследовании у 30 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, которым ежедневно проводилась инфузия от 1 до 1,5 л 6% HES 200/0,62, 10% HES 200/0,5 или 6% HES 70/0,5. Число тромбоцитов снизилось во всех трех группах, но наиболее значительно в группе пациентов, получавших HES 200/0,62 [28].

Влияние ГЭК на функцию почек

Исследования, посвященные применению растворов ГЭК, предполагают наличие побочных негативных эффектов на функцию почек. Основным механизмом нарушения функции почек при использовании ГЭК считается повы-

шение онкотического давления в капиллярах почечных клубочков, что препятствует полноценной клубочковой фильтрации [29].

Дискуссия о возможном повреждающем действии на функцию почек была впервые поднята С. Legendre и соавт. в ретроспективном исследовании между частотой перфузии раствором ГЭК донорской почки и последующей частотой накопления ГЭК в тканях реципиента [30]. М. L. Cittanova и соавт. [16] позже нашли связь между использованием HES 200/0,62 для перфузии донорской почки и необходимостью последующего гемодиализа у реципиентов.

Позднее два исследования F. Schortgen и соавт. [31] и W. C. Winkelmayr и соавт. [32] снова высказали предположение о повреждающем действии ГЭК на функцию почек. F. Schortgen и соавт. [31] в ходе проспективного исследования установили, что острая почечная недостаточность у пациентов с тяжелым сепсисом была выше в группе пациентов, получающих 6% HES 200/0,62, по сравнению с группой пациентов, получающих желатин.

Позднее в рандомизированных исследованиях сравнивался HES 130/0,4 и 5% альбумин, и снова не было отмечено разницы почечной функции в двух группах [13]. В исследовании SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients), проведенном Y. Sakr и соавт. [33], изучавшем эффекты ГЭК на функцию почек, было проанализировано 3147 пациентов. Установлено, что применение ГЭК (1075 пациентов) не является фактором, увеличивающим риск нарушения функции почек. Ни использование ГЭК, ни доза препарата не ассоциируется с увеличением риска ренальной дисфункции даже у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком ($n = 822$).

Однако в проспективном рандомизированном исследовании у пациентов с тяжелым сепсисом (Efficacy of Volume substitution and Insulin therapy in Severe Sepsis [VISEP]) оценивалась инфузионная терапия: коллоиды (пентакрахмал 10% 200/0,5, NemoHes®; B Braun) против кристаллоидов, интенсивная инсулинотерапия против стандартной и вероятность развития органной дисфункции и летальность [15].

Авторы делают вывод, что использование пентакрахмалов ассоциируется с более высоким риском развития острой почечной недостаточности по сравнению с использованием модифицированного Рингера-лактата.

Наконец, сравнительное исследование у реанимированных пациентов, которым назначались различные инфузионные растворы (гипоонкотические коллоиды, гиперонкотические коллоиды, гиперонкотический альбумин и кристаллоиды) [8], делают вывод, что гиперонкотические коллоиды не следует назначать у пациентов с компроментированной почечной функцией.

Влияние ГЭК на микроциркуляцию

Гиповолемия инициирует каскад патофизиологических процессов, включающих активацию симпатoadrenalовой системы и ренин-ангиотензиновой системы, что может привести к неадекватной перфузии тканей и уменьшить доставку к ним кислорода. Множество исследований посвящено тому, что применение растворов ГЭК может улучшить органную перфузию, микроциркуляцию, оксигенацию тканей даже при системном воспалительном ответе и поврежденном эндотелии, что подтверждено в эксперименте на животных при введении эндотоксина [23, 34].

Влияние ГЭК на системное воспаление и активацию эндотелия

Общеизвестно, что все виды травм, тяжесть хирургического вмешательства, системный воспалительный ответ ассоциируются с наличием медиаторов воспаления в системном кровотоке. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 6 (ИЛ-6) и ИЛ-8, играют важную роль в регуляции острой воспалительной фазы. Их количество коррелирует с тяжестью хирургического вмешательства. Различные молекулы адгезии, такие как Е-селектин (ELAM-1 и ICAM-1), регулируют взаимодействие иммунных клеток друг с другом и эндотелием.

Ряд исследований выявил интересный факт о возможности влияния растворов ГЭК на уровень медиаторов воспаления.

Исследования, проведенные на животных, проливают свет на возможные механизмы воздействия ГЭК на воспалительный ответ. Используя культуру человеческих и мышинных эндотелиальных клеток, Н.-J. Dieterich и соавт. [10] обнаружили, что физиологические концентрации растворов ГЭК способны уменьшать адгезию нейтрофилов *in vitro*, а также капиллярную утечку и интестициальный отек легких у животных, получавших растворы ГЭК.

Исследования по применению препаратов ГЭК

Как следует из обзора исследований препаратов ГЭК, а также из инструкций по их применению, растворы ГЭК имеют свои показания и противопоказания (как и любое химическое вещество, применяемое в медицине).

Однако с марта 2013 г. в Европе проводится кампания если не по полному запрещению, то по резкому ограничению применения этих растворов.

Впрочем, для российского врача начало этой кампании приходится на 10 июля 2013, когда было опубликовано письмо федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения № 16 И-746/13 «О новых данных лекарственных препаратов ГЭК».

В нем сообщалось, что федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, сообщает следующее: 14.06.2013 Комитет по оценке рисков, связанных с безопасностью лекарственных средств, Европейского агентства по лекарственным средствам (PRAC EMA) завершил анализ данных клинических исследований применения инфузионных препаратов ГЭК у пациентов в критическом состоянии [15, 18, 27, 35–37].

Рассмотрение PRAC вопроса о профиле безопасности ГЭК было вызвано результатами проведенного Федеральным институтом по лекарственным средствам и медицинским изделиям ФРГ (BfArM) сравнительного анализа профиля безопасности ГЭК и кристаллоидов в марте 2013 г.

По заключению PRAC, в сравнении с кристаллоидами применение растворов ГЭК сопряжено с более высоким риском развития повреждения почек, требующего диализа, а также с риском увеличения летальности. В связи с этим Комитет принял решение рекомендовать Европейской Комиссии приостановить на территории Европейского Союза обращение данных лекарственных средств.

Ранее, 11.06.2013, Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США по результатам анализа новых данных по профилю безопасности ГЭК пришло к выводам о риске повышенной летальности

и повреждений почек, требующих трансплантации, у взрослых пациентов в критическом состоянии, включая больных с сепсисом и пациентов, находящихся в отделениях реанимации.

В связи с вышесказанным Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) ограничило сферу использования данных лекарственных средств. В частности, рекомендовано не использовать препараты ГЭК у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии, включая больных в реанимации и пациентов с сепсисом, не использовать данные растворы у пациентов с заболеваниями почек в анамнезе; прекратить использование препаратов при первых симптомах нарушений функции почек; контролировать функцию почек как минимум 90 дней после применения растворов ГЭК у всех пациентов, учитывая риски поражения почек в отдаленном периоде.

Одновременно с этим FDA рассмотрело метаанализ исследований, проводившихся у пациентов, которым выполнялись операции на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения. Управление пришло к выводу о необходимости включить в инструкцию препаратов ГЭК дополнительное предупреждение о риске кровотечений при их использовании. Кроме того, FDA рекомендовало прекращать использование растворов при первых признаках нарушений свертывания крови.

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения» (зарегистрирован Минюстом России 31.08.2010 № 18324) данная информация, а также результаты мониторинга безопасности лекарственных препаратов ГЭК в Российской Федерации, направлены в Министерство здравоохранения Российской Федерации для решения вопроса о порядке дальнейшего обращения указанных лекарственных средств.

Одновременно с этим Росздравнадзор доводит до сведения специалистов здравоохранения письмо российского представительства ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» по вопросу профиля безопасности лекарственных препаратов ГЭК, на основании результатов собственных испытаний и постмаркетингового наблюдения, которые не согласны с данной рекомендацией PRAC и будут оспаривать данную процедуру.

Таким образом, на сегодняшний день в России никто ничего не запретил, но до сведения информацию довели. Тогда как же быть с Европой и Америкой? Нашим больным хуже или лучше зарубежных? Попробуем разобраться.

Первым серьезным исследованием по побочным действиям ГЭК является исследование SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients 2001), проведенное Sakr и соавт., изучавшем эффекты ГЭК на функцию почек, в котором было проанализировано 3147 пациентов. Исследование проводилось в течение 30 дней после использования ГЭК. Установлено, что ни использование ГЭК, ни доза препарата не ассоциируется с увеличением риска ренальной дисфункции даже у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Исследование VISEP (Efficacy of Volume substitution and Insulin therapy in Severe SEpsis, 2008)

В исследовании оценивалась инфузионная терапия: коллоиды (пентакрахмал 10% 200/0,5, Hemohe[®]; B Braun) против кристаллоидов у больных с тяжелым сепсисом. Исследование проводилось в течение 90 дней после использования ГЭК. Исследовалась частота острой почечной недостаточности, время до стабилизации гемодинамики, частота терапии с вазопрессорами (в днях), кровоизлияний при терапии ГЭК, 90-дневная смертность. Согласно этому исследованию использование пентакрахмалов ассоциируется с более высоким риском развития острой почечной недостаточности и 90-дневной смертностью по сравнению с использованием Рингера-лактата.

Обращаю внимание, что оба этих исследования относились к больным с сепсисом, а с 2008 г. ГЭК не применяются при тяжелом сепсисе и септическом шоке (согласно Surviving Sepsis Campaign SSC).

Исследование 6S (Скандинавское исследование применения крахмала при тяжелом сепсисе/септическом шоке)

До момента публикации данных исследования CHEST это исследование было самым большим рандомизированным контролируемым исследованием (РКИ), сравнивающим ГЭК и кристаллоиды у пациентов ОИТ. В исследовании было рандомизировано 804 пациента с сепсисом, нуждающихся в реанимации, и сравнивались эффекты изотонического раствора ГЭК 130/0,42 (Тетраспан[®]) со сбалансированным кристаллоидным раствором. Комбинированной первичной конечной точкой была смертность и терминальная стадия почечной недостаточности на 90-й день. Результаты показали, что через 90 дней смертность и необходимость в заместительной почечной терапии была выше у пациентов, получавших ГЭК.

Исследование CRYSTMAS (КРИСТАллоиды и заболеваемость, связанная с тяжелым сепсисом)

Исследование CRYSTMAS было проведено на 196 пациентах с сепсисом и сравнивало эффекты Волювена с 0,9% физиологическим раствором. Первичная конечная точка (объем плазмозамещающего раствора, необходимый для достижения гемодинамической стабильности) была достигнута при небольшой разнице средних показателей, равная 331 мл ($p = 0,0185$). Но и в данном исследовании отмечался более высокий уровень смертности к 90-му дню в группе Волювена (40,4% по сравнению с 33,7%, $p = 0,33$), а также более высокая частота развития острой почечной недостаточности в группе Волювена (24,5% по сравнению с 20,0%, $p = 0,45$).

В связи с меньшим количеством пациентов, а значит, меньшей мощностью исследования, по сравнению с исследованиями 6S или CHEST, эта разница не достигла статистической значимости. Однако результаты исследования CRYSTMAS (по Волювену) эквивалентны таковым, полученным в исследовании 6S (по Тетраспану).

Заметим, что и здесь оба исследования относятся к больным с сепсисом.

Исследование CHEST (сравнение кристаллоидного раствора с гидроксизилкрахмалом)

Проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование CHEST включало 7000 пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ). В исследовании участвовали 32 стационара Австралии и Новой Зеландии в период с декабря 2009 г. по январь 2012 г. Целью исследования являлась оценка влияния инфузионной терапии с применением препарата Волювен (6% ГЭК 130/0,4 в физиологическом

растворе) по сравнению с физиологическим раствором (0,9% раствор хлорида натрия) на смертность, нарушение функции почек и необходимость в заместительной почечной терапии у пациентов ОИТ в течение 90 дней после рандомизации.

Авторы исследования CHEST сделали вывод, что «наше исследование не дает доказательств того, что реанимация с применением 6% ГЭК (130/0,4) в ОИТ имеет какие-либо преимущества для пациента по сравнению с физиологическим раствором», и кроме того, что «выбор инфузионного раствора для пациента в критическом состоянии требует тщательной оценки его безопасности, его потенциального влияния на ориентированные на пациента результаты и его стоимость».

Тем не менее, в отношении научных результатов авторы делают вывод о том, что исследование CHEST следует рассматривать как скорее негативное, чем позитивное, в отношении применения ГЭК у пациентов ОИТ. Хотя исследование не выявило существенных различий в смертности, отмечалась тенденция к увеличению относительного риска смерти в 5 разных группах пациентов, получавших ГЭК, но не физиологический раствор. Действительно, только один из результатов был положительным для ГЭК по сравнению с физиологическим раствором: у пациентов, получавших ГЭК вместо физиологического раствора, сердечно-сосудистая недостаточность наблюдалась значительно реже (36,5% по сравнению с 39,9%, $p = 0,03$).

Это исследование достойно того, чтобы его прокомментировать.

- А) Включенная популяция пациентов была очень гетерогенной (от менее тяжелых пациентов, которые поступили в ОИТ с целью более тщательного наблюдения в послеоперационном периоде, до тяжелых пациентов с сепсисом). Таким образом, фактическая потребность в растворах сильно отличалась, что привело к небольшим значениям среднего объема раствора и большим показателям стандартного отклонения, что говорит о том, что некоторые пациенты получили очень мало растворов по сравнению с другими, получившими большее количество растворов (группа препарата Волювен: 526 ± 425 мл по сравнению с группой физиологического раствора: 616 ± 488 мл).
- Б) Время до включения в исследование в среднем составляло 10,9 часа (группа ГЭК) и 11,4 часа (группа физиологического раствора). При таком промежутке времени, весьма вероятно, что ко времени включения пациенты уже были стабилизированы гемодинамически.
- В) И самое интересное, подход к оценке эффективности инфузионной терапии был «прагматическим». Т.е. триггеры инфузионной терапии были достаточно строгими, а основанными на субъективных суждениях лечащих врачей. В противоположность этому, при использовании надлежащей и строго определенной инфузионной терапии растворы титруют в соответствии с заранее определенными гемодинамическими целями таким образом, что пациент стабилизируется, не подвергаясь гиперволемии. Тот факт, что группа физиологического раствора получила лишь в 1,17 раза больше растворов, чем группа Волювена, не обязательно свидетельствует о том, что Волювен и физиологический раствор имеют одинаковую эффективность в отношении достижения стабилизации гемодинамики, а скорее о том, что выбранный «прагматический»



БЕМИПАРИН
ЦИБОР®

**Современный выбор
для профилактики*
венозной тромбоземболии**

- **Оптимальный фармакологический профиль****
- **Выраженный антитромботический эффект. Минимальный риск развития кровотечений****
- **Удобство применения в клинической практике***

Реклама

Цибор® 3500
Раствор для инфузий 3500 мг/100 мл

Цибор® 2500
Раствор для инфузий 2500 мг/100 мл

Цибор® 3500
Раствор для инфузий 3500 мг/100 мл

Цибор® 2500
Раствор для инфузий 2500 мг/100 мл

** Planes A; Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

* Краткая инструкция по применению препарата Цибор®: Показания к применению: профилактика тромбоземболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоземболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоземболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преобладающими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. Разрешен к применению с 18 лет. Способ применения и дозы: Противопоказания: повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней; подтвержденная тромбоземболия или подозрение на тромбоземболию, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) в рамках индуцированной гепарином тромбоземболии; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная язвенная болезнь, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия); детский возраст. С осторожностью: печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания рожистой оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции. Побочное действие: Частота побочных эффектов при назначении бемипарина-натрия соответствует таковой, сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемыми побочными эффектами является гематома и/или экхимоз в месте инъекции. Более подробная информация содержится в инструкции по применению. Условия хранения. При температуре не выше 30°C. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на заседании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 25.06.2011). Приложение к журналу «Травматология и ортопедия России» №1, 2012. Подробная информация содержится в инструкциях по применению от 07.06.2012. ООО «Берлин-Хем/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10, БЦ «Башня на Набережной» Блок Б. Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru> Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Zibor.mod.утвержден в печать 21.11.2013

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

подход, по-видимому, недостаточно точен для проведения инфузионной терапии.

Г) Прагматический подход привел новозеландских и австралийских исследователей к тому, что больной с ЧСС = 84 уд./мин, ЦВД = 8 мм рт. ст., средним АД = 74 мм рт. ст. и уровнем лактата в крови 2,0 ммоль/л считался подходящим для проведения дополнительной инфузии. Равно как и больной с уровнем креатинина в крови 190 мкмоль/л без ацидоза и гиперкалиемии, с суточным диурезом 2 литра считался подходящим для гемофильтрации. Решение о начале заместительной почечной терапии (ЗПТ) было оставлено на усмотрение ответственного врача. Никакого специального протокола, дающего основания для начала ЗПТ, не было указано. Поэтому на низкую разницу между группами по показателю ЗПТ (т. е. 1,2%) могли оказать влияние различные критерии начала ЗПТ.

Как бы то ни было, результаты исследования CHEST согласуются с результатами исследования 6S, хотя в исследовании CHEST использовались гораздо меньшие дозы ГЭК, что привело к менее серьезным побочным эффектам у меньшего количества пациентов.

Три последних исследования и послужили законодательной базой для развертывания компании по запрету растворов ГЭК.

25 октября 2013 г. Координационная группа (CMDh) одобрила большинством голосов рекомендации Комитета Европейского медицинского агентства (PRAC), которое пришла к выводу, что растворы ГЭК не должны далее использоваться для лечения пациентов с сепсисом (бактериальная инфекция в крови), ожогами и у критических пациентов из-за повышенного риска травмы почек и смертности.

CMDh также согласился с рекомендациями PRAC, что растворы ГЭК могут по-прежнему использоваться у пациентов для лечения гиповолемий, вызванных острой кровопотерей, где лечение только кристаллоидами не может быть эффективным. В целях минимизации потенциальных рисков у этих больных ГЭК не должна использоваться в течение более 24 часов, а функцию почек пациентов следует контролировать после введения ГЭК.

В отношении больных в плановой хирургии и у травматологических больных никаких рекомендаций принято не было, решили, что должны проводиться дальнейшие исследования по использованию препаратов ГЭК.

Положение CMDh было принято большинством голосов, оно теперь будет отправлено на рассмотрение Европейской комиссии, которая примет окончательное юридически обязательное решение, которое будет действовать на всей территории Европейского Союза (ЕС).

Однако существуют исследования, которые не подтверждают наличие таких серьезных побочных эффектов у ГЭК.

Исследования, показавшие пользу ГЭК

Следующие исследования (BaSES, CRYSTAL) недавно были представлены на конгрессах.

Исследование BaSES

Проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование BaSES включало 241 пациента с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком в период с января 2006 г. по август 2011 г. Целью исследования являлась оценка влияния инфузионной терапии с применением ГЭК (МВт 130, замещения 0,4) в течение первых пяти дней лечения интенсивной терапии по сравнению с раствором Рингера на смертность, нарушение функции почек и необ-

ходимость в заместительной почечной терапии и длительность пребывания в стационаре.

- 124 пациента в группе кристаллоида, получавших физиологический раствор.
- 117 пациентов в группе коллоида, получавших сменяющие друг друга объемы 6% ГЭК 130/0,4 и раствора Рингера-лактата в максимальной суточной дозе ГЭК до 50 мл/кг массы тела на протяжении максимум 5 дней.
- Отсутствуют значимые различия в частоте острой почечной недостаточности ($p = 0,58$).
- Отсутствует значимая разница в уровне госпитальной смертности ($p = 0,49$).
- Отсутствует значимая разница в продолжительности пребывания в ОИТ ($p = 0,49$).
- Есть значимая разница ($p = 0,005$) в длительности пребывания в стационаре в пользу ГЭК (20,0 дней в группе ГЭК по сравнению с 28,5 дня в группе физиологического раствора)

Исследование CRYSTAL

Проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование CRYSTAL, проведенное во Франции, включало 2857 пациентов с сепсисом и травмой в период с декабря 2002 г. по август 2012 г. Целью исследования являлась оценка влияния инфузионной терапии с применением коллоидов или кристаллоидов на госпитальную летальность. В исследовании допускался любой тип кристаллоидов (контрольная группа) по сравнению с любым типом коллоидов (в том числе альбумина).

Закключение:

- Более 50% включенных пациентов в каждой группе были с сепсисом.
- Значимо более низкий показатель смертности к 90-му дню в группе коллоидов (30,7% по сравнению с 34,2% в пользу коллоидов).

Общее заключение

Ситуацию с применением ГЭК в ОИТ можно обобщить следующим образом:

1. Целью любой плазмозамещающей терапии является гемодинамическая стабилизация пациента с целью поддержания кровоснабжения всех жизненно важных органов. Необходимо иметь в виду, что перегрузка объемом, превышающим гемодинамическую стабилизацию, может нанести вред. В этой связи передозировка кристаллоидов может повышать риск возможного вредного воздействия препаратов ГЭК.
2. Однако необходимо помнить и о таком факте, как разная волеическая эффективность растворов крахмала при различных состояниях. Например, при компенсации кровопотери до 80% перелитого ГЭК остается в циркуляции (как и альбумин). В то же время при нормоволемии эта цифра снижается до 40% и для ГЭКа, и для альбумина. Таким образом, при компенсации низкого ОЦК эффективность крахмалов не вызывает никаких сомнений, тогда как при их переливании на фоне относительной нормоволемии эффективность ГЭК падает и большее количество препарата выводится в интерстиций.
3. В трех исследованиях сообщалось о худшем исходе (в отношении смертности) в группе пациентов, получавших ГЭК, т.е. VISEP, 6S и CRYSTMAS. В исследовании CHEST была включена очень гетерогенная популяция пациентов ОИТ с меньшей тяжестью забо-

левания по сравнению с исследованиями VISEP, 6S и CRYSTMAS. Более того, включение во все исследование проводилось довольно поздно и, вероятно, в то время, когда пациент уже был стабилизирован гемодинамически (например, при исходном показателе ЦВД от 8 до 12 мм рт. ст.).

4. В двух крупномасштабных исследованиях сообщалось об ограниченных выгодах, связанных с применением коллоидов, т.е. альбумина (ALBIOS) и ГЭК (CHEST).
5. В двух исследованиях сообщалось о лучших исходах, связанных с применением ГЭК и коллоидов (BaSES, CRYSTAL).
6. Применение ГЭК у критически больных пациентов, пациентов с сепсисом и ожогами в настоящее время не рекомендуется двумя важнейшими конгрессами и координационной группой (CMDh) Европейского Союза (EC).
7. ГЭК может продолжаться использоваться для лечения гиповолемии, вызванной острой кровопотерей, когда переливание одних кристаллоидов неэффективно или небезопасно для больного.
8. В настоящее время не существует надежных данных по критериям долгосрочного профиля безопасности при применении ГЭК у пациентов, перенесших хирургические процедуры, и у пациентов с травмой. Ожидаемая польза лечения должна быть тщательно взвешена против неопределенности в отношении профиля долгосрочной безопасности.
10. ГЭК должны использоваться в течение кратчайшего периода времени. Лечение, сопровождаемое непрерывным мониторингом гемодинамики, следует прекращать, как только соответствующие гемодинамические параметры будут достигнуты.
11. ГЭК в настоящее время противопоказаны пациентам с почечной недостаточностью. Использование ГЭК должно быть прекращено при первых признаках почечной травмы.
12. ГЭК противопоказаны при тяжелой коагулопатии. Использование растворов ГЭК должно быть прекращено при первых признаках коагулопатии. Параметры свертывания крови должны находиться под тщательным контролем в случае повторного введения.

Заклучение по плазмозамещающей терапии

Препараты ГЭК являются лекарственными препаратами. Следует подчеркнуть, что, как и для всех препаратов, для ГЭК тоже необходима строгая оценка показаний при назначении, включая оценку соотношения риска и пользы, а также контроль проводимой терапии. Это означает, что ГЭК не должны использоваться как обычные инфузионные растворы, такие как кристаллоиды, а только для обеспечения адекватной гемодинамической стабильности в случае гиповолемии. Тяжелые пациенты с сердечной недостаточностью, тяжелой черепно-мозговой травмой, для которых перегрузка жидкостью чревата летальными осложнениями, нуждаются в назначении коллоидных растворов.

Таким образом, будущее за исследованиями, которые будут включать пациентов на более ранней стадии, когда гиповолемия все еще требует восполнения ОЦК, при условии, что проведена тщательная оценка соотношения пользы и риска, особенно для пациентов с сепсисом и септическим шоком, а также для пациентов с нарушением функции почек или с наличием соответствующих факторов риска. Необходимо тщательно рассматривать показание для переливания рас-

Рефортан® ГЭК 6% * Рефортан® ГЭК 10% *



Профилактика и лечение гиповолемии

* Краткая инструкция по применению: Показания к применению: Профилактика и лечение гиповолемии и шока при операциях, острых кровопотерях, травмах, инфекционных заболеваниях и ожогах; терапевтическая гемодилюция. Разрешен к применению с рождения. Противопоказания: Повышенная чувствительность к крахмалу или другим компонентам препарата; гипергидратация; гиповолемия; гипокальциемия; гипернатриемия; гиперхлоремия; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; почечная недостаточность с олигурией или азотемией (креатинин > 2 мг/дл или, соответственно, 177 мкмоль/л); кардиогенный отек легких; внутрисердечные кровотечения; выраженные нарушения свертываемости крови; гемодиализ; дегидратация. С осторожностью: компенсированная хроническая сердечная, печеночная и почечная недостаточность; геморрагические диатезы; внутрисердечная гипертензия. Способ применения и дозы: Рефортан® ГЭК 6%: Рефортан® ГЭК 6 % назначают в виде внутривенных инфузий. При отсутствии других предписаний препарат вводят внутривенно капельно в соответствии с потребностью замещения объема циркулирующей плазмы. Учитывая возможные анафилактические реакции, первые 10-20 мл препарата Рефортан® ГЭК 6 % следует вводить медленно, при тщательном наблюдении за состоянием пациента. Следует учитывать риск перегрузки системы кровообращения при слишком быстром введении или слишком высокой дозе препарата. Суточная доза и скорость внутривенного введения рассчитываются в зависимости от кровопотери, концентрации гемоглобина и показателя гематокрита. У молодых пациентов без риска возникновения сердечно-сосудистых или легочных осложнений пределом применения коллоидного объема замещающего препарата считается гематокрит менее 30%. Средняя суточная доза: взрослые и дети старше 12 лет 33 мл/кг; дети 6-12 лет 15-20 мл/кг; дети 3-6 лет 15-20 мл/кг; новорожденные и дети до 3 лет 10-15 мл/кг. Максимальная суточная доза - 33 мл/кг. Максимальная скорость инфузии зависит от исходных показателей гемодинамики и составляет примерно 26 мл/кг в час. Максимальная суточная доза составляет 33 мл/кг/сут (2 г ГЭК/кг/сут). Проведение гемодилюции можно осуществлять в условиях ишемии (с кровопусканием) или гиперволемии (без кровопускания). Суточная доза и скорость внутривенного введения: низкая доза - однократно 250 мл/сут в течение 0,5-2 ч; средняя доза - однократно 500 мл/сут в течение 4-6 ч; высокая доза - дважды по 500 мл/сут в течение 8-24 ч. Продолжительность курса лечения зависит от области показаний и ОЦК. Побочное действие. Вследствие эффекта гемодилюции инфузии препарата Рефортан® ГЭК 6% приводят в зависимости от дозы, к снижению гематокрита и концентрации белков плазмы крови. Также вследствие этого эффекта возможно преобладающее увеличение времени свертывания крови и времени кровотечения, однако при этом нет воздействия на функцию тромбоцитов и клинически значимого кровотечения не наступает. Форма выпуска: Рефортан® ГЭК 6%: 250 и 500 мл 6% раствора ГЭК 200/0,5 для инфузий в стеклянных флаконах. Рефортан® ГЭК 6%: 500 мл 6% раствора ГЭК 200/0,5 для инфузий в пластиковых флаконах. По 10 флаконов в картонную коробку с инструкцией по применению (для стационаров). Условия хранения: При температуре не выше 25°C в стеклянных флаконах. При температуре не выше 30°C в полиэтиленовых флаконах. Не замораживать! Срок годности: 5 лет в оригинальной упаковке. Подробная информация содержится в инструкции по применению от 10.11.10.

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини" 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10.
БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>
Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.
Рефортан® подтвержден в печать 21.11.2013



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

твора, кроме того, требуется мониторинг гемодинамики для контроля за объемом инфузии. Результаты исследования CHEST подтвердили, что это является неперенным условием применения ГЭК у пациентов ОИТ. ■

Литература

1. Свиридов С. В., Николаев Д. В., Гафоров Д. А. Дегидратация и методы контроля за проводимой инфузионной терапией // *Consilium medical*. 2008, 1.
2. Bapat P. P., Raine G. J. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions. Use of dextran-70 for fluid resuscitation has been dying out [letter] // *Br Med J*. 1998; 317: 278.
3. Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006; 20: 265–283.
4. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials // *Br Med J*. 1998; 317: 235–240.
5. Dellinger R. P., Levy M. M., Carlet J. M., Bion J., Parker M. M., Jaeschke R., Reinhart K., Angus D., Brun-Buisson C., Beale R., Calandra T., Dhainaut J., Gerlach H., Harvey M., Marini J., Marshall J., Ranieri M., Ramsay G., Sevransky J., Thompson B., Townsends S., Vender J., Zimmerman J., Vincent J. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // *Crit Care Med*. 2008; 36: 296–327.
6. Gan T. J., Soppitt A., Maroof M., el-Moalem H., Robertson K. M., Moretti E., Dwane D., Glass P. S. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery // *Anesthesiology*. 2002; 97: 820–826.
7. Hankeln K., Beez M. Haemodynamic and oxygen transport correlates of various volume substitutes in critically ill in-patients with various aetiologies of haemodynamic instability // *Int J Intensive Care*. 1998; 5: 8–14.
8. Schortgen F., Girou E., Deye N., Brochard L. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock // *Intensive Care Med*. 2008; 34: 2157–2168.
9. Zhang J., Qiao H., He Z., Wang Y., Che X., Liang W. Intraoperative fluid management in open gastrointestinal surgery: goal-directed versus restrictive // *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67: 1149–1155.
10. Dieterich H.-J., Weissmueller T., Rosenberger P., Eltzschig H. K. Effect of hydroxyethyl starch on vascular leak syndrome and neutrophil accumulation during hypoxia // *Crit Care Med*. 2006; 34: 1775–1782.
11. Bartels C., Hadzik B., Abel M., Roth B. Renal failure associated with unrecognized hyperoncotic states after pediatric heart surgery // *Intensive Care Med*. 1996; 22: 492–494.
12. Boldt J., Brosch C., Roehm K., Papsdorf M., Mengistu A. Comparison of the effects of gelatin and a modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients // *Br J Anaesth*. 2008; 100: 457–464.
13. Boldt J., Brosch C., Roehm K., Lehmann A., Mengistu A., Suttner S. Is albumin administration in hypoalbuminemic elderly cardiac surgery patients of benefit with regard to inflammation, endothelial activation, and long-term kidney function? // *Anesth Analg*. 2008; 107: 1496–1503.
14. Boldt J., Scho Elhorn T., Mayer J., Piper S., Suttner S. The value of an albumin-based intravascular volume replacement strategy in elderly patients undergoing major abdominal surgery // *Anesth Analg*. 2006; 103: 191–199.
15. Brunkhorst F. M., Engel C., Bloos F., Meier-Hellmann A., Ragaller M., Weiler N., Moerer O., Gruendling M., Oppert M., Grond S., Olthoff D., Jaschinski U., John S., Rossaint R., Welte T., Schaefer M., Kern P., Kuhnt E., Kiehnthopf M., Hartog C., Natanson C., Loeffler M., Reinhart K. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis // *New Eng J Med*. 2008; 358: 125–139.
16. Citanova M. L., Leblanc I., Legendre C., Mouquet C., Riou B., Coriat P. Effect of hydroxyethyl starch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-recipients // *Lancet*. 1996; 348: 1620–1622.
17. Editors-in-Chief Statement Regarding Published Clinical Trials Conducted without IRB Approval by Joachim Boldt March 4, 2011.
18. Guidet B., Martinet O., Boulain T. et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0. 4 versus 0. 9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study // *Critical*. 2012; 16: R94.
19. Makin A., Plenderleith L. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions. One conclusion could be that hypertonic saline is better than colloids in trauma [letter] // *Br Med J*. 1998; 317: 277–278.
20. McAnulty G. R., Grounds R. M. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions. Eight studies should have been excluded [letter] // *Br Med J*. 1998; 317: 278–279.
21. Westphal, Martin M. D., James, Michael F. M. M. D., Kozek-Langenecker, Sibylle M. D., Stocker, Reto M. D., Guidet, Bertrand M. D., Van Aken, Hugo M. D. FRCA, FANZCA, Section Editor (s): Warner, Mark A. M. D., Editor Hydroxyethyl Starches: Different Products — Different Effects-Anesthesiology: July 2009, Vol. 111, Issue 1, p. 187–202.
22. Jung F., Koscielny J., Mrowietz C., Förster H., Schimetta W., Kiesewetter H., Wenzel E. The effect of molecular structure of hydroxyethyl starch on the elimination kinetics and fluidity of blood in human volunteers // *Arzneimittelforschung*. 1993; 43: 99–105.
23. Kuze S., Ito Y., Miyahara T. Expiration of radioactive carbon dioxide by rats after administration of isotopic lactate and acetate // *Acta Medica Biologica*. 1986; 34: 93–102.
24. Svensen C., Hahn R. G. Volume kinetics of ringer solution. dextran 70 and hypertonic saline in male volunteers // *Anesthesiology*. 1997; 87: 204–212.
25. Treib J., Haass A., Pindur G., Seyfert U., Treib W., Grauer M., Jung F., Wenzel E., Schimrigk K. HES 200/0. 5 is not HES 200/0. 5. Influence of the C2/C6 hydroxyethylation ratio of hydroxyethyl starch (HES) on hemorheology, coagulation and elimination kinetics // *Thromb Haemost*. 1995; 74: 1452–1456.
26. MacIntyre E., Mackie I. J., Ho D., Tinker J., Bullen C., Machin S. J. The haemo- static effects of hydroxyethyl starch (HES) used as a volume expander // *Intensive Care Med*. 1985; 11: 300–303.
27. Perner A., Haase N., Guttormsen A. B. et al. Hydroxyethyl Starch 130/0. 4 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis // *N Engl J Med*. 2012; 367 (2): 124–134. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012; 367 (5): 481.
28. Treib J., Haass A., Pindur G., Treib W., Wenzel E., Schimrigk K. Influence of intravascular molecular weight of hydroxyethyl starch on platelets // *Eur J Haematol*. 1996; 56: 168–172.
29. Jacob L., Heming N., Guidet B. Hydroxyethyl starch and renal dysfunction // *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2007. 9 (3). P. 182–188.
30. Legendre C., Thervet E., Page B., Percheron A., Noel L., Kreis H. Hydroxy-ethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation // *Lancet*. 1993; 342: 238–239.
31. Schortgen F., Lacherade J. C., Bruneel F., Cattaneo I., Hemery F., Lemaire F., Brochard L. Effects of hydroxyethyl starch and gelatine on renal function in severe sepsis: A multicentre randomised study // *Lancet*. 2001; 357: 911–916.
32. Winkelmayer W. C., Glynn R. J., Levin R., Avorn J. Hydroxyethyl starch and change in renal function in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *Kidney Int*. 2003; 64: 1046–1049.
33. Sakr Y., Payen D., Reinhart K., Sipmann F., Zavala E., Bewley J., Marx G., Vincent J. Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients // *Br J Anaesth*. 2007; 98: 216–224.
34. Yuruk K., Almac E., Ince C. Hydroxyethyl starch solutions and their effect on the microcirculation and tissue oxygenation // *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2007. 9 (3). P. 164–172.
35. Wyncoll D. L. A., Beale R. J., McLuckie A. Conditions and patient groups were too heterogeneous to allow meaningful comparisons [letter] // *Br Med J*. 1998; 317: 278–279.
36. Myburgh J. A., Finfer S., Bellomo R. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care // *N Engl J Med*. 2012; 367 (20): 1901–1911.
37. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock // *N Engl J Med*. 2001; 345: 1368–1377.

Эндотелий микрососудов и возможности медикаментозной коррекции нарушений его функции

А. А. Федорович, кандидат медицинских наук

ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: сосудистый эндотелий, микрососудистое русло, капиллярный кровоток, неинвазивные методы исследования, дисфункция эндотелия, коррекция.

Keywords: vascular endothelium, microvascular race, capillary blood flow, noninvasive examination methods, endothelium dysfunction, correction.

Эндотелиальные клетки являются единственным видом клеток организма, которые контактируют непосредственно с кровью. Суммарная масса эндотелиоцитов взрослого человека среднего веса достигает 1,5–1,8 кг, что сопоставимо с массой печени [1]. Площадь всех эндотелиальных клеток равна площади футбольного поля. Однако сосудистый эндотелий — это не просто полупроницаемый барьер между кровью и тканями, а самый большой и активный эндокринный орган, диффузно рассеянный по всем тканям. Сбалансированное выделение эндотелием различных регуляторных веществ (дилататорных и констрикторных, агрегантных и дезагрегантных, тромботических и антикоагулянтных, ангиогенных и др.) и определяет целостную работу системы кровообращения.

При воздействии различных повреждающих факторов (химической или биологической природы, механических, обменных или иммунокомплексных) нарушается функция эндотелия, что проявляется в уменьшении высвобождения эндотелием вазодилатирующих факторов (оксида азота (NO), простацилина, гиперполяризующего эндотелиального фактора) и усилении их деградации на фоне увеличения синтеза констрикторных факторов (эндотелинов, тромбоспандина A2 и др.). Таким образом, дисфункция эндотелия — это неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ.

«Стратегическое» положение эндотелиальных клеток обуславливает тот факт, что они первыми вовлекаются в различные патологические процессы. Дисфункция эндотелия отмечается при самых различных патологических состояниях — при заболеваниях органов сердечно-сосудистой системы [2–4], органов дыхательной системы [5–7], заболеваниях почек [8], обменных и гормональных нарушениях [9–11], венозной патологии нижних конечностей [12, 13], заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта [14], ревматологических [15] и онкологических заболеваниях [16], в акушерской [17] и стоматологической практике [18], при полиорганной недостаточности [19] и многих других заболеваниях.

Однако нельзя не учитывать и такого фактора, что из 100 млрд сосудов человеческого организма более 98% относятся к сосудам микроциркуляторного русла (МЦР), на уровне которых происходят все обменные процессы, обеспечивающие поддержание тканевого гомеостаза. Капилляры и посткапиллярные вены вообще состоят из одного слоя эндотелиальных клеток, что и является структурной основой для обменных процессов. В последние два десятилетия, благодаря применению амплитудно-частотного вейвлет-анализа (англ. wavelet — всплеск) колебаний кровотока при лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), появилась техническая возможность оценивать функциональное состояние эндотелия на уровне сосудов МЦР. Среди механизмов модуляции кровотока в микрососудах выделяют эндотелиальный, нейрогенный, миогенный, респиратор-

ный и кардиальный, которые в полосе частот от 0,0095 до 3 Гц формируют 5 не перекрывающихся частотных диапазонов [20]. Самый низкочастотный диапазон (0,0095–0,021 Гц) связывают с функциональной активностью микрососудистого эндотелия. Впервые на наличие устойчивых колебаний кровотока с частотой $\approx 0,01$ Гц обратил внимание А. Stefanovska [21]. В 1998 г. D. G. Buerk и С. E. Riva связали данный частотный диапазон с периодически изменяющейся концентрацией оксида азота [22], что в дальнейшем нашло свое подтверждение в целом ряде работ с ионофорезом ацетилхолина [23–27].

Однако эндотелий на уровне микрососудистого русла выполняет не только вазомоторную, но и метаболическую функцию. Было сделано предположение, что функциональная активность эндотелия в частотном диапазоне около 0,01 Гц должна проявляться и при активации обменных процессов. Для проверки данной гипотезы был выбран препарат, обладающий доказанной и выраженной метаболической активностью, — Актотегин [28–31].

Материалы и методы

В исследовании были включены 28 здоровых некурящих мужчин 18–29 лет ($21,6 \pm 2,6$ года), которые за сутки до исследования не принимали алкоголь- и кофеинсодержащих напитков. Все испытуемые были проинформированы о целях и методах исследования и дали свое письменное согласие.

Оценка микроциркуляторных процессов в коже проводилась с использованием неинвазивных методов исследования — компьютерной капилляро-

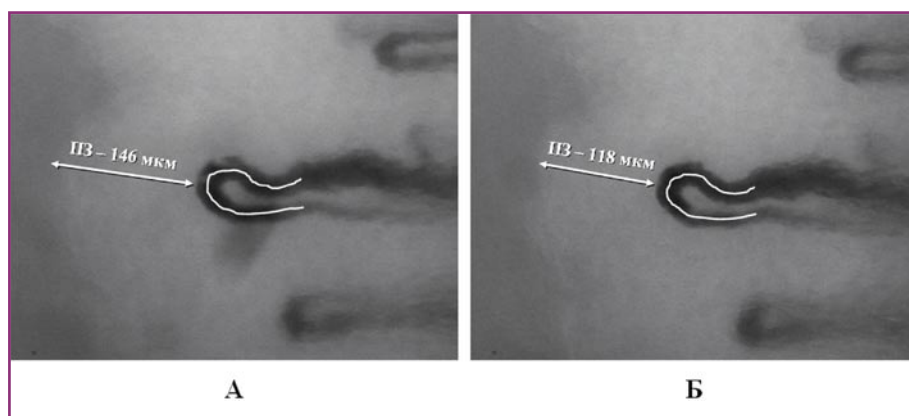


Рис. 1. Капилляроскопия (А — исходно, Б — через два часа после окончания инфузии Актовегина; ПЗ — размер перикапиллярной зоны, белая линия — область расчета скорости капиллярного кровотока)

скопии (КС) и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Исследование исходных параметров микроциркуляции выполняли в 9.00–10.30, после чего проводили инфузию 250,0 мл 10% раствора Актовегина со скоростью 2,5 мл/мин в левую кубитальную вену (10.30–12.30). Через 2 часа после окончания инфузии проводили повторное исследование микроциркуляции (14.30–16.00).

Параметры капиллярного кровотока оценивали в области ногтевого ложа 4-го пальца правой кисти компьютерным капилляроскопом «Капилляроскан-1» (ЗАО «Новые энергетические технологии», Россия). КС выполняли в положении сидя после 15-минутного периода адаптации при

постоянной температуре в помещении $23 \pm 1^\circ\text{C}$. За 5 минут до начала исследования производили измерение температуры кожных покровов инфракрасным термометром «Beurer» (Германия) в области ногтевого ложа. Руку испытуемого располагали в специальном мягком фиксирующем устройстве на уровне сердца. Оценку размера перикапиллярной зоны (ПЗ) — линейный размер от наиболее близкой точки переходного отдела капилляра до максимально удаленной точки кожного сосочка (рис. 1) производили у всех испытуемых по 5–6 капиллярам ($\approx 5,8$ капилляра на испытуемого) при увеличении $\times 380$ (поле зрения 500×400 мкм). Запись видеофрагментов капиллярного кровотока проводи-

ли на протяжении 10 секунд для каждого капилляра со скоростью 100 кадров в секунду. Благодаря применению программы анализа пространственно-временных диаграмм, расчет скорости капиллярного кровотока (СКК) производили в 3–4 капиллярах ($\approx 3,6$ капилляра на испытуемого) на протяжении 3–5 секунд в автоматическом режиме по средней линии в области переходного и прилегающих к нему артериального и венозного отделов капилляра. Динамику СКК и ПЗ оценивали в одних и тех же капиллярах. Для анализа полученных результатов брали усредненные значения ПЗ и СКК.

После исследования капиллярного кровотока испытуемые принимали горизонтальное положение на кушетке и также проходили пятнадцатиминутный период адаптации. За 5 минут до начала ЛДФ (10-я минута периода адаптации) производили измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений на правой руке и температуры кожи непосредственно в области исследования — 3–4 см проксимальнее лучезапястного сустава по средней линии наружной поверхности правого предплечья.

Функциональное состояние микрососудистого русла кожи исследовали при помощи одноканального лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-02» в видимой красной области спектра (длина волны 630 нм) и блока «ЛАКК-ТЕСТ» (НПП «ЛАЗМА», Россия), кото-

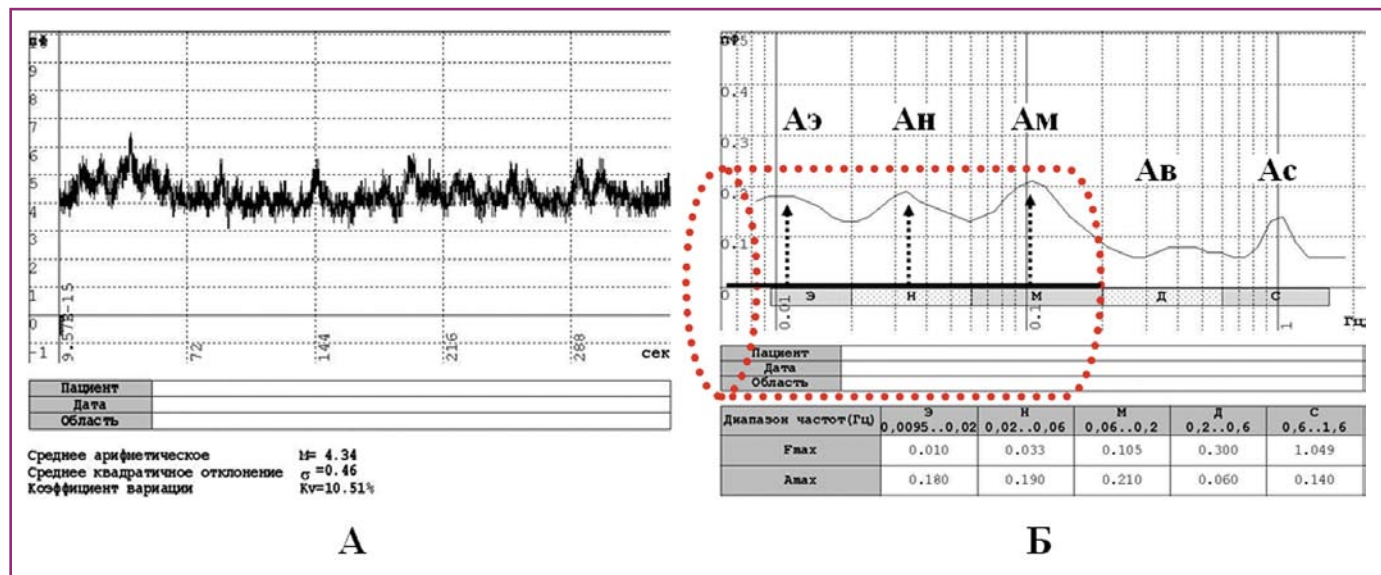


Рис. 2. Лазерная доплеровская флоуметрия (А — флоуметрия на протяжении шести минут, Б — усредненный по времени амплитудно-частотный вейвлет-анализ). Аэ — амплитуда колебаний кровотока в диапазоне эндотелиальной активности (Э), Ан — в диапазоне нейрогенной активности (Н), Ам — в диапазоне миогенной активности (М), Ав — амплитуда респираторно обусловленных колебаний кровотока (Д), Ас — амплитуды пульсовых колебаний кровотока (С). Пунктирными линиями обозначены микрососуд и амплитуда колебаний тонусформирующих механизмов модуляции кровотока

рые позволяют оценивать параметры перфузии в $\approx 1 \text{ мм}^3$ кожи при постоянно поддерживаемой температуре в области исследования на уровне $+32^\circ\text{C}$.

Параметры перфузии оценивали на протяжении шести минут. Амплитудно-частотный спектр (АЧС) колебаний кровотока рассчитывали с использованием математического аппарата вейвлет-преобразования. Усредненную по времени амплитуду вазомоций оценивали по максимальным значениям ($A_{\max}$) в соответствующем частотном диапазоне ($F_{\max}$) для эндотелиального (Э), нейрогенного (Н), миогенного (М), веноулярного (Д) и кардиального (С) звеньев модуляции кровотока (рис. 2). Значения уровня перфузии (М) и амплитуды звеньев модуляции кровотока оценивали в условных перфузионных единицах (пф), что обусловлено принципиальными трудностями при калибровке метода ЛДФ как *in vitro*, так и *in vivo* [32]. Учитывая неравномерность кровоснабжения кожных покровов [33], область исследования на предплечье отмечали маркером и динамику функционального состояния микрососудов оценивали в одной и той же области кожного покрова.

Для исключения влияния на параметры микроциркуляторного кровотока таких факторов, как суточное колебание активности регуляторных механизмов (биоритмы), самого факта внутривенной инфузии с возможными элементами гемоделиции, было проведено контрольное исследование динамики микроциркуляторного кровотока на фоне метаболически нейтрального препарата (250,0 мл 0,9% NaCl) по аналогичному для Актовегина протоколу. В контрольную группу вошли 14 испытуемых, которые продемонстрировали наиболее выраженный прирост амплитуды эндотелиальных вазомоций на фоне Актовегина по данным ЛДФ.

Полученные данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Для оценки достоверности динамики параметров микроциркуляторного кровотока использовали тест Wilcoxon. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Обработку полученных результатов проводили при помощи программы StatSoft Statistica v6.0.

Результаты

Динамика параметров капиллярного кровотока представлена в табл. 1.

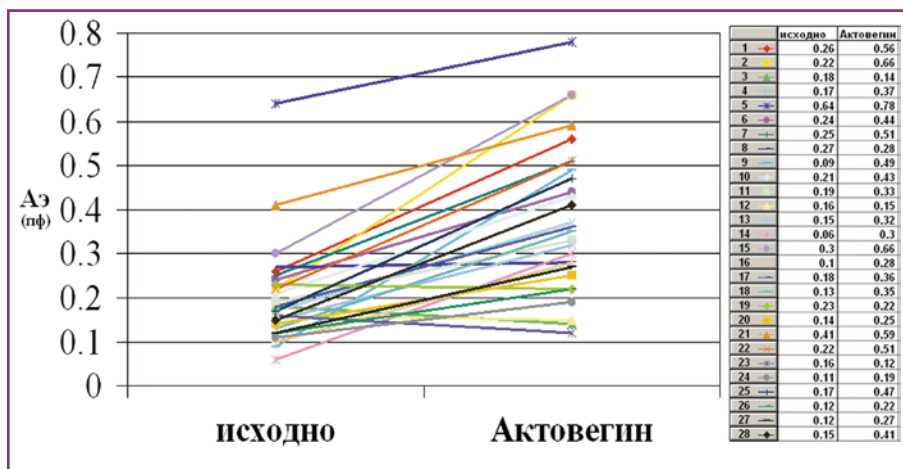


Рис. 3. Индивидуальная динамика колебаний кровотока в диапазоне эндотелиальной активности

На фоне действия препарата Актовегин отмечается достоверное уменьшение размера ПЗ и увеличение СКК.

Динамика параметров АД (систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД), среднее АД (срАД)) и перфузии приведены в табл. 2. Из полученных данных видно, что на фоне действия Актовегина достоверного увеличения уровня перфузии (М) не получено, но отмечается достоверное увеличение амплитуды вазомоций в диапазонах эндотелиальной (Аэ), нейрогенной (Ан) и миогенной активности (Ам), а также отмечается достоверное увеличение

амплитуды респираторно обусловленных осцилляций кровотока (Ав), которые отражают функциональное состояние веноулярного (посткапиллярного) отдела микрососудистого русла кожи. Изменения функционального состояния микрососудов сопровождаются достоверным снижением ДАД и срАД.

Индивидуальная динамика амплитуды колебаний кровотока в диапазоне эндотелиальной активности приведена на рис. 3.

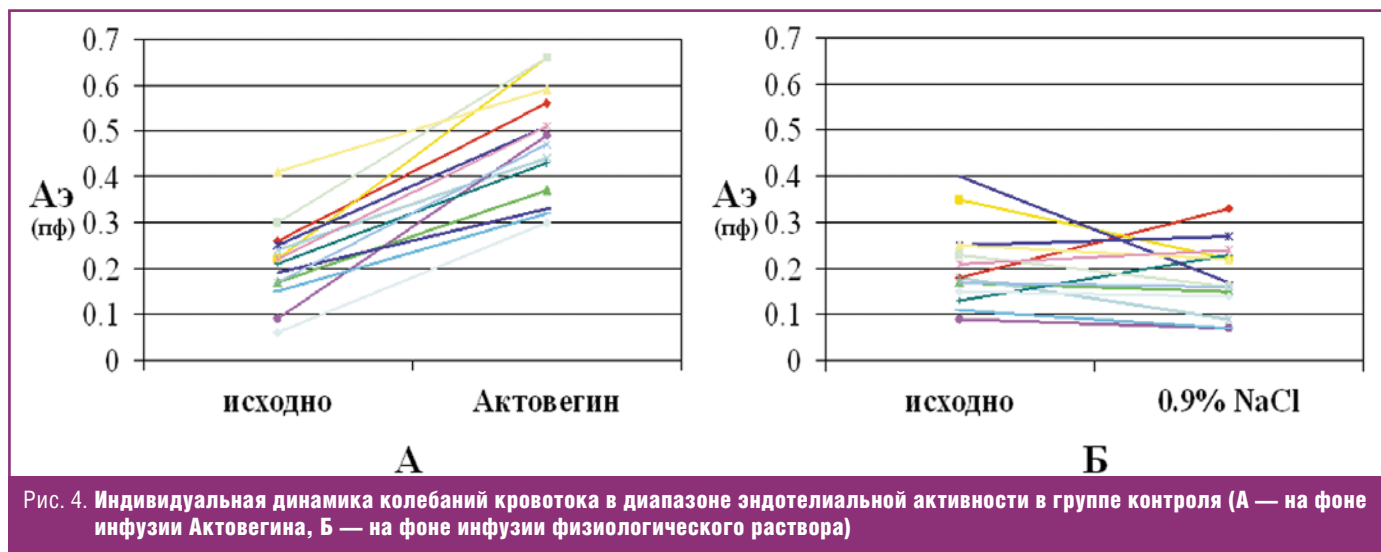
Динамика параметров капиллярного кровотока и кожной перфузии в контрольной группе ($n = 14$) приведена

Таблица 1
Динамика параметров капиллярного кровотока на фоне Актовегина

Параметр	Значение		
	Исходно	После инфузии	Wilcoxon
Температура кожи, $^\circ\text{C}$	$32,8 \pm 3,0$	$32,1 \pm 1,9$	Н/д
Размер перикапиллярной зоны, мкм	$137,8 \pm 24,4$	$122,6 \pm 21,38$	$< 0,0002$
Скорость капиллярного кровотока, мкм/с	$375,2 \pm 80,5$	$464,9 \pm 110,9$	$< 0,02$

Таблица 2
Динамика параметров артериального давления и перфузии по данным ЛДФ на фоне Актовегина

Параметр	Значение		
	Исходно	После инфузии	Wilcoxon
Температура кожи, $^\circ\text{C}$	$32,2 \pm 2,0$	$32,0 \pm 1,4$	Н/д
САД, мм рт. ст.	$117,3 \pm 8,8$	$117,9 \pm 7,5$	Н/д
ДАД, мм рт. ст.	$77,1 \pm 5,5$	$73,7 \pm 8,2$	$< 0,03$
СрАД, мм рт. ст.	$90,4 \pm 5,8$	$88,2 \pm 6,9$	$< 0,04$
ЧСС, уд./мин	$61,1 \pm 8,5$	$60,4 \pm 8,1$	Н/д
М, пф	$4,12 \pm 0,66$	$4,44 \pm 1,03$	Н/д
Аэ, пф	$0,201 \pm 0,113$	$0,349 \pm 0,173$	$< 0,00006$
Ан, пф	$0,250 \pm 0,101$	$0,342 \pm 0,137$	$< 0,003$
Ам, пф	$0,245 \pm 0,153$	$0,313 \pm 0,180$	$< 0,03$
Ав, пф	$0,085 \pm 0,029$	$0,102 \pm 0,049$	$< 0,04$
Ас, пф	$0,171 \pm 0,088$	$0,188 \pm 0,094$	Н/д



в табл. 3, а динамика амплитуды колебаний кровотока в диапазоне эндотелиальной активности на фоне инфузии Актовегина и физиологического раствора представлена на рис. 4.

Обсуждение

Несмотря на органоспецифические особенности строения микрососудистого русла (классический, мостовой, сетевой и бесплановый типы строения), в организации МЦР прослеживается единый план структурной организации, который представляет собой сложно организованную систему, обеспечивающую упорядоченное движение крови, лимфы, тканевых жидкостей, всасывание и выделение биохимических субстратов, метаболитов, физиологически активных веществ. Материальной основой микроциркуляторной системы является МЦР, построенное из повторяющихся функциональных единиц — модулей. Каждый модуль представляет собой определенный многокомпонентный комплекс из микрососудов (артериол, прекапиллярных артериол (метартериол), капилляров, посткапилляров, венул, лимфатических сосудов), нервных проводников, клеток органа, волокнистых образований и межтканевого склеивающего вещества. Этот комплекс функциональных структур МЦР обеспечивает поддержание метаболического и гемодинамического гомеостаза, а также гематолимфатического равновесия. Принципиально, что каждый модуль отделен от соседнего как структурно, так и функционально и имеет изолированные пути притока и оттока крови и продуктов обмена [34, 35].

Исходя из ангиоархитектоники МЦР русла кожи и длины волны лазера сле-

дует, что в 1 мм³ кожи попадает один микроциркуляторный модуль, сосудистая организация которого построена по классическому типу. I. M. Braverman показал, что 1 мм³ кожи содержит одну артериолу диаметром не более 30 мкм, которая делится на 5 метартериол, дающих в общей сложности от 60 до 100 капилляров, которые переходят в посткапиллярные венулы, которые сливаются в девять собирательных венул с последующим переходом в одну дренирующую венулу диаметром порядка 40–50 мкм [36]. Из всех сосудов микроциркуляторного модуля кожи только артериолы и метартериолы содержат гладкомышечные клетки. Посткапиллярные венулы, как и капилляры, состоят из одного слоя эндотелиальных клеток, что также указывает на их участие в обменных процессах. В собирательных венулах начинают появляться перicytes, образующие полноценные слои сосудистой стенки по мере увеличения диаметра сосудов, но функциональная роль данных клеток по-прежнему до конца не ясна. Таким образом, в область зондирования при ЛДФ попадает один микроциркуляторный сосудистый модуль, где происходят все обменные процессы.

Известно, что адекватность обменных процессов зависит от перекрывающегося действия четырех групп факторов: 1) градиента (кровь ↔ ткань) концентрации веществ; 2) размера и строения молекулы транспортируемых веществ; 3) состояния эндотелия микрососудов; 4) параметров гемодинамики. Сочетание двух неинвазивных методов исследования (КС и ЛДФ) позволяет нам оценивать гемодинамические параметры кровотока на уровне единичного модуля МЦР.

Основной мишенью любых регуляторных воздействий являются гладкомышечные клетки сосудов, которые имеют собственный базальный тонус и обладают пейсмейкерной активностью, сокращаясь и расслабляясь с частотой от 4 до 9 раз в минуту. Собственная активность гладкомышечных клеток при ЛДФ проявляется в диапазоне 0,07–0,15 Гц (диапазон М). Со стороны наружного слоя сосудов базальный тонус и сократительная активность миоцитов модулируется симпатической нервной системой (диапазон Н) посредством синаптической связи с частотой 2–3 раза в минуту, что соответствует частотному диапазону 0,03–0,05 Гц. Со стороны внутреннего просвета сосудов, благодаря наличию миоэндотелиальных контактов, активность гладкомышечных клеток модулируется эндотелиальными факторами (Э) реже 1 раза в минуту, что соответствует частотному диапазону около 0,01 Гц. Суммарное действие всех трех регуляторных механизмов и обуславливает конечный тонус прекапиллярных артериол, поэтому их еще называют тонусформирующими или «активными» механизмами модуляции кровотока. Модулированная нейрогенными и эндотелиальными факторами активность гладкомышечных клеток проявляется в виде вазомоций (периодическое изменение диаметра прекапиллярных артериол), которые в последние годы вызывают большой интерес со стороны исследователей [37–39]. Физиологическая роль вазомоций заключается в модулировании объема и скорости притекающей в МЦР артериальной крови до оптимальных для трансапикалярного обмена значений.

Таблица 3

Динамика параметров артериального давления, капиллярного кровотока и кожной перфузии в группе контроля (n = 14)

Параметр		Значение					
		Актовегин (n = 14)		Wilcoxon	0,9% NaCl (n = 14)		Wilcoxon
		Исходно	Инфузия		Исходно	Инфузия	
КС	Т, °С	32,8 ± 2,1	32,4 ± 2,0	Н/д	32,3 ± 2,1	32,1 ± 2,4	Н/д
	СКК, мкм	343,1 ± 92,4	469,6 ± 155,7	< 0,03	365,1 ± 175,1	425,6 ± 134,6	Н/д
	ПЗ, мкм/с	138,4 ± 25,4	124,0 ± 24,8	< 0,02	124,3 ± 15,2	129,4 ± 18,2	Н/д
ЛДФ	Т, °С	31,8 ± 2,1	32,4 ± 1,8	Н/д	32,9 ± 1,7	32,8 ± 1,1	Н/д
	САД, мм рт. ст.	119,2 ± 8,4	120,8 ± 6,4	Н/д	116,5 ± 7,5	115,4 ± 8,1	Н/д
	ДАД, мм рт. ст.	77,3 ± 6,3	73,1 ± 10,1	= 0,058	73,8 ± 7,9	73,8 ± 5,8	Н/д
	срАД, мм рт. ст.	91,0 ± 6,4	88,5 ± 8,5	= 0,071	87,8 ± 7,2	87,8 ± 5,8	Н/д
	ЧСС, уд./мин	60,0 ± 5,7	60,9 ± 8,1	Н/д	59,9 ± 7,4	58,2 ± 8,5	Н/д
	М, пф	4,28 ± 0,62	4,56 ± 0,86	Н/д	3,87 ± 0,64	4,11 ± 0,66	Н/д
	Аэ, пф	0,209 ± 0,091	0,418 ± 0,166	< 0,004	0,205 ± 0,091	0,175 ± 0,078	Н/д
	Ан, пф	0,255 ± 0,098	0,309 ± 0,094	Н/д	0,241 ± 0,127	0,270 ± 0,132	Н/д
	Ам, пф	0,298 ± 0,195	0,338 ± 0,204	Н/д	0,325 ± 0,198	0,281 ± 0,195	Н/д
	Ав, пф	0,086 ± 0,031	0,106 ± 0,049	Н/д	0,092 ± 0,037	0,073 ± 0,018	=0,066
	Ас, пф	0,175 ± 0,066	0,195 ± 0,088	Н/д	0,157 ± 0,059	0,146 ± 0,058	Н/д

Примечание. n — число пациентов.

Интерпретация результатов амплитудно-частотного вейвлет-анализа колебаний кровотока не вызывает никаких трудностей, если представить нулевое значение за продольную ось, а максимальные значения амплитуды за стенку микрососуда (рис. 2). Чем больше амплитуда регуляторного механизма (эндотелиального, нейрогенного, миогенного), тем больше просвет сосуда. Если перевести амплитудную активность на язык тонуса, то можно говорить о том, что чем больше амплитуда, тем ниже тонус, и наоборот. Полученные в ходе исследования результаты показывают, что через два часа после окончания инфузии Актовегина отмечается достоверное увеличение амплитуды всех трех тонусформирующих механизмов модуляции микрокровотока (табл. 2) или, если говорить другими словами, снижение эндотелиального, нейрогенного и миогенного компонентов тонуса прекапиллярных артериол. Несмотря на то что достоверных корреляционных взаимосвязей между уровнем АД и величиной амплитуды тонусформирующих механизмов модуляции кровотока не получено, можно с полной уверенностью говорить о том, что незначительное, но достоверное снижение ДАД и срАД является следствием снижения тонуса резистивных микрососудов — прекапиллярных артериол.

Увеличение просвета прекапиллярных артериол (снижение тонуса) имеет и другое, более важное следствие, которое проявляется в достоверном увеличении скорости капиллярного кровотока, что является важным фактором для транскapиллярного обмена.

Необходимо отдельно остановиться на эндотелиальном компоненте модуляции микрокровотока. Взаимосвязь колебаний кровотока на частоте около 0,01 Гц с продукцией эндотелием оксида азота сегодня у исследователей уже не вызывает никаких сомнений [23–27]. Высокодостоверное увеличение амплитуды эндотелиальных вазомоций, полученное в ходе эксперимента, позволяет говорить о том, что Актовегин способствует выработке эндотелием NO, что благоприятно сказывается не только на гемодинамических, но и метаболических процессах. Длительные (около 0,6 колеб./мин) эндотелиальные вазомоции называют еще метаболическими, поскольку они обеспечивают продолжительный приток крови в обменное звено сосудистого русла. В этом плане весьма показательны работы, основанные на методе ЛДФ с оптической спектроскопией, в которых показана взаимосвязь эндотелиальных вазомоций с обменом кислорода и выявлено, что время экстракции кислорода у испытуемых с повышенным индексом массы тела

достоверно больше, чем у испытуемых без признаков ожирения [40, 41].

«Пассивные» механизмы модуляции кровотока (пульсовой (С) на «входе» в систему микроциркуляции и дыхательный (Д) на «выходе») связаны с изменением продольного градиента давления в микрососудистом русле, который, в свою очередь, обусловлен периодическим изменением АД на входе в МЦР (пульсовое АД) и вариацией давления в венах в ходе дыхательных циклов. Увеличение амплитуды пульсовых колебаний (Ас) свидетельствует о повышении притока артериальной крови в МЦР и косвенно отражает величину просвета более крупных (глубже расположенных по отношению к поверхности кожи) артериол. Амплитуда респираторно обусловленных колебаний кровотока (Ав) отражает вклад в общую мощность сигнала составляющей, отраженной от эритроцитов веноулярного отдела, и увеличение данного параметра расценивается как веноулярное полнокровие [42–45]. В нашем исследовании мы не получили достоверного увеличения амплитуды пульсовых колебаний, что можно расценивать как отсутствие увеличения притока крови в МЦР. А вот достоверное увеличение амплитуды респираторно обусловленных колебаний кровотока можно объяснить повышенной реабсорбцией

жидкости из тканей в сосудистое русло, что приводит к увеличению объема крови в посткапиллярном отделе МЦР. На увеличение процессов реабсорбции указывает и достоверное уменьшение размера ПЗ по данным капилляроскопии, которое наблюдалось у всех 28 испытуемых. Данный параметр не просто отражает степень гидратации интерстициального пространства, а несет более важную информацию — метаболическую. Чем больше ПЗ, тем больше дистанция кровь↔клетка для питательных веществ и продуктов тканевого метаболизма.

Еще одной находкой можно считать уменьшение элементов артериоло-венулярного шунтирования кровотока. Параметры Ас и Ав по своей сути отражают состояние путей притока крови к МЦР и путей ее оттока, и между ними всегда существует достоверная корреляционная взаимосвязь, но в норме коэффициент корреляции обычно не превышает 0,4. Столь слабая взаимосвязь обусловлена наличием в МЦР кожи артериоло-венулярных анастомозов, которые располагаются на различных глубинах кожного покрова, и кровь шунтируется по ним, минуя капиллярное русло. Данный процесс является физиологически обусловленным, так как одной из основных функций кожи является участие ее в процессах терморегуляции и процесс шунтирования кровотока направлен на поддержание температурного гомеостаза организма. В нашем исследовании исходный коэффициент корреляции между Ас и Ав составил 0,38 ($p < 0,05$), а через два часа после инфузии Актовегина — 0,67 ($p < 0,0001$), что свидетельствует о преимущественном поступлении крови в капиллярное русло с уменьшением элементов артериоло-венулярного шунтирования на фоне неизменной температуры кожных покровов.

Суммируя все полученные результаты, можно с уверенностью говорить о том, что Актовегин обладает прямым эндотелиопротекторным действием на уровне микрососудистого (обменного) русла. Эффекты можно разделить на гемодинамические и метаболические, которые на уровне МЦР тесно взаимосвязаны и взаимозависимы. Гемодинамические эффекты проявляются в повышении NO-опосредованной функции эндотелия со снижением тонуса всех механизмов (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) регуляции величины

просвета прекапиллярных артериол, снижении уровня АД, уменьшении артериоло-венулярного шунтирования крови и увеличении скорости капиллярного кровотока. Метаболические эффекты проявляются в улучшении фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ с уменьшением степени гидратации интерстициального пространства (скрытая задержка жидкости в тканях), что не возможно без улучшения функционального состояния самих эндотелиоцитов, которые являются единственным структурным элементом сосудистого русла на уровне капилляров и посткапиллярных венул.

Полученные в ходе проведенного эксперимента данные позволили расширить наши представления о механизмах метаболического эффекта Актовегина, которые на протяжении более чем полувекового опыта применения препарата в клинической практике доказали его высокую эффективность [30]. Однако неизученным остается влияние Актовегина на состояние эндотелиального гликокаликса, роль которого как в норме, так и при различных патологических состояниях в последние годы привлекает все большее внимание со стороны исследователей [46, 47].

Заключение

«Стратегическое» положение сосудистого эндотелия в организме делает его первой и основной мишенью для любых повреждающих факторов, что и обуславливает нарушение его функции практически при любых заболеваниях. Механизмы терапевтического эффекта Актовегина можно считать универсальными, что позволяет поставить его в один ряд с другими препаратами, применяемыми для коррекции дисфункции сосудистого эндотелия (антиоксиданты, донаторы NO, антитромбоцитарные препараты, ингибиторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, эстрогензаместительная терапия у женщин в менопаузе и др.). ■

Литература

1. Гомазков О.А. Эндотелий — «эндокринное дерево» // Природа. 2000; 5: 38–46.
2. Сеидова Г.Б. Дисфункция эндотелия и развитие ИБС у женщин в пре- и постменопаузе // Регион. кровооб. и микроцир. 2005, 4 (1): 46–52.
3. Закирова Н.Э., Оганов Р.Г., Закирова А.Н.,

- Плотникова М.Р., Салахова Г.М. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца // Рач. фармакотер. в кард. 2008; 4 (4): 23–27.
4. Воробьев Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В. Дисфункция эндотелия — ключевое звено в патогенезе атеросклероза // Росс. кард. ж. 2010; 2: 84–91.
5. Галицин П.В., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и дисфункция эндотелия // Кард. вест. 2007; Т. II, 1 (XIV): 53–60.
6. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И., Моткина Е.В. Эндотелиальная дисфункция и болезни органов дыхания // Тер. арх. 2007; 79 (3): 76–84.
7. Ахминеева А.Х., Полунина О.С. Дисфункция эндотелия при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме // Астрах. мед. ж. 2012; 7 (3): 43–46.
8. Шишкин А.Н., Кирилук Д.В. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек // Нефрология. 2005; 9 (2): 16–22.
9. Михно В.А., Никитина И.Л. Дисфункция эндотелия как фактор риска сахарного диабета и сердечнососудистой патологии // Забайк. мед. вестн. 2009; 15: 92–97.
10. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В., Шишанок О.Ю. Дисфункция эндотелия как предиктор развития метаболического синдрома у женщин в период менопаузы // Вест. нов. мед. техн. 2010; XVII (1): 91–93.
11. Боева Н.А., Медведева В.Н. Дисфункция эндотелия при абдоминальном ожирении в молодом и среднем возрасте // Вест. иванов. мед. акад. 2009; 14: 43.
12. Небылицин Ю.С., Сушков С.А., Солодков А.П., Дорошенко А.С. Дисфункция эндотелия при острой и хронической венозной недостаточности // Нов. хирург. 2008; 16 (14): 141–153.
13. Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Трифонов С.И., Никитина А.М., Никитин М.Н. Дисфункция эндотелия у больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей и возможности ее коррекции // Нов. хирург. 2010; 18 (4): 57–64.
14. Мацюк Т.В. Особенности клинического течения хронической гастродуоденальной патологии у детей с NO-зависимой дисфункцией эндотелия // Ж. гродн. мед. универ. 2007; 3 (19): 51–54.
15. Волков А.В., Мач Э.С., Гусева Н.Г. Дисфункция эндотелия при системной склеродермии — клиничко-патогенетические корреляции // Тер. арх. 2008; 80 (10): 68–71.
16. Скольская О.Ю., Тарасова Л.Н., Владимирова С.Г., Черепанова В.В. Дисфункция эндотелия и нарушение гемостаза в дебюте острого лимфобластного лейкоза у взрослых больных // Гематол. и транс-



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Реклама

Антигипоксанта и антиоксиданта, 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 «Такеда Фармасьютикалс»: 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.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: декабрь 2013.

- фуз. 2013; 58 (1): 28–31.
17. Киселева Н. И. Дисфункция эндотелия при гестозе: патогенез, динамика и лечение // Охр. мат. и детст. 2006; 1 (7): 49–56.
 18. Наумов А. В., Вышиванюк В. А., Верткин А. П. Дисфункция эндотелия сосудов и гемодинамические нарушения в парадонте у молодых людей с никотиновой зависимостью // Кард. терап. и профил. 2012; 11 (2): 70–75.
 19. Моррисон В. В., Божедомов А. Ю. Дисфункция эндотелия при синдроме полиорганной недостаточности у больных с термической травмой // Регион. кровообр. и микроцирк. 2013; Т. 12, 2 (46): 43–48.
 20. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H. D. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique // IEEE Trans. Biomed. Eng. 1999; 46: 1230–1239.
 21. Stefanovska A. Self-organization of biological systems influenced by electrical current // Thesis, Faculty of Electrical Engineering, University of Ljubljana, Slovenia, 1992.
 22. Buerk D. G., Riva C. E. Vasomotion and spontaneous low-frequency oscillation in blood flow and nitric oxide in cat optic nerve head // Microvasc. Res. 1998; 55: 919–935.
 23. Kvernmo H. D., Stefanovska A., Bracic A., Kvernebo K. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators // Microvasc. Res. 1999; 57: 298–309.
 24. Kvandal P., Stefanovska A., Veber M., Kvernmo H. D., Kirkeboen K. A. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandins // Microvasc. Res. 2003; 65: 160–171.
 25. Тихонова И. В., Танканаг А. В., Косякова Н. И., Чемерис Н. К. Исследование эндотелий зависимых колебаний кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека // Росс. физиол. ж. И. М. Сеченова 2006; 92 (12): 1429–1435.

26. Stewart J. M., Taneja I., Goligorsky M. S., Medow M. S. Noninvasive measure of microvascular nitric oxide function in humans using very low-frequency cutaneous laser Doppler flow spectra // Microcirc. 2007; 14: 169–180.
27. Bernjak A., Clarkson P. B., McClintock P. V., Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β 1-blockade treatment // Microvasc. Res. 2008; 76: 224–232.
28. Obermaier-Kusser B., Mühlbacher C., Mushack J., Seffer E., Ermel B., Machicao F., Schmidt F., Häring H. U. Further evidence for a two-step model of glucose-transport regulation. Inositol phosphate-oligosaccharides regulate glucose-carrier activity // Biochem. J. 1989; 261: 699–705.
29. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Ablyaiuly Z., Strokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // Diabet. Care 2009; 32: 1479–1484.
30. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M. W., Lauer G., Nell G., Sitte H. H. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades // Wien. Med. Wochenschr. 2011; 161 (3–4): 80–88.
31. Machicao F., Muresanu D. F., Hunsberger H., Pflüger M., Guekht A. Плейотропный нейропротективный и метаболический эффекты актовегина // Нервно-мыш. бол. 2012; 4: 3–10.
32. Borgos J. Principles of instrumentation: Calibration and technical issues laser Doppler // London — Los Angeles — Nicosia: Med-Orion Publishing Company 1994: 3–16.
33. Braverman I. M., Keh A., Goldminz D. Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy // J. Invest. Dermatol. 1990; 95: 283–286.
34. Куприянов В. В., Караганов Я. Л., Козлов В. И. Микроциркуляторное русло. М.: Медицина, 1975. 214 с.
35. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. М.: Медицина 1984. 456 с.
36. Braverman I. M. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization // Microcirc. 1997; 4 (3): 329–340.
37. Inraglietta M. Vasomotion and flowmotion: physiological mechanisms and clinical evidence // Vasc. Med. Rev. 1990; 1: 101–112.
38. Nilsson H., Aalkjaer C. Vasomotion: mechanisms and physiological importance // Molec. Interv. 2003; 3 (2): 79–89.
39. Aalkjaer C., Boedtker D., Matchkov V. Vasomotion — what is currently thought? // Acta Physiol. 2011; 202: 253–269.
40. Thorn C. E., Matcher S. J., Meglinski I. V., Shore A. C. Is mean blood saturation a useful marker of tissue oxygenation? // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2009; 296: H1289–H1295.
41. Thorn C. E., Kyte H., Slaff D. W., Shore A. C. An association between vasomotion and oxygen extraction // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2011; 301: H442–H449.
42. Schmid-Schönbein H., Ziege S., Rütten W., Heidtmann H. Active and passive modulation of cutaneous red cell flux as measured by laser Doppler anemometry // Vasa 1992; 34: 38–47.
43. Schmid-Schönbein H., Ziege S., Grebe R., Blazek V., Spielmann R., Linzenich F. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations // Int. J. Microcirc. Clin. Exp. 1997; 17 (6): 349–359.
44. Bollinger A., Yanar A., Hoffmann U., Franzeck U. K. Is high-frequency flux motion due to respiration or to vasomotion activity? In: Messmer K. (ed.), Progress in applied microcirculation. Basel Karger, 1993; 20: 52–58.
45. Muck-Weymann M. E., Albrecht H. P., Hiller D., Hornstein O. P., Bauer R. D. Respiration-dependence of cutaneous laser Doppler flow motion // Vasa. 1994; 23 (4): 299–304.
46. Reitsma S., Slaaf D. W., Vink H., van Zandvoort M. A. M., oude Egbrink M. G. A. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization // Pflugers. Arch. 2007; 454 (3): 345–359.
47. Salmon A. H., Satchell S. C. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability // J. Pathol. 2012; 226 (4): 562–574.

Вейновские чтения

10-я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ
АКАДЕМИКА А.М.ВЕЙНА

V7-8

ФЕВРАЛЯ

2014г.

Москва

ул. Русаковская, 24

ГОСТИНИЦА

Холидей Инн Сокольники

Реклама

vein.paininfo.ru

vc@paininfo.ru

Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких:

роль хронического системного воспаления

и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта

А. Л. Вёрткин, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Скотников¹, кандидат медицинских наук

О. М. Губжокова

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: коморбидность, системное воспаление, хроническая обструктивная болезнь лёгких, ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа, рофлумиласт.

Keywords: comorbidity, systemic inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, inhibitor of phosphodiesterase type 4, roflumilast.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 9, 2013 г.

Системное воспаление при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у пациентов с ожирением усугубляет последнее и препятствует уменьшению индекса массы тела (ИМТ).

ХОБЛ и истощение

При наличии эмфиземы легких у пациентов ХОБЛ наблюдается большая степень проявлений системного воспаления и питательной недостаточности. Это выражается в более высоких концентрациях интерлейкина-6 (ИЛ-6), более значимом повышении содержания адипонектина и ухудшении показателей нутритивного статуса, а именно снижении индекса массы тела (ИМТ), тощей (т.е. свободной от жира) массы тела (ТМТ), количества кожно-жировой клетчатки и абсолютного числа лимфоцитов крови.

При отсутствии необходимости в лептине, у этой категории пациентов значительно снижается рецепторная активность к нему, что способствует прогрессированию питательной недостаточности. Истощение

является частым спутником этих больных, встречаясь в 10–15% случаев легких и среднетяжелых стадий ХОБЛ и у 50% больных тяжелой хронической бронхообструкцией. Основная причина снижения массы тела — это потеря мышечной массы или ТМТ, в то время как уменьшение массы жировой ткани и изменения концентраций адипоцитокинов имеют меньшее значение. Повышенный уровень катаболизма белка, приводящий больных ХОБЛ к потере массы поперечно-полосатой мускулатуры, является результатом хронического системного воспаления.

Снижение ИМТ является независимым фактором риска смерти больных ХОБЛ [57], т. к. прямо пропорционально падению ТМТ, уменьшается сила и выносливость скелетных мышц [58], а также сократимость диафрагмы [59]. В связи с этим для больных ХОБЛ разработан индекс BODE, который для определения прогноза данной категории пациентов кроме таких показателей, как объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), тест 6-минутной ходьбы, балл шкалы одышки mMRC, учитывает ИМТ [60]. Таким образом, остается открытым вопрос: до какого значения ИМТ под влиянием проводи-

мой терапии целесообразно снижать вес больным ХОБЛ, имеющим ожирение? Ведь эти пациенты, по нашим данным, более чем в 70% случаев длительно принимают сахароснижающие препараты, способствующие потере веса. До какого показателя безопасно снижать массу у больных, ИМТ которых находится в пределах нормальных значений? Ответить на эти вопросы смогут клинические исследования, результатом которых должно стать создание и внедрение комплексного алгоритма контроля над изменением веса коморбидных пациентов с ХОБЛ на фоне проводимой терапии.

Одно из подобных исследований инициировано авторами в поликлиниках Северного административного округа г. Москвы в октябре 2012 г., а о его результатах будет сообщено позже.

У больных ХОБЛ с выраженной потерей веса повышен уровень сывороточного фактора некроза опухоли-β (ФНО-β) (лимфотоксин-α), что подтверждает участие данного провоспалительного фактора в развитии кахексии. В норме ФНО активизирует многие типы клеток, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, окиси азота, реактивных

¹ Контактная информация:
skotnikov.as@mail.ru

форм кислорода, простагландинов и лейкотриенов, а также молекул адгезии. В легких при хроническом воспалении ФНО синтезируется отдельными альвеолярными макрофагами, что способствует эластолизису и формированию эмфиземы, однако если его начинают вырабатывать большинство данных клеток, то велика вероятность развития саркоидоза. В процессе формирования эмфиземы, при распаде составляющих экстрацеллюлярного матрикса, в том числе гиалуроновой кислоты, эластина и коллагена, происходит хемотактическая активация нейтрофилов и макрофагов с последующим образованием активных форм кислорода и протеаз, что усугубляет воспаление. Кроме того, ФНО способствует росту лимфоидной ткани и производит мощный, сфокусированный иммунный ответ, привлекая в очаг повреждения, в т.ч. опухолевого, воспалительные клетки, которые после выполнения своей миссии с помощью ФНО подвергаются апоптозу. Самоуничтожение не позволяет макрофагам производить дальнейшее повреждение здоровых тканей, которое они частично неизбежно причиняют, а ФНО в норме активно участвует в процессах тканевого восстановления. При ХОБЛ, в результате гипоксии, ФНО-индуцированный апоптоз макрофагов нарушается, и последние продолжают свое разрушительное действие не только в очаге поражения, но и вторгаясь глубже в пределы здоровых тканей, вызывая хроническое системное воспаление и замыкая его порочный круг [61]. Высокая способность альвеолярных макрофагов генерировать активные формы кислорода приводит к дестабилизации мембран самих фагоцитирующих клеток, к оксидантному повреждению эндотелия и окружающих тканей, что поддерживает воспаление.

В период ремиссии ХОБЛ ухудшению антропометрических параметров нутритивного статуса и увеличению степени питательной недостаточности способствует высокое содержание в сыворотке крови ФНО, в то время как в период обострения основную роль в развитии кахексии играет интерлейкин-6 [62]. ИЛ-6 — это один из главных лабораторных медиаторов лихорадки, кахексии, лейкоцитоза, тромбоцитоза, повышения в крови уровня белков острой фазы воспаления и снижения уровня альбумина.

ИЛ-6, являясь одним из основных регуляторов воспаления, с одной стороны, на начальных стадиях воспалительного процесса способствует выработке С-реактивного белка (С-РБ), гаптоглобина, фибриногена, а с другой — на его завершающихся стадиях приводит к подавлению секреции ФНО- α [63]. В связи с этим повышенный уровень С-РБ при острой коронарной патологии и ряде других, рассмотренных выше состояниях, протекающих параллельно ХОБЛ, можно считать косвенным маркером активности ИЛ-6 [64].

Метаболические эффекты ИЛ-6 зависят от степени повышения его секреции. Если умеренное повышение уровня ИЛ-6 скорее способствует ожирению, то генерализованное увеличение продукции ИЛ-6 ведет к кахексии [65].

Причастность ИЛ-6 к прогрессированию потери ТМТ и формированию кахексии подтверждается данными о его способности повышать утомляемость при физической нагрузке [66]. Есть все основания полагать, что ИЛ-6 реализует свои метаболические эффекты, непосредственно активируя соответствующие комплексы энзимов, однако, несомненно, что этот цитокин реализует их и опосредованно, меняя чувствительность клеток к инсулину. Принятые положения о влиянии ИЛ-6 на инсулинорезистентность способны внести свой вклад в современные представления о таких состояниях, как ожирение, СД, кахексия и атеросклероз.

ХОБЛ и малигнизация

В конце XVIII века врачи заметили, что у пациентов, перенесших инфекционное заболевание, наблюдается уменьшение или даже полное исчезновение раковых опухолей. Грамотрицательные бактерии выделяют фактор, в настоящее время известный как липополисахарид (ЛПС), который способствует некрозу опухолевых клеток. Более того, гибель клеток опухоли может производиться не самим ЛПС, а продукцией некоего фактора, выделяемого в ответ на воздействие ЛПС. Этот фактор получил название ФНО [67–69]. ФНО и другие острофазовые белки в нормальных условиях обладают цитотоксичным эффектом в отношении широкого круга раковых клеток. Однако, как было упомянуто ранее, при далеко зашедшем процессе, сопровождающемся развитием эмфи-

земы, образуются протеазы, относящиеся к семейству матриксных металлопротеиназ (ММП), действие которых в норме подавляется тканевыми ингибиторами ММП (ТИМП). Дисбаланс между ММП и ТИМП лежит в основе патогенеза ХОБЛ и особенно эмфиземы легких. При ХОБЛ в бронхоальвеолярном смыве, мокроте и альвеолярных макрофагах обнаружено повышение концентраций ММП-1 (коллагеназа) и ММП-9 (желатиназа В) [70]. Говоря об общности механизмов патогенеза различных заболеваний в структуре соматического статуса коморбидных больных, необходимо отметить, что уровень ММП-9 также повышен у пациентов с острым ишемическим инсультом [71]. Активность ММП-9 в значительной степени определяет действие трансформирующего фактора роста (ТФР), который необходим для нормального восстановления тканей при их повреждении, однако при избытке ТФР, особенно в условиях повышения ММП-9, развивается фиброз [72]. ТФР в свою очередь активирует рецепторы к эпидермальному фактору роста (ЭФР), возбуждение которых приводит к индукции клеточной пролиферации, апоптоза, миграции и дифференциации, а также способствует ангиогенезу и усилению выработки муцина. Кроме того, при активации рецепторов ЭФР запускаются внутриклеточные сигнальные каскады, приводящие к повышению пролиферации малигнизированных клеток, росту опухоли, а также к стимуляции процессов инвазии, патологического ангиогенеза и метастазирования. В подтверждение этого факта многочисленные биологические исследования выявили повышенную активность рецепторов ЭФР и каскада, запускающегося при их активации у больных немелкоклеточным раком легкого.

Таким образом, можно сделать вывод, что ХОБЛ через цитокиновый провоспалительный каскад повышает риск развития рака легких. В этой связи современные европейские и американские рекомендации диктуют всем пациентам с установленным диагнозом ХОБЛ необходимость прохождения рентгенологического исследования с целью исключения злокачественных новообразований легких и бронхов.

ХОБЛ и остеопороз

В числе прочих экстрапульмональных проявлений ХОБЛ одним из наиболее

инвалидизирующих состояний является остеопороз. Патфизиологические аспекты костного ремоделирования и формирования остеопенического синдрома при ХОБЛ связаны с рядом цитокинов «раннего ответа» (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) и адипокинов, синтезируемых жировой тканью (лептин, адипонектин) [73]. Продукция ИЛ-6 осуществляется как лимфоидными, так и нелимфоидными клетками (лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, гепатоцитами, васкулярными, эндотелиальными, опухолевыми и другими клетками), в том числе остеобластами, клетками стромы костного мозга, синовиальными клетками и хондроцитами. Доказано, что ИЛ-6 играет центральную роль в патогенезе остеопороза с повышенной резорбцией костной ткани [74].

Цитокины, подобные ИЛ-6, играют важную роль в гомеостазе костной ткани, стимулируя развитие остеокластов [75]. Избыточный синтез остеокластов на фоне системного воспаления и повышенных титров ИЛ-6 приводит к недостаточной для заполнения костных полостей пролиферации остеобластов [76]. Кроме того, подтверждая значимость ИЛ-6 в резорбции костной ткани, доказана его роль в патогенезе гиперпаратиреоза [77], болезни Педжета [78], миеломной болезни [79], ревматоидного артрита [80] и ряда других заболеваний, сопровождающихся повышением резорбции костной ткани. Доказано, что ИЛ-1, ИЛ-11 и макрофагальный колониестимулирующий фактор являются более сильными триггерами костной резорбции, чем паратиреоидный гормон. Указанные цитокины могут обеспечивать связь между воспалительным процессом при ХОБЛ и костным ремоделированием. У больных ХОБЛ с остеопенией также повышен уровень ФНО- α в сыворотке крови, в связи с чем можно предположить, что снижение ТМТ и уменьшение плотности костной ткани при ХОБЛ идут параллельно друг другу и коррелируют с тяжестью заболевания.

Лептин в норме стимулирует костное формирование, действуя на костномозговые клетки, увеличивая количество остеобластов и ингибируя дифференцировку адипоцитов. Кроме того, он ингибирует остеокластогенез, повышая продукцию остеопротегерина. Поэтому снижение уровня лептина при ХОБЛ может приводить к сни-

жению формирования и повышению резорбции кости.

Повышенный при ХОБЛ уровень адипонектина также приводит к усилению костной резорбции [81]. Кроме того, было продемонстрировано, что адипонектин может оказывать независимый негативный эффект на костную ткань [82].

Следует отметить, что при бронхиальной астме (БА) не наблюдается избыточной продукции указанных цитокинов, с чем, возможно, связана более низкая встречаемость остеопороза при БА по сравнению с ХОБЛ. Однако, говоря о цитокинах, не стоит забывать о дефиците массы тела, миопатиях, ограничении физической активности (гипомобильности и гиподинамии), а также курении, которые вносят дополнительный вклад в развитие «пульмогенной» остеопении.

Рофлумиласт

Анализ вышесказанного не вызывает сомнения, что хроническое системное воспаление, активированное и поддерживаемое ХОБЛ, — это краеугольный камень развития и утяжеления причинной и осложненной коморбидности; пусковой фактор абсолютного большинства заболеваний-сателлитов ХОБЛ; предиктор ряда тромботических и метаболических осложнений.

В этой связи комплексная терапия коморбидных больных ХОБЛ включает в себя лекарственные средства, обладающие противовоспалительным эффектом (ингаляционные глюкокортикостероиды, длительнодействующие β_2 -агонисты, метилксантины), однако зачастую для уменьшения интенсивности воспаления, протекающего в бронхах и склонного к генерализации, их назначения недостаточно. Последние годы изучения методов терапии ХОБЛ ознаменованы поиском мощных противовоспалительных агентов, способных замедлить воспалительный каскад в бронхах и легких, а следовательно, приостановить вовлечение других органов в системный патологический процесс. В результате трудов целой плеяды зарубежных и отечественных ученых в настоящее время разрабатываются и апробируются новые классы противовоспалительных лекарственных препаратов, способных уменьшать выраженность обострения ХОБЛ. Среди них: ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (иФДЭ-4), ингибиторы матриксной металлопротеазы-9

(иММП-9), антагонисты хемокинов и цитокинов, ингибиторы ядерного фактора каппа-В (иNFkB), ингибиторы фактора некроза опухоли- α (иФНО) и многие другие [83]. Их отдельными представителями, находящимися в стадии разработки и не имеющими, являются GSK256066 и RPL554 (иФДЭ-4); AZ11557272 (иММП-9); ADZ8309 и SD282 (антагонисты цитокинов); PS-1145 и BMS-345541 (иNFkB) и другие.

Одним из первых утвержденных и хорошо исследованных в Европе инновационных противовоспалительных таблетированных препаратов стал высокоселективный ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа (ФДЭ-4) — рофлумиласт (Даксас).

Таблетированная форма рофлумиласта подразумевает его однократный прием, а практическая работа с препаратом имеет ряд особенностей и правил, выделенных нами в собственном наблюдательном исследовании, о котором будет рассказано в следующих статьях.

Тем не менее, основная роль ФДЭ-4 сводится к влиянию на аденилатциклязную систему, которая осуществляет контроль над воспалением, регулирует микробицидную активность макрофагов и выработку ими активных форм кислорода.

В период стихания обострения ХОБЛ в «клетках-дирижерах» восстановления — макрофагах и лимфоцитах накапливается мощная противовоспалительная субстанция, которой является циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). цАМФ выполняет в организме роль вторичного посредника (мессенджера), который опосредует биологическую функцию гормонов путем индукции или инактивации клеточных протеинкиназ. Накопление цАМФ в макрофагах приводит к снижению их разрушающей для клеток активности. Расщепление цАМФ с образованием провоспалительного АМФ катализируется фосфодиэстеразами, которые, разрушая цАМФ, способствуют увеличению активности макрофагов и поддержанию вялотекущего воспаления.

Таким образом, ингибирование адениловой фосфодиэстеразы (4-й тип) ведет к подавлению функции тучных клеток, эозинофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов. Кроме того, цАМФ играет определенную роль в морфологии, подвижности, пигментации кле-

ток, в кроветворении и формировании клеточного иммунитета. В ряде клинических исследований рофлумиласт продемонстрировал свою эффективность в отношении снижения многих маркеров воспаления, в частности ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, С-РБ, ММП-9 и фибриногена [84]. Кроме того, существуют работы, доказывающие не только хорошую лабораторную, но и положительную клиническую динамику [85–88] течения коморбидной патологии, что в конечном итоге отражается на улучшении качества жизни больных ХОБЛ [89].

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что противовоспалительная терапия ХОБЛ у коморбидных пациентов с частыми обострениями и маркерами хронического системного воспаления должна содержать рофлумиласт — современный препарат, профилактирующий развитие очередного обострения и, что особенно важно, снижающий риск декомпенсации основной и сопутствующей патологии, имеющей место у коморбидного больного ХОБЛ. ■

Литература

57. Heijdra Y. F., Pinto-Plata V., Frants R., Rassulo J., Kenney L., Celli B. R. Muscle strength and exercise kinetics in COPD patients with a normal fat-free mass index are comparable to control subjects // *Chest*. 2003; 124 (1): 75–82.
58. Schermer T. R. J., Folgering H. T. M., Bottema B. J. A. M., Jacobs J. E., Schayck C. P. van, Weel C. van. The value of spirometry for primary care: asthma and COPD // *Prim Care Resp J*. 2000; 9: 51–55.
59. Chavannes N. H., Schermer T. R. J., Akkermans R. P. Interpretation of spirometry in general practice: pattern recognition and decisionmaking // *Eur Resp J*. 2002; 20: Suppl 38, 414 s.
60. Harik-Khan R. I., Fleg J. L., Wise R. A. Body mass index and the risk of COPD // *Chest*. 2002. Vol. 121. P. 370–376.
61. Tompkins D. H., Besnard V., Lange A. W., Keiser A. R., Wert S. E., Bruno M. D., Whitsett J. A. Sox2 Activates Cell Proliferation and Differentiation in the Respiratory Epithelium // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011, 45: 101–110.
62. Невзорова В. А., Бархатова Д. А., Бродская Т. А. и др. Состояние нутритивного статуса и опыт его коррекции при хронической обструктивной болезни легких // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010. № 4. С. 28–32.
63. Schindler R., Mancilla J., Endres S., Ghorbani R., Clark S. C., Dinarello C. A. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF // *Blood*. 1990; 75: 40–47.
64. Bataille R., Klein B. C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo // *Arthritis Rheum*. 1992; 35: 982–984.
65. Strassmann G., Fong M., Kenney J. S., Jacob C. O. Evidence for the involvement of interleukin-6 in experimental cancer cachexia // *J Clin Invest*. 1992. V. 89: P. 1681–1684.
66. Papanicolaou D. A., Tsigos C., Torpy D. J., Defensor R., Thompson B., Chrousos G. P. Recombinant interleukin-6 effects on pituitary secretion in humans // *J Invest Med*. 1996; 44: A266.
67. Coley W. B. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas; with a report of ten original cases // *Am. J. Mod. Sci*. 1893, 105: 487–511.
68. Shear M. J. Chemical treatment of tumors. IX. Reactions of mice with primary subcutaneous tumors to injection of hemorrhage-producing bacterial polysaccharide // *J. Natl. Cancer I st*. 1944, 4: 461–476.
69. Vassalli, P. The pathophysiology of tumor necrosis factors // *Annu. Rev. Immunol*. 1992, 10: 411–452.
70. Chung A., Wright J. L. Proteases and emphysema // *Curr Opin Pulm Med*. 2005; 11 (2): 153–159.
71. Kelli P. G., Moitov J. D., Ning M. M. Oxidant stress and MMP-9 in acute ischemic stroke // *Stroke*. 2008; 3: 24–26.
72. Brajer B., Batura-Gabryel H., Nowicka A. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression // *J Physiol Pharmacol*. 2008; 59 (Suppl 6): 145–152.
73. Cirmanova V., Bayer M., Starka L. The effect of leptin on bone — an evolving concept of action // *Physiol. Res*. 2008. Vol. 57. P. 143–151.
74. Coin A., Sergi G., Marin S. Predictors of low bone mineral density in elderly males with chronic obstructive pulmonary disease: the role of body mass index // *Aging Male*. 2010. Vol. 13, № 2. P. 142–147.
75. Manolagas S. C., Jilka R. L., Bellido T., O'Brien C. A., Parfitt A. M. Interleukin-6 type cytokines and their receptors // *Principles of Bone Biology*. San Diego: Academic Pr 1996: 70–13.
76. Manolagas S. C., Jilka R. L. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis // *N Engl J Med*. 1995; 332: 305–311.
77. Roodman G. D., Kurihara N., Ohsaki Y., Kukita A., Hosking D., Demulder A. Interleukin-6. A potential autocrine/paracrine factor in Paget's disease of bone // *J Clin Invest*. 1992; 89: 46–52.
78. Girasole G., Jilka R. L., Passeri G., Boswell S., Boder G., Williams D. C. et al. 17 beta-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens // *J Clin Invest*. 1992; 89: 883–891.
79. Klein B., Wijdenes J., Zhang X. G., Jourdan M., Boiron J. M., Brochier J. Murine anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for a patient with plasma cell leukemia // *Blood*. 1991; 78: 1198–1204.
80. De Benedetti F., Massa M., Pignatti P., Albani S., Novick D., Martini A. Serum soluble interleukin-6 (IL-6) receptor and IL-6/soluble IL-6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis // *J Clin Invest*. 1994; 93: 2114–2119.
81. Franco C. B., Paz-Filho G., Gomes P. E. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D // *Osteoporosis Int*. 2009. Vol. 20, № 11. P. 1881–1887.
82. Dimai H. P., Domej W., Leb G. et al. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia // *J Bone Miner Res*. 2001. Vol. 16. P. 2132–2141.
83. Hakim A., Adcock I. M., Usmani O. S. Corticosteroid resistance and novel anti-inflammatory therapies in chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future direction // *Drugs*. 72: 1299–1312.
84. Sabatini F., Petecchia L., Boero S., Silvestri M., Klar J., Tenor H., Beume R., Rossi G. A. A phosphodiesterase 4 inhibitor, roflumilast N-oxide, inhibits human lung fibroblast functions in vitro // *Pulm Pharmacol Ther*. 2010; 23 (4): 283–91.
85. Field S. K. Roflumilast, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, for COPD patients with a history of exacerbations // *Clin Med Insights: Circul Respir Pulm Med*. 2011; 5: 57–70.
86. Growcott E. J., Spink K. G., Ren X., Afzal S., Banner K. H., Wharton J. Phosphodiesterase type 4 expression and anti-proliferative effects in human pulmonary artery smooth muscle cells // *Respir Res*. 2006, Jan 19; 7: 9.
87. Vollert S., Kaessner N., Heuser A., Hanauer G., Dieckmann A., Knaack D., Kley H. P., Beume R., Weiss-Haliti C. The glucose-lowering effects of the PDE4 inhibitors roflumilast and roflumilast-N-oxide in db/db mice // *Diabetologia*. 2012; 55 (10): 2779–88.
88. Rabe K. F., Bateman E. D., O'Donnell D. Roflumilast — an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2005; 366: 563–571.

Тевакомб со счетчиком доз

Дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) признаны эффективным устройством для ингаляционного введения ряда важных лекарственных препаратов, используемых при лечении заболеваний, сопровождающихся обструкцией дыхательных путей, таких как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Но в настоящее время для пациентов, использующих ДАИ, одним из серьезных затруднений является отслеживание количества израсходованных доз и определение времени замены. Из-за того, что на устройстве отсутствует индикация количества препарата, пациенты рискуют ввести недостаточную для достижения терапевтического эффекта дозу, выбросить не полностью использованный ингалятор или использовать его сверх номинального количества доз.

Установка счетчика доз в ДАИ позволяет повысить удовлетворенность пациентов, что подтверждено в исследовании с участием 268 пациентов, страдающих астмой и ХОБЛ, имевших не менее чем четырехлетний опыт применения ингаляторов [1]:

- на исходном уровне 62% пациентов высказывали обеспокоенность ввиду того, что не знали количество оставшегося в их ингаляторах лекарства;
- 92% пациентов согласились, что счетчик доз поможет предотвратить неожиданное израсходование препарата;
- 93% пациентов согласились, что счетчик доз давал бы возможность узнавать о необходимости замены баллончика;
- 90% пациентов согласились, что счетчик доз помог бы им отслеживать использование лекарства;
- 90% пациентов согласились, что счетчик доз дал бы им дополнительную уверенность в обеспеченности лекарственным средством.

Приведенные результаты исследования показывают, что дополнение ДАИ встроенным счетчиком доз является для пациентов надежным индикатором количества оставшихся в ингаляторе рекомендованных доз.

Таким образом, добавление встроенного счетчика доз предоставит пациентам следующие возможности:

- надежный способ определения количества оставшихся доз лекарства в ДАИ;
- повысит удовлетворенность пациентов;
- создаст условия для соблюдения предписанного врачом режима приема лекарства. Для врачей встроенный счетчик доз обеспечит объективное средство контроля за выполнением предписаний в лечении и повысит уверенность в том, что пациенты не будут применять ингаляторы после того, когда количество доз израсходовано. Кроме того, счетчики доз должны помочь уменьшить расход денежных средств на необоснованное приобретение новых запасов препарата, а также уменьшить число обращений в поликлинику.

В июле 2013 г. компания TEVA зарегистрировала встроенный счетчик доз для препарата Тевакомб (салметерол/флутиказон) [2]. ■

При информационной поддержке ООО «ТЕВА»

Литература

1. Wasserman R. L., Sheth K., Lincourt W. R. et al. Real-world assessment of a metered-dose inhaler with integrated dose counter // Allergy Asthma Proc. 2006, Nov-Dec; 27 (6): 486–492.
2. Инструкция по применению препарата Тевакомб ЛСР-008795/10. (Изменение № 2 от 03.07.2013 г.)



КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ФЕВРАЛЬ
10-Я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА А.М. ВЕЙНА
«ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 2014»
 7–8 февраля, Москва, ул. Русаковская 24,
 гостиница «Холидей Инн, Москва, Сокольники»
 E-mail: vc@paininfo.ru
 www.vein.paininfo.ru

XVII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»
III ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ
IV ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР
 21-я Международная медицинская выставка
 «Здоровье матери и ребенка-2014»
 14–16 февраля 2014 года г. Москва,
 Краснопресненская наб., д. 12,
 Центр международной торговли, 4 –й подъезд
 www.pediatr-russia.ru

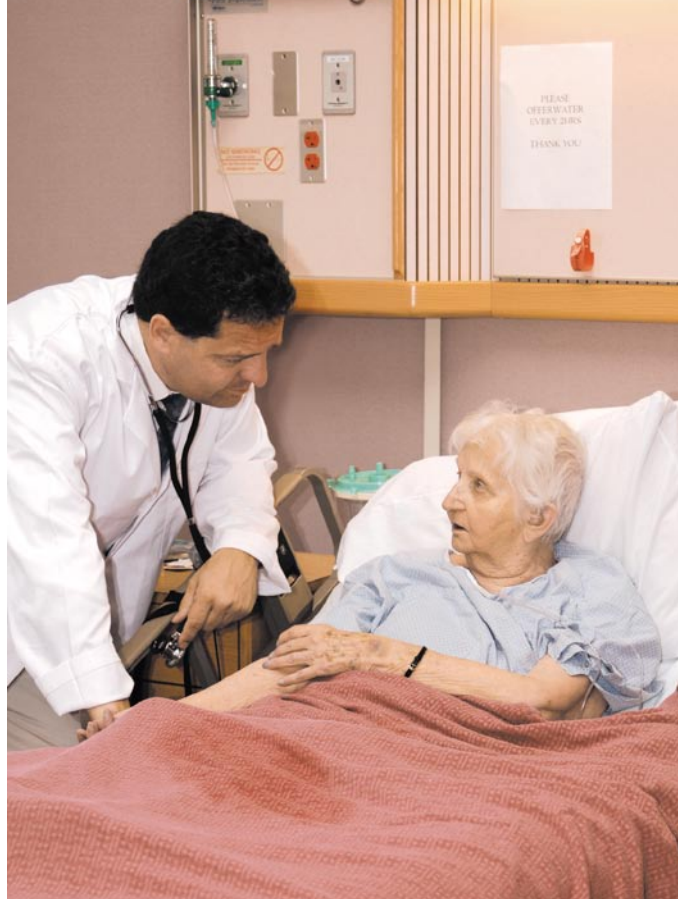
ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ
III НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
 18 февраля, Здание Правительства Москвы
 (ул. Новый Арбат, 36/9)
 Тел.: (495) 797-62-92
 E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
 www.infomedfarmdialog.ru

МАРТ
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ
IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
 13 марта, Здание Правительства Москвы
 (ул. Новый Арбат, 36/9)
 Тел.: (495) 797-62-92
 E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
 www.infomedfarmdialog.ru

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ
X МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД
ЭНДОКРИНОЛОГОВ
 29 марта, Здание Правительства Москвы
 (ул. Новый Арбат, 36/9)
 Тел.: (495) 797-62-92
 E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
 www.infomedfarmdialog.ru

АПРЕЛЬ
XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
«ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»
 7–11 апреля, Москва, проспект Вернадского, д. 84
 (здание РАГС)
 Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования
 и науки РФ, РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»
 Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09
 Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru

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



Помощь уходящему

Паллиативная медицина для России — дело новое. Важно, чтобы с самого начала ею занимались профессионалы.

Прошел без малого год с того момента, как был опубликован приказ Минздрава России, определяющий порядок оказания паллиативной медицинской помощи неизлечимым больным. Эта сфера лечебной деятельности давно нуждалась в регуляции, поэтому выход приказа — дело, несомненно, благое. Какие трудности возникают с его выполнением? И, главное, изменилось ли положение пациентов, которые нуждаются в паллиативной помощи?

Медицина милосердия

С прогрессом науки и совершенствованием медицинских технологий большая часть пациентов, которые в прежние времена были бы обречены на смерть, сегодня выживают, превращаясь в хронических больных. Чаще всего уходу из жизни предшествует конечный период продолжительностью от нескольких недель до нескольких месяцев. Улучшение качества жизни пациентов с конечной стадией хронических прогресси-

рующих заболеваний является одной из важнейших медико-социальных проблем. Помочь ее решить призвана паллиативная медицина. По последнему определению ВОЗ, паллиативная помощь (ПП) — направление медицинской и социальной деятельности, целью которого является улучшение качества жизни инкурабельных больных и их семей посредством предупреждения и облегчения их страданий, благодаря раннему выявлению, тщательной оценке и купированию боли и других симптомов — физических, психологических и духовных.

По рекомендациям ВОЗ, норматив числа коек для оказания паллиативной помощи составляет 25–30 на 300–400 тыс. населения. В различных странах эта служба организована по-разному. Например, в Великобритании существовало на прошлый год 969 подразделений (из них 189 — хосписы), оказывающих ПП, причем пациенты, главным образом, находились дома или в стационаре, а меньшинство из них закончили свои

дни в хосписах. В Испании хосписов нет вовсе (при том, что подразделений ПП насчитывается 485), а в соседней Франции существуют только хосписы и домашний уход (487 подразделений). В России число коек паллиативной помощи, исходя из нормативов ВОЗ, должно составить от 9000 до 14000.

Долго запрягаем...

До недавнего времени паллиативной помощи в России, по сути дела, не было. По отчетным данным Минздравсоцразвития РФ за 2006 г. в целом по стране функционировало чуть более 1000 коек паллиативной помощи в 21 хосписе и 10 хосписных отделениях (отделениях паллиативной помощи) в структуре больниц разного профиля. Приказ Минздрава России № 1343н от 21 декабря 2012 г. «О порядке оказания паллиативной медицинской помощи» призван изменить ситуацию. В нем говорится, что паллиативная медицинская помощь (ПМП) оказывается неизлечимым больным, имеющим существенно ограниченные физические или психические возмож-

ности и нуждающимся в интенсивной симптоматической терапии, психосоциальной помощи, длительном пестороннем уходе. ПМП может оказываться амбулаторно, в дневном стационаре и стационарно. Нормативы следующие: 1 врач на 20 тысяч сельского или 100 тысяч городского населения. Принятая 11 марта 2013 г. Программа госгарантий бесплатного оказания медицинской помощи предусматривает формирование системы ПМП из расчета 100 коек на 1 млн населения (т. е. всего около 14 тыс.) и подготовку медицинских работников соответствующей специальности. Теперь создание отделений и кабинетов паллиативной медицинской помощи стало не делом доброй воли регионального руководства, а их прямой обязанностью. Средние нормативы финансовых затрат на 1 койко-день в медицинских организациях, оказывающих ПМП в стационарных условиях (включая больницы сестринского ухода), за счет средств соответствующих бюджетов в 2013 г. — 1537,1 руб., в 2014 г. — 1654,3 руб., в 2015 г. — 2137 руб.

На сегодняшний день неизлечимыми больными в подавляющем большинстве случаев занимаются участковые терапевты. «Очень важным является то, что по закону паллиативную медицинскую помощь должен оказывать врач, прошедший соответствующее обучение и имеющий удостоверение государственного образца», — уверен д.м.н., профессор Георгий Новиков, председатель Правления Российской Ассоциации паллиативной медицины, являющейся коллективным членом Европейской ассоциации паллиативной медицины. Ведение таких больных имеет особенности как в отношении применения анальгетиков, так и применения других средств для избавления от боли и облегчения других тяжелых проявлений заболевания.

В феврале на факультете последипломного образования МГМСУ им. А. И. Евдокимова была создана первая в России кафедра паллиативной медицины. «Очевидна необходимость организации профильных кафедр в ведущих медицинских вузах в субъектах федерации», — уверен профессор Новиков. — Необходимо также рассмотреть вопрос о создании научной специальности «Паллиативная медицина», задачами которой являлись бы теоретическое обоснование и практическая разработка эффективных и без-

опасных медицинских вмешательств, направленных на улучшения качества жизни пациентов».

Пять дней покоя

С момента выхода закона об оказании паллиативной помощи прошел почти год. Можно подвести первые итоги. «Я считаю огромным успехом, что нам удалось добиться изменения некоторых нормативных актов, касающихся выписки рецептов на опиоидные анальгетики», — считает руководитель Центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИО им. П. А. Герцена МЗ РФ, д.м.н. Гузель Абузарова. Раньше при выписке из стационара онкологический больной уезжал домой без привычных препаратов, которые снимали боль. До того момента, как он становился на учет в участковой поликлинике, могло пройти больше недели. Теперь врачи могут снабдить такого пациента наркотическими анальгетиками из расчета на пять дней или разово выписать рецепт на обезболивающие препараты. «В системе паллиативной помощи увеличена максимальная дозировка наркотических анальгетиков в два раза по сравнению с онкологическими стационарами», — напоминает профессор Новиков. — Это значительно облегчит состояние пациентов с сильной хронической болью».

Однако кроме явных успехов существуют и нерешенные вопросы. В настоящий момент целесообразно реализовать целый комплекс организационно-методологических мероприятий. Во-первых, открыть в субъектах РФ структурные подразделения ПМП в соответствии с Порядком оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению и привести в соответствие существующие в системе здравоохранения структуры ПМП. Во-вторых, разработать на основе мультидисциплинарного подхода образовательные программы последипломного профессионального образования медицинских работников по ПМП и включить эти вопросы в учебные программы додипломного образования.

И, наконец, существуют нерешенные вопросы в отношении проведения терапии хронической боли опиоидными анальгетиками. По данным Гузель Абузаровой, примерно 433 тысячи онкобольных нуждаются в обезболивании, и 80% из них — в сильнодей-

ствующем анальгетике (но получают его далеко не все). Есть еще пациенты с ВИЧ-инфекцией, ревматологическими, неврологическими и прочими заболеваниями, которым также необходимы сильные анальгетики, но их потребности вообще не учитываются. Если в Москве обеспеченность современными обезболивающими препаратами достигает 47–68%, то в большинстве регионов эта цифра едва дотягивает до 4%. В отдельных регионах обезбоживание получают около 10% пациентов (в виде инъекций, а золотым стандартом является пролонгированное неинвазивное обезбоживание без использования инъекций). В Москве в 2012 году наркотические анальгетики в виде пластырей и таблеток получали 47% из числа умерших, в то время как во многих регионах — лишь 2–5%, а есть регионы, которые вообще не заказывают такие препараты. Такая ситуация стала возможной вследствие опиоидофобии, прочно укоренившейся в стране. Прежде всего, законодательство хотя и обеспечивает контроль оборота наркотических средств, в то же время не связывает руки медицинским работникам. При этом в России есть достаточно безопасные в наркогенном отношении лекарственные формы, из которых опиоид невозможно извлечь без специального, крайне дорогостоящего оборудования. Например, трансдермальные терапевтические системы (пластыри), которые обеспечивают медленное, дозированное и длительное поступление анальгетика в кровь и сводят к минимуму риск развития наркотической зависимости.

С другой стороны, выросло целое поколение врачей, не умеющих работать с опиоидными обезболивающими препаратами. В отношении них существует масса предрассудков не только у обывателей, но и в медицинском сообществе (например, что они сокращают срок жизни онкологических больных). «Напротив, доказано, что раннее назначение опиатов в малых дозах повышает срок жизни у инкурабельных больных», — говорит Гузель Абузарова.

Итак, мы видим, что проблема доступности паллиативной медицинской помощи сдвинулась с мертвой точки. Как будет развиваться этот вид медицинской помощи, будет зависеть от многих факторов. И финансирование — не единственный из них. ■

Роль альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической полинейропатии

С. А. Ананьева, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО СамГМУ МЗ РФ, Самара

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, гипергликемия, альфа-липоевая кислота, свободные радикалы, антиоксиданты, гликемический контроль, препрандиальная гликемия, постпрандиальная гликемия.

Keywords: pancreatic diabetes, diabetic neuritis, hyperglycemia, alpha lipoic acid, free radicals, antioxidant, glycemic control, pre-prandial glycemia, post-prandial glycemia.

Распространенность сахарного диабета (СД) как в нашей стране, так и во всем мире приобрела эпидемические масштабы. Остановить рост заболеваемости СД на данный момент не удастся, несмотря на огромные усилия, направленные на решение этой глобальной проблемы. Прогнозируемое увеличение числа больных СД к 2025 г. до 6% от населения планеты (380 млн человек) при отсутствии действенных превентивных мер остро ставит задачу не только адекватной коррекции гликемии, но и предотвращения развития осложнений, а также их лечения.

Диабетическая нейропатия — одно из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета, возникающее у большинства пациентов через 10–20 лет заболевания. В большинстве случаев поражение периферических нервных волокон носит симметричный характер и проявляется потерей чувствительности по типу «носков». На фоне утраты различных видов чувствительности пациенты страдают от болей в нижних конечностях, что является основной жалобой, которая заставляет пациентов обращаться к врачу. При этом потеря чувствительности сопровождается неадекватным восприятием травматических воздействий, атаксией. Результатом многообразных нарушений периферической иннервации является развитие трофических язв нижних конечностей.

Как правило, полинейропатию рассматривают как поздний синдром в течении заболевания, однако ее симптомы могут быть выявлены уже на ранних стадиях СД. Так, по имеющимся данным, к моменту постановки диагноза СД клинические проявления дистальной полинейропатии выявляются у 20–25%. Частота периферической полинейропатии при СД 1-го типа составляет 13–54%, при СД 2-го типа — 17–45% [1]. Данные о распространенности полинейропатии по разным источникам варьируют в широком диапазоне, что связано с трудностью диагностики имеющихся нарушений и зависит от метода обследования. Фактическая частота нейропатии, выявляемая диабетологами, значительно превосходит регистрируемую как при СД 1-го типа, так и при СД 2-го типа [2]. При манифестации СД у 7% больных уже имеются определенные признаки диабетической нейропатии [3]. Через 10 лет от начала заболевания они выявляются у 25% больных, через 25 лет — у 50% [4]. Полинейропатия обнаруживается у 25% больных со стойкой компенсацией обмена веществ, а при декомпенсации СД — у 79% больных [5]. Диабетическая нейропатия может осложнять течение других хронических осложнений диабета, например, остеоартропатии и трофических язв нижних конечностей. Риск возникновения необходимости ампутации нижних конечностей у больного СД с установленным диагнозом диабетической нейропатии увеличивается в 1,7 раза, а если к перечисленным факторам присоединяются характерные деформации стоп — в 12 раз [6]. Следовательно, лечение и профилактика данного осложнения СД составляет одну из самых актуальных проблем диабетологии.

На сегодняшний день патогенез поражений нервной системы при сахарном диабете рассматривается с позиций двух теорий, дополняющих друг друга: метаболической и сосудистой. В основе метаболической теории лежит так называемая активация полиолового шунта, в результате которой происходит синтез сорбитола из глюкозы под действием фермента альдозоредуктазы в леммах. Дальнейшее развитие нарушений объясняют накоплением сорбитола в шванновских клетках, что приводит к их набуханию и в конце концов — гибели. Впрочем, известно, что накопление сорбитола происходит не в миллимолярных, а в микромолярных концентрациях и не может существенно влиять на градиент осмотического давления [2].

Наряду с этим часть исследований показала, что активация полиолового шунта влияет на состояние интраневрального кровообращения, приводя к его ослаблению, что влечет за собой развитие функциональных и структурных изменений нервных волокон. Общим звеном обеих теорий является оксид азота (NO). Высокоактивный и живущий недолго радикал NO играет роль нейронального мессенджера в центральной нервной системе, а также является эндотелиальным релаксирующим фактором, который опосредует вазодилатацию. Обязательным кофактором превращения глюкозы в сорбитол, а также синтеза NO является НАДФН (NADPH), запасы которого истощаются при активации полиолового шунта. Кроме того, гипергликемия приводит к снижению активности протеинкиназы C, участвующей в синтезе NO, и к соответствующему уменьшению образования последнего. Это, в свою очередь, приводит к снижению интраневрального кровообращения и ишемии нерва, что отражается на скорости проведения возбуждения по нервным волокнам [2, 14].

Гипергликемия также вызывает снижение транспорта миоинозитола в клетку, что приводит к демиелинизации нервных волокон.

Следствием длительной гипергликемии является также избыточное образование конечных продуктов гликирования. Определенная роль в развитии диабетической полинейропатии принадлежит и перекисному окислению липидов, когда значительно возрастает образование свободных радикалов. Свободные радикалы вызывают деструкцию эндотелия, а также подавляют синтез простагличина, который, в свою очередь, способствует расширению сосудов и является физиологическим ингибитором агрегации тромбоцитов [2, 14].

Стоит отметить, что инсулинотерапия, по данным последних исследований, не является тем единственным фактором, который может полностью исключить развитие полинейропатии, хотя доказано, что у больных СД 2-го типа компенсация углеводного обмена приводит к увеличению активности антиоксидантных ферментов и уменьшению выраженности оксидативного стресса [7].

Результаты исследований UKPDS и ADVANCE не показали достоверного влияния хорошего контроля гликемии в течение длительного времени на состояние периферических нервов у больных СД 2-го типа [8, 9].

Таблица 1

Оценка интенсивности симптомов по шкале NSS

Частота проявления симптомов	Интенсивность симптомов			
	Отсутствие	Легкая	Умеренная	Тяжелая
Периодически	0	1,00	2,00	3,00
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постоянно	0	1,66	2,66	3,66

До начала и в ходе исследования пациентов обследовали с использованием клинических и лабораторных методов по следующим параметрам:

- объективное обследование (определение частоты сердечных сокращений и артериального давления, аускультация сердца и легких, осмотр кожи и слизистых, пальпация и перкуссия живота);
- оценка субъективных жалоб пациента;
- количественная оценка симптомов (NSS);
- клиническое неврологическое обследование с использованием количественных тестов для оценки степени выраженности неврологических расстройств (NDS);
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- гликемический профиль;
- биохимический анализ крови.

Для количественной оценки основных симптомов нейропатии (боль, жжение, парестезии, онемение) использовалась схема невропатического симптоматического счета (NSS) как по отдельным симптомам, так и по сумме баллов. Общий счет баллов был распределен от 0 (нет симптомов) до 14,64 (все симптомы тяжелые и постоянные). Клинически значимым считали улучшение значений по суммарной шкале более чем на 30% от исходных (табл. 1).

Клиническое неврологическое исследование проводили для объективной оценки выраженности сенсомоторных расстройств в соответствии со шкалой NDS, разработанной M. J. Young (1993). При этом оценивали наличие ахиллова рефлекса и пороги чувствительности:

- тактильной с помощью монофиламента, который оказывает давление на кожные покровы с силой 10 г/см²;
- температурной с помощью термического наконечника Tip-term;
- вибрационной с помощью градуированного неврологического камертона, который вибрирует с частотой 128 Гц.

Подсчет суммы баллов проводился следующим образом: 0 — норма, 1 — снижение, 2 — отсутствие для каждой стороны. Следовательно, максимальная общая сумма баллов могла быть 10. При этом сумма баллов от 0 до 1 свидетельствовала об отсутствии или наличии у пациента начальных признаков периферической сенсомоторной полинейропатии, от 3 до 5 баллов — об умеренной, от 6 до 8 — средней тяжести, от 9 до 10 — о тяжелой степени нейропатии.

Переносимость исследуемого препарата оценивалась в баллах на основании субъективных симптомов и ощущений, о которых сообщал пациент, и объективных данных по следующим критериям:

- 1 балл — очень хорошая (не отмечаются побочные эффекты);
- 2 балла — хорошая (наблюдаются незначительные побочные эффекты, которые не вызывают серьезных проблем у пациента и не требуют отмены препарата);
- 3 балла — удовлетворительная (отмечаются побочные эффекты, которые оказывают влияние на состояние пациента, но не требуют отмены препарата);
- 4 балла — неудовлетворительная (имеет место нежелательный побочный эффект, который оказывает значительное негативное влияние на состояние больного и требует отмены препарата);
- 5 баллов — крайне неудовлетворительная (побочный эффект, требующий отмены препарата и принятия дополнительных медицинских мер).

Таким образом, в лечении диабетической полинейропатии важнейшее значение имеет не только оптимальный гликемический контроль, но и снижение избыточного веса, адекватный режим питания и физических нагрузок, поддержание нормального артериального давления.

Важным этапом лечения является патогенетическая терапия, которая подразумевает назначение нейротропных витаминов в комбинации с препаратами альфа-липоевой кислоты. При наличии болей также рекомендуют использование антидепрессантов, местное применение мазей, содержащих капсаицин.

Эффективность альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической нейропатии была доказана сравнительно недавно. Главное значение этого вещества как биокатализатора энергетического обмена основывается на коэнзимной функции альфа-липоевой кислоты относительно ключевых ферментов цикла Кребса. Альфа-липоевая кислота активирует митохондриальные ферменты и таким образом противодействует потере энергии, которая имеет место при сахарном диабете: повышается окисление глюкозы, тормозятся глюконеогенез и кетогенез. Альфа-липоевая кислота является мощным липофильным антиоксидантом. Накапливаясь в нервных волокнах, она снижает содержание свободных радикалов, увеличивает эндоневральный кровоток, нормализует содержание NO, регулятора расслабления сосудистой стенки, улучшает эндотелиальную функцию, снижает уровень общего холестерина, увеличивает антиатерогенную фракцию липопротеинов высокой плотности. Как антиоксидант альфа-липоевая кислота предотвращает повреждение организма свободными радикалами. В настоящее время это соединение активно используется в комплексной терапии полинейропатии. Кроме того, в литературе появились отдельные сообщения об эффективности препаратов альфа-липоевой кислоты при лечении нейропатических трофических язв нижних конечностей у больных СД [10–13, 15, 16].

В конце 2003 г. в клинике Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко АМН Украины были проведены клинические испытания нового препарата альфа-липоевой кислоты Диалипона (ПАО «Фармак», Украина), зарегистрированного в России как Нейролипон (регистрационный номер ЛП-001253).

Целью исследования была оценка эффективности и переносимости указанного препарата у больных СД, страдающих диабетической полинейропатией [17].

Материал и методы исследования

В исследование было включено 60 человек (23 мужчины и 37 женщин), из которых 31 имел СД 1-го типа (средний возраст — 40,3 ± 2,2 года) и 29 — СД 2-го типа (средний возраст — 57,8 ± 1,6 года). Все пациенты были рандомизированы на две группы. Пациенты основной (n = 30) и группы сравнения (n = 30) не отличались по возрасту. Так, средний возраст больных основной группы составил 49,0 ± 2,3 года, а пациентов контрольной группы — 48,8 ± 2,9 года. Большинство обследуемых пациентов имели избыточный вес тела: у больных основной группы индекс массы тела (ИМТ) был в среднем 28,0 ± 1,13 кг/м², контрольной — 27,9 ± 1,4 кг/м².

Пациенты основной группы получали Нейролипон в виде внутривенных инфузий 3% раствора препарата (600 мг) в 100–200 мл 0,9% раствора натрия хлорида ежедневно 1 раз в сутки в течение 20 дней. Пациенты группы сравнения получали другой препарат альфа-липоевой кислоты (Берлитион, Берлин-Хеми, Германия) в виде внутривенных инфузий 600 мг по аналогичной схеме.

В исследование пациенты отбирались по следующим критериям:

- больные с установленным диагнозом СД 1-го и 2-го типов женского и мужского пола в возрасте от 18 до 70 лет;
- наличие выраженной периферической симметричной сенсомоторной полинейропатии (NDS-Score > 5);
- информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Сопутствующая терапия не включала препараты, содержащие серу, и витамины группы В.

Таблица 2

Динамика показателей неврологического обследования в основной и контрольной группах

Показатели NSS и NDS		Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 30)
NSS	До начала терапии	9,55 ± 0,3	9,45 ± 0,4
	На 7–10 день терапии	6,51 ± 0,3**	6,78 ± 0,4**
	После проведенного курса	3,12 ± 0,4**	3,35 ± 0,5**
NDS	До начала терапии	8,4 ± 0,3	7,8 ± 0,3
	На 7–10 день терапии	7,4 ± 0,4*	7,0 ± 0,4
	После проведенного курса	4,8 ± 0,3**	4,2 ± 0,4**

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ — достоверность разницы по сравнению с начальными значениями, n — число пациентов.

Таблица 3

Динамика показателей гликемии в основной и контрольной группах

Гликемия, ммоль/л	Основная группа (n = 30)		Группа сравнения (n = 30)	
	До начала терапии	После курса	До начала терапии	После курса
Препрандиальная	11,3 ± 0,7	7,2 ± 0,3**	9,8 ± 0,8	7,4 ± 0,4*
Постпрандиальная	11,3 ± 0,8	8,1 ± 0,4**	10,8 ± 0,9	8,4 ± 0,5*

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ — достоверность разницы показателей до и после проведенной терапии, n — число пациентов.

Результаты и их обсуждение

При оценке эффективности лечения в основной и группе сравнения было отмечено, что по всем показателям результаты лечения были сопоставимы (табл. 2). Кроме того, в основной группе отмечалась более эффективная коррекция сенсомоторных нарушений по шкале NDS (на 7–10 сутки терапии имело место достоверное снижение баллов с $8,4 \pm 0,3$ до $7,4 \pm 0,4$ ($p < 0,05$)). В целом эффективность Нейролипона практически во всех случаях была оценена как высокая, так как улучшение показателей NSS и NDS составило от 40% до 80%.

Отдельно стоит подчеркнуть, что у всех пациентов с трофическими язвами нижних конечностей наблюдалось заживление на протяжении 21–30 дней, что совпадает с многочисленными сообщениями о высокой эффективности препаратов альфа-липоевой кислоты в комплексной терапии нейропатической формы синдрома диабетической стопы.

Переносимость исследуемого препарата Нейролипон была оценена как хорошая. В основной группе очень хорошая переносимость (1 балл) отмечена у 29 больных и у одного — удовлетворительная (3 балла), которая проявлялась незначительной эритемой кожных покровов, которая спонтанно проходила в течение двух дней.

В группе сравнения у 28 пациентов отмечалась очень хорошая переносимость препарата (1 балл) и у двух — удовлетворительная (3 балла) — легкая тошнота, которая проходила сама.

Наличие описанных побочных эффектов соответствует данным о возможных побочных явлениях, приведенным в инструкциях к препаратам альфа-липоевой кислоты: зуд, эритема, крапивница, диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея).

Лабораторные показатели общего анализа крови на протяжении курса лечения достоверно не изменялись и в целом не отличались от нормальных. Наблюдалось достоверное улучшение показателей пре- и постпрандиальной гликемии (табл. 3).

Выводы

1. Проведенные испытания показали, что препарат Нейролипон производства ПАО «Фармак» (Украина) является высокоэффективным

средством лечения периферической симметричной сенсомоторной полинейропатии у больных сахарным диабетом (снижение показателей по шкале NSS в среднем более чем на 60%) и по эффективности сравним с Берлитионом производства компании «Берлин-Хеми» (Германия).

2. Переносимость препарата оценена как хорошая. Побочные эффекты, которые имели место, серьезно не повлияли на здоровье обследованных пациентов. Не было также ухудшения лабораторных показателей.
3. Препарат Нейролипон может быть рекомендован для использования в комплексной терапии нейропатических трофических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом. ■

Литература

1. Галстян Г. Р. // Новый медицинский журнал. 1998. № 2. С. 16–22.
2. Дедов И. И. // Сахарный диабет. 1998. № 1. С. 7–18.
3. Pirart J. // Diabetes Care. 1978. Vol. 1. P. 168–188, 252–263.
4. Sims D. S., Cavanagh P. R., Ulbrecht Y. S. // The J. Amer. Physical Therapy Assn. 1988. Vol. 68. № 12. P. 1887–1901.
5. Дриготинов Б. В., Клебанов М. З. Поражения нервной системы при эндокринных болезнях. Минск: Беларусь, 1989.
6. Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю. Синдром диабетической стопы. Клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., 1998. 143 с.
7. Антонова К. В., Недосугова Л. В., Балаболкин М. М. и др. Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальное окисление липопротеидов низкой плотности и активности ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2 // Проблемы эндокринологии. 2003. Т. 49. № 2. С. 1–4.
8. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The Advance Collaborative Group // N. Engl. J. Med. Vol. 358. P. 560–572.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compare with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 837–853.
10. Болгарская С. В. Дифференциально-диагностические особенности и подход к лечению трофических язв нижних конечностей у больных сахарным диабетом: Автореф. дисс... канд. мед. наук: 14.01.14. Киев, 2004. 19 с.
11. Скибун В. М. Патогенетические аспекты терапии нейропатической формы диабетической стопы: Автореф. дисс. канд. мед. наук. К., 2003. 17 с.
12. Boulton A. J. M. Diabetic Neuropathy. Marius Press, Manchester, 1997. 207 p.
13. Young M. J., Breddy J. L., Veves A., Boulton A. J. M. The prediction of diabetic foot ulceration using vibration perception thresholds: a prospective study // Diabetes Care. 1994. № 17, p. 557–560.
14. Zigler et al. Diabetologia. 1995. № 38, p. 1425–1433.
15. Gurieva I. V., Komelyagina E. U., Kuzina I. V. Effects of short course treatment with antioxidant lipoic acid in diabetic foot and diabetic foot risk group patients // Joint Meeting of Neurodiab and Diabetic Foot Study Group of the EASD. 2000. P. 23.
16. Markevich Y. O., Pavlovsky M. P., Serhiyenko O. O. Alpha-Lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathic foot // Diabetologia. 1999. V. 42 (Suppl.1). P. 308.
17. Отчет по клиническим испытаниям препарата Диалипон производства «Фармак» в лечении больных сахарным диабетом с диабетической периферической полинейропатией. Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины 2004 г.

Нейролипон

Тиоктовая кислота

Почувствуй жизнь каждой клеткой



**Лечение
диабетической
и алкогольной
полинейропатии**



Реклама.

121357, Москва, ул. Верейская, 29, с. 154, 5 этаж, офис 44.
www.farmak.ua, e-mail: farmak.ua@gmail.com
Регистрационный номер: ЛП-001279, ЛП-001253.

Фармак[®]

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	14.01–11.03	2 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры, терапевты, врачи общей практики	13.01–06.05	4 мес
Дерматовенерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	09.01–05.03	2 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра неотложных состояний в клинике внутренних болезней, Москва	Терапевты	14.01–11.03	2 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	14.01–24.02	1,5 мес
Общая врачебная практика	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Терапевты, педиатры	10.01–02.07	6 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Врачи общей практики	14.01–22.04	3,5 мес
Современное акушерство и гинекологическая патология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	13.01–22.02	1,5 мес
Пульмонология	МГМСУ, кафедра пульмонологии, Москва	Врачи общей практики, терапевты, педиатры, фтизиатры	10.01–06.05	4 мес
Урогинекология	МГМСУ, кафедра урологии л/ф, Москва	Урологи, акушеры-гинекологи	13.01–08.02	1 мес
Актуальные вопросы эндокринологии	МГМСУ, кафедра эндокринологии и диабетологии, Москва	Эндокринологи	13.01–22.02	1,5 мес
Диабетология	МГМСУ, кафедра эндокринологии и диабетологии, Москва	Эндокринологи	20.01–29.04	3,5 мес
Гастроэнтерология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии ФУВ, Москва	Врачи общей практики, педиатры, терапевты, гастроэнтерологи	09.01–30.04	4 мес
Кардиология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФУВ, Москва	Врачи общей практики, педиатры, терапевты, кардиологи	09.01–30.04	4 мес
Терапия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра общей терапии ФУВ, Москва	Терапевты, врачи общей практики	09.01–30.04	4 мес
Педиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФУВ, Москва	Педиатры	13.01–07.03	2,5 мес
Пульмонология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра пульмонологии ФУВ, Москва	Врачи общей практики, педиатры, терапевты, фтизиатры, пульмонологи	09.01–30.04	4 мес
Акушерство и гинекология ПФ	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии ПФ, Москва	Акушеры-гинекологи	20.01–28.02	1,5 мес
Акушерство и гинекология	РМАПО, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	13.01–08.02	1 мес
Педиатрия	РМАПО, кафедра педиатрии, Москва	Врачи лечебных специальностей	09.01–03.05	4 мес
Детская эндокринология	РМАПО, кафедра детской эндокринологии, Москва	Детские эндокринологи	13.01–08.02	1 мес
Диетология	РМАПО, кафедра питания детей и подростков, Москва	Врачи лечебных специальностей	13.01–07.05	4 мес
Эндокринология	РМАПО, кафедра эндокринологии и диабетологии, Москва	Эндокринологи	13.01–08.02	1 мес
Диетология	РМАПО, кафедра диетологии, Москва	Диетологи, терапевты, педиатры	15.01–11.02	1 мес

теперь с **6**
месячного возраста
и при ларинготрахеите*

Дышите глубже!
Живите ярче...

Преимущество
полноценного курса лечения:

- ✓ Бронхиальной астмы
- ✓ ХОБЛ
- ✓ Ларинготрахеита

Будесонид.
Суспензия для ингаляций.

0,25 мг/мл №20, №60; 0,5 мг/мл №20, №60

Буденит Стери-Неб®

- new!** • Высокий профиль стерильности с 3-ступенчатой системой «горячего запечатывания»
- new!** • Возможность использования с 6-месячного возраста*
- new!** • Возможность использования при ларинготрахеите (крупе)*
- До 40% доступнее оригинального препарата – гарантия завершения курса терапии**

*Инструкция по применению препарата Буденит Стери-Неб (изменение №4 от 14.01.2013г., ЛСР-004200/10)
**Зарегистрированные цены на сайте www.grls.rosminzdrav.ru

TEVA

Мы делаем здоровье
доступным во всем мире

За дополнительной информацией обращаться:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 |
Тел. +7,495.6442234 | Факс. +7,495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm



Реклама

ЛОСЕК® МАПС®

«ГЛАВА СЕМЕЙСТВА» ОМЕПРАЗОЛОВ

Реклама

Лосек® МАПС® –
оригинальный
омепразол¹ высокого
качества²

таблетка **МАПС®**
обеспечивает лучшую
доставку омепразола
к париетальной клетке³

Лосек® МАПС®
доступнее по цене⁴

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лосек® МАПС® (таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг). Регистрационное удостоверение П №013848/01 от 29.09.2011
2. АстраЗенека Швеция. Пресс-релиз/Интернет портал Astrazeneca.se [Электронный ресурс], 13 июня 2013 г. URL: <http://www.astrazeneca.se/pressrum/pressmeddelanden-och-nyheter/Article/astrazenecas-strategi-for-outsourcing-till-indien-och-andra-land>
3. Лосек МАПС®/ Интернет-портал Gastroscan.ru [Электронный ресурс], 05 апреля 2013. URL: <http://www.gastroscan.ru/handbook/145/3576>
4. Цена в отпускном прайс-листе ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз» для дистрибьюторов на Лосек® МАПС® 20 мг №14 в декабре 2012 – 875,5 руб./уп., в мае 2013 – 169,4 руб./уп.



Сделано в Швеции

AstraZeneca

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Регистрационный номер: П N013848/01. Торговое название: Лосек® МАПС® (Losec MUPS®). Международное непатентованное название: омепразол (omeprazole). Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Лосек® МАПС® предназначен для лечения следующих заболеваний: язва двенадцатиперстной кишки, язва желудка, НПВП ассоциированные язвы и эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, эрадикация *Helicobacter pylori* при язвенной болезни, рефлюкс эзофагит, симптоматическая гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, связанная с повышенной кислотностью, синдром Золлингера-Эллисона. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Известная повышенная чувствительность к омепразолу, замещенным бензимидазолам или другим ингредиентам, входящим в состав препарата. **С осторожностью.** При наличии таких симптомов, как значительная спонтанная потеря в весе, частая рвота, дисфагия, рвота с кровью или мелена, а также при наличии язвы желудка (или подозрении на язву желудка) следует исключить наличие злокачественного новообразования, поскольку лечение может привести к маскировке симптомов и, таким образом, задержать постановку диагноза. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.** Ниже приведены побочные эффекты, не зависящие от режима дозирования омепразола, которые были отмечены в ходе клинических исследований, а также при постмаркетинговом применении. Часто (>1/100, <1/10): головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, запор. Нечасто (>1/1000, <1/100): дерматит, зуд, сыпь, крапивница, сонливость, бессонница, головокружение, парестезии, недомогание, повышение активности «печеночных» ферментов. Редко (>1/10000, <1/1000): реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок), бронхоспазм, гепатит (с желтухой или без), печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени, артралгия, миалгия, мышечная слабость, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения, депрессия, гипонатриемия, возбуждение, агрессия, замешательство, галлюцинации, нарушение вкуса, нечеткость зрения, сухость во рту, стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта, алоpecia, фотосенсибилизация, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, интерстициальный нефрит, гинекомастия, потливость, периферические отеки, микроскопический колит. Очень редко (<1/10000): гипомегниемия, гипокальциемия вследствие тяжелой гипомегниемии. Сообщалось о случаях образования железистых кист в желудке у пациентов, принимающих препараты, понижающие секрецию желез желудка, в течение длительного промежутка времени; кисты доброкачественные и проходят самостоятельно на фоне продолжения терапии. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98.

Перед назначением, ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению