



**Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я**  
**Фармакотерапия**  
**в акушерстве и гинекологии**

**№ 1**  
январь 2007

Лечение климактерических расстройств

Витаминотерапия в период беременности

Диагностика заболеваний молочной железы

Профилактика развития spina bifida

**ТЕМА НОМЕРА: миома матки**

# ЛАВОМАКС®

ВРЕМЯ  
БОЛЕЗНИ  
ИСТЕКЛО!



- ▶ Иммуномодулятор широкого спектра действия
- ▶ Индуктор синтеза эндогенного интерферона ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )
- ▶ Отсутствие аутоиммунных реакций
- ▶ Удобная схема назначения
- ▶ Отпуск из аптек без рецепта

Хламидиоз  
цитомегаловирусная  
инфекция  
герпес



# Курсы усовершенствования врачей в 2007 году

## Российская медицинская академия последипломного образования

Кафедра акушерства и гинекологии  
(педиатрический факультет)

**Зав. кафедрой проф. Н.М. ПОДЗОЛКОВА**

ул. Академика Павлова, 22, ГБ № 72, тел. (495) 140-5567, 149-2502

### ЭНДОКРИНОЛОГИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

(акушеры-гинекологи, эндокринологи)

**Тематическое усовершенствование**

10.02-06.02; 04.06-02.07; 03.09-29.09

### УЗИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

(акушеры-гинекологи)

**Тематическое усовершенствование**

15.01-10.01; 19.03-14.04; 14.05-09.06; 10.09-06.10; 29.10-26.11; 12.11-08.12

### АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

(акушеры-гинекологи)

**Общее усовершенствование**

07.02-07.03; 12.03-07.04; 14.04-14.05; 02.10-28.10; 26.11-22.12

Кафедра ультразвуковой диагностики  
(медико-биологический факультет)

**Зав. кафедрой проф. В.В. МИТЬКОВ**

ул. Новая Ипатовка, д. 4, Госпиталь ГУВД, тел.: (495) 150-9061

### УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА

(врачи ультразвуковой диагностики)

**Общее усовершенствование**

15.01-10.02; 26.03-21.04; 28.05-25.06; 10.09-06.10; 01.10-27.10; 12.11-08.12

### УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА

(терапевты лечебных специальностей)

**Последипломная переподготовка (выпуск до 2000 г.)**

15.01-02.05; 10.09-24.12

### УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

(врачи ультразвуковой диагностики, акушеры-гинекологи)

**Тематическое усовершенствование**

22.01-17.02; 14.05-09.06

### КОМПЛЕКСНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

(врачи ультразвуковой диагностики)

**Тематическое усовершенствование**

14.02-28.02; 14.05-26.05; 10.12-22.12

### УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА В КАРДИОЛОГИИ – ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

(врачи ультразвуковой диагностики, функциональной диагностики, кардиологи)

**Тематическое усовершенствование**

26.02-26.03; 08.10-03.11

### ДОППЛЕРОГРАФИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

(врачи ультразвуковой диагностики, акушеры-гинекологи)

**Тематическое усовершенствование**

17.09-29.09

### ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

(врачи ультразвуковой диагностики, функциональной диагностики, кардиологи)

**Тематическое усовершенствование**

12.11-24.11

Кафедра общей, лазерной и эндоскопической хирургии

**Зав. кафедрой проф. Р.Б. МУМЛАДЗЕ**

2-й Боткинский проезд, 5, ГКБ им. С.П. Боткина, корпус 2, тел.: (495) 945-9895

### ХИРУРГИЯ

(хирурги)

**Общее усовершенствование**

11.01-07.02; 12.02-13.03; 19.03-14.04; 23.04-22.05; 15.10-12.11; 19.11-15.12

### НЕОТЛОЖНАЯ ХИРУРГИЯ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ И БРЮШНОЙ ПОЛОСТЕЙ

(хирурги)

**Тематическое усовершенствование**

28.05-25.06

### МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В ХИРУРГИИ

(хирурги)

**Тематическое усовершенствование**

10.09-06.10

### ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЯ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И МАЛОГО ТАЗА

(хирурги, эндоскописты)

**Тематическое усовершенствование**

22.01-17.02

### ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ОПЕРАТИВНОЙ ЛАПАРОСКОПИИ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ

(хирурги, акушеры-гинекологи, эндоскописты)

**Тематическое усовершенствование**

12.03-07.04

### ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ОПЕРАТИВНАЯ ЭНДОХИРУРГИЯ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ И БРЮШНОЙ ПОЛОСТЕЙ И ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

(хирурги, акушеры-гинекологи, эндоскописты, урологи)

**Тематическое усовершенствование**

21.05-18.06

### ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЯ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ

(хирурги, эндоскописты)

**Тематическое усовершенствование**

10.09-06.10

### АБДОМИНАЛЬНАЯ И ВНУТРИПРОСВЕТНАЯ ОПЕРАТИВНАЯ ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЯ

(хирурги, эндоскописты)

**Тематическое усовершенствование**

15.10-12.11

### ЭНДОСКОПИЯ И ОПЕРАТИВНАЯ ЛАПАРОСКОПИЯ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

(хирурги, эндоскописты)

**Тематическое усовершенствование**

26.11-22.12

### ЛАЗЕРНАЯ МЕДИЦИНА

(врачи лечебных специальностей)

**Тематическое усовершенствование**

15.01-27.01; 09.04-21.04; 11.06-25.06; 01.10-13.10; 19.11-01.12; 03.12-15.12

### ЛАЗЕРНАЯ ХИРУРГИЯ И МЕДИЦИНА

(средний медицинский персонал)

**Тематическое усовершенствование**

29.01-26.02; 03.09-29.09

### ЛАЗЕРНАЯ ХИРУРГИЯ

(врачи хирургических специальностей, дерматовенерологи)

**Тематическое усовершенствование**

12.03-07.04; 14.05-09.06; 5.10-12.11

**Миссия журнала.** Издание должно способствовать своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России. Журнал призван привлечь внимание социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний, формирование повсеместной потребности в здоровом образе жизни).



### **Здравоохранение сегодня:** государственная политика, экономика, менеджмент в области гинекологии, репродуктивного здоровья женщин и матерей России.

В центре внимания данной рубрики издания – женское здоровье, материнство и детство. Поддержка федеральных программ материнства и детства, планирования семьи, создание благоприятных условий для увеличения численности населения России, социально-экономические и медицинские проблемы планирования беременности, родов, лекарственная помощь и забота о красоте и здоровье женщин России. В рамках этой рубрики будут публиковаться информационные материалы и интервью с политическими деятелями (руководителями комитетов, занимающихся социальными проблемами женщин и их здоровьем, депутатами Государственной думы, представителями МЗ и СР РФ, руководителями управлений здравоохранения).

– **Федеральные программы** в области материнства и детства, обеспечения здорового образа жизни женщины.

– **Здравоохранение регионов:** социально-экономические ориентиры в области акушерства и гинекологии, материнства и детства в регионах России.

– **Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости** (по России, регионам) в области гинекологии (по выбранной нозологии).

– **Маркетинговый обзор применения** лекарственных средств в области акушерства и гинекологии (по группам и производителям), статистика производства и потребления.

– **Профилактика и качество жизни матери и ребенка**

– **Медицинское страхование** в данной сфере.

### **Основные рубрики журнала**

Здравоохранение сегодня

Фармакоэкономика

Эффективная фармакотерапия

Доказательная медицина

Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей

Наука

Компании и их продукция

Социальная ответственность бизнеса

Форум

### **СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ**

Бесплатное распространение издания по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, аптечным сетям, дистрибьюторским фирмам, прямая адресная доставка лечащим врачам Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Ростова-на-Дону, Новосибирска с использованием базы данных редакции и технологий call-центров, раздача издания врачам и медицинским специалистам в обмен на заполненную анкету на всех специализированных медицинских мероприятиях.

Со второго полугодия 2006 года – включение в подписные каталоги. Подписка на почте во всех субъектах РФ через подписные агентства: «Роспечать», «Пресса России», Объединенный каталог, альтернативные и региональные агентства.

### **Специализированное распространение:**

- Управления здравоохранения регионов России
- Главные акушеры-гинекологи 7 федеральных округов
- Главные акушеры-гинекологи 78 субъектов РФ
- "Реестр гинекологов России"
- ЛПУ (гинекологические отделения)
- Гинекологические больницы
- Женские консультации
- Центры планирования семьи
- Родильные дома
- Детские больницы и поликлиники
- Детские медицинские центры
- Медицинские НИИ
- Коммерческие медицинские центры
- Страховые медицинские компании и их клиенты (ЛПУ)
- В рамках программы «Непрерывное образование врачей» (медицинские вузы, кафедры акушерства и гинекологии, курсы повышения квалификации врачей-гинекологов)

### **ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА:**

(мнения, экспертные оценки, практические рекомендации опинион-лидеров для акушеров и гинекологов)

- Современные методы контрацепции
- Вирусные инфекции в гинекологии
- Фитовитаминотерапия в акушерстве и гинекологии
- Гинекологическая эндокринология
- Урогенитальный хламидиоз
- Репродуктивное здоровье
- Физиотерапия в гинекологии
- Патология мочеполовой системы
- Патология шейки матки, влагалища и вульвы
- Экстрагенитальная патология и беременность
- Патология беременности
- Оперативная гинекология
- Ультразвуковая диагностика в гинекологии
- Эндометриоз
- Кандидоз
- Бактериальные вагинозы
- Антибактериальная терапия в акушерстве и гинекологии
- Остеопороз
- Коррекция железодефицитных состояний
- Лечение гинекологических заболеваний



## Редакция журнала:

руководитель проекта **А. Синичкин**  
(e-mail: sinprof@webmed.ru)

шеф-редактор **Е. Стойнова**  
(e-mail: stoinova@mail.ru)

научный редактор **Е. Приходько**  
(e-mail: prihodko.04@mail.ru)

выпускающий редактор **О. Дмитриева**  
(e-mail: olga\_dmitrieva@mail.ru)

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **О. Никанкин**

ответственный секретарь **Е. Матеузова**

корректор **Н. Кононова**

набор **Е. Виноградова**

рекламный отдел **Г. Манукян**

подписка и распространение **Т. Кудрешова**

менеджер по организации конференций **Н. Моисеева**

## Редакционный совет:

**Башмакова Н.В.** (Екатеринбург)

**Гаспаров А.И.** (Москва)

**Гриндич А.Л.** (Московская область)

**Мальцева Л.И.** (Казань)

**Мурашко Л.Е.** (Москва)

**Орлов В.И.** (Ростов-на-Дону)

**Пестрикова Т.Ю.** (Хабаровск)

**Подзолкова Н.М.** (Москва)

**Прилепская В.Н.** (Москва)

**Радзинский В. Е.** (Москва)

**Савельева Г. М.** (Москва)

**Сметник В.П.** (Москва)

**Тамазян Г.В.** (Московская область)

**Тихомиров А. Л.** (Москва)

## контактная информация:

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр.3, офис 3515  
Тел. (495) 234-07-34  
www.webmed.ru

Тираж 17 000 экз.

Перепечатка материалов разрешается  
только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
N 106-77051/от 08.09.2005 г.

# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии

Январь 2007

## СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

### тема номера: миома матки

**И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.А. Коган, С.А. Леваков, Т.Д. Гуриев, М.С. Оздоева**  
Клинико-патогенетические особенности разных гистотипов миомы матки  
и пути их фармакологической коррекции **6**

### менопауза

**В.Е. Балан**  
Возможности фитотерапии в лечении климактерических расстройств **12**

### витамины и беременность

**Е.В. Ших**  
Взаимодействие цинка и железа при проведении фармакотерапии в период беременности **18**

### доказательная медицина

**В.Н. Корсунский, А.Б. Брускин, Л.А. Денисов, Р.А. Иванов**  
Сравнительное изучение фармакокинетики различных лекарственных форм  
интерферона-альфа-2b **24**

### клинические исследования

**Н.В. Болотова, В.В.Краснов, В.Б.Кузин, П.Я. Гапонюк, А.И. Щипанова**  
Лечение ОРВИ и гриппа у беременных женщин и детей **30**

### диагностический практикум

**Ч.К. Мустафин**  
Современные возможности ранней диагностики заболеваний молочной железы **34**

### форум (конференции, выставки, семинары)

Профилактика развития дефектов нервной трубки плода – spina bifida **40**  
Ожирение – неинфекционная эпидемия XXI века **44**

### компании и их продукция

SCHERING. Предохранение от нежелательной беременности:  
что предпочитают европейские женщины? **47**

## Влияние эстроген-гестагенной терапии на молочную железу

**Н**а протяжении последних лет серьезно обсуждался вопрос безопасности применения комбинированной эстроген-гестагенной терапии, в особенности в отношении влияния на молочную железу. Согласно некоторым данным, андрогены могут нивелировать пролиферативный эффект эстрогенов и прогестерона в молочной железе. Целью работы Hofling и соавторов было изучить влияние добавления тестостерона на пролиферацию эпителия молочных желез у женщин в постменопаузе, принимающих комбинированную эстроген-гестагенную терапию. В 6-месячном проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании наблюдались 99 женщин в постменопаузе, которые получали комбинацию 2 мг эстрадиола и 1 мг норэтистерона ежедневно в непрерывном режиме. Кроме того, пациентки были рандомизированы на группы применения тестостеронового пластыря, высвобождающего 300 мкг/сут, или плацебо. С помощью тонкоигольной аспирационной биопсии проводился забор клеток эпителия молочных же-

лез исходно и по окончании терапии. Конечной точкой являлось количество пролиферирующих клеток, положительно окрашивающихся Ki-67/MIB-1 антителами. Всего проанализированы данные 88 пациенток, из них 47 получили активный препарат тестостерона, а 41 – плацебо. В группе плацебо было отмечено более чем 5-кратное возрастание пролиферации клеток молочных желез через 6 месяцев гормонотерапии (в среднем 6,2%) в сравнении с исходными показателями (в среднем 1,1%). На фоне добавления тестостерона значительного возрастания пролиферации эпителия зарегистрировано не было (1,6% – исходно, 2,0% – через 6 месяцев). Разница воздействия двух методов терапии была продемонстрирована как в эпителиальных, так и в стромальных клетках. Таким образом, добавление тестостерона может нивелировать пролиферацию эпителия молочных желез, вызванную назначением эстроген-гестагенной терапии, у женщин в постменопаузе.

Источник: Климакс.ру

## Фактор улучшенной выживаемости у женщин с высокими степенями рака эндометрия

**С**тепень резекции лимфатических узлов ассоциируется с большей выживаемостью у женщин с высокими степенями рака эндометрия, сообщают американские исследователи. Продолжая изучение, авторы проанализировали данные более чем 12 000 женщин, подвергшихся хирургическому лечению с оценкой лимфатических узлов. Из этой группы приблизительно 9000 пациенток имели I стадию болезни. У женщин с промежуточным и высоким риском более обширная резекция лимфатических узлов ассоциировалась с увеличением пятилетней, связанной с болезнью, выживаемостью, от 75,3 % при резекции 1 узла до 86,8 % в случае удаления 20 или более узлов. В группе высокого риска 1221 пациенток, со стадиями IIC-IV и вовлечением лимфатических узлов, среднее число удаленных узлов было 11 (в диапазоне от 1 до 90). Выживаемость среди женщин с 1 удаленным узлом составил 51 % в сравнении с 72% в случае 20 или более удаленных узлов. Никакого существенного преимущества в отношении резекции лимфатических узлов не отмечалось для пациенток с низким риском, а общая, связанная с болезнью, выживаемость составила 95,5%. После подбора по факторам, включавшим возраст, год постановки диагноза и адъювантную терапию, исследователи заключили, что у пациентов со средним и высоким риском, «более обширная резекция узлов оставалась значительным прогностическим фактором улучшения выживаемости».

Источник: Солвей Фарма

## Красное мясо и рак груди

**П**о данным американских исследователей, молодые женщины, которые едят много красного мяса, значительно чаще болеют определенными типами рака груди. Выявленная закономерность может быть связана не только с канцерогенами, образующимися при приготовлении ряда мясных блюд, но и с повышенными концентрациями гормонов в мясных продуктах. В многолетнем исследовании, проведенном в США сотрудниками Медицинской школы Гарварда, приняли участие более 90 тыс. американских медсестер и санитарок – как правило, на таких должностях работают женщины среднего возраста, еще не достигшие менопаузы. По данным исследователей, среди участниц, употреблявших более полутора порций мясных блюд в день, рецептор-позитивные формы рака молочной железы диагностировались в два раза чаще, чем у тех, кто ел мясо не более трех раз в неделю.

Источник: Солвей Фарма

## Преэклампсия и заболевания сердечно-сосудистой системы

**С**вязь между преэклампсией и увеличенным риском заболевания сердечно-сосудистой системы позднее в жизни ребенка может быть обусловлена эндотелиальной дисфункцией у матери, показали исследования, проведенные чилийскими учеными. Изучая данную проблему, команда проверила реактивность плечевой артерии и факторов, связанных с эндотелиальной дисфункцией, у 22 женщин с предыдущими здоровыми беременностями, у 25 пациенток с предыдущей тяжелой преэклампсией и у 29 женщин с потерей беременности, в 10 день лютеиновой фазы овуляторного цикла спустя 11-27 месяцев после беременности. В сравнении с контрольной группой в обеих группах с дефектами плаценты отмечалось существенное уменьшение эндотелийзависимой дилатации с более высоким уровнем эндотелиальной дисфункции, более низкими нитритами сыворотки и более высоким холестерином, чем у здоровых женщин. Кроме того, женщины с перенесенной преэклампсией имели более высокие показатели нормального артериального давления и распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как у пациенток, потерявших беременность, отмечались значительно более низкие уровни эндотелийзависимой вазодилатации.

Источник: Солвей Фарма

## Современные возможности ЗГТ

**Ц**елью исследования тайских специалистов была оценка уровня сывороточного эстрадиола и индекса созревания вагинальных клеток у женщин в постменопаузе, которые получали 0,025 мг/сут. или 0,5 мг/сут. эстрадиола трансдермально. В исследовании наблюдались 108 женщин в постменопаузе, которые были рандомизированы на группы применения матричного пластыря, содержащего 0,025 мг/сут. или 0,5 мг/сут. эстрадиола. Через 12 недель в обеих группах оценивался уровень сывороточного эстрадиола и индекс созревания вагинальных клеток. Кроме того, оценивалось наличие побочных эффектов, таких как нагрубание молочных желез, местная реакция на пластырь, увеличение

массы тела и головная боль. Уровень сывороточного эстрадиола составил 42,43 +/- 35,11 пг/мл в группе применения пластыря, высвобождавшего 0,025 мг эстрадиола в сутки и 48,41 +/- 22,36 пг/мл в группе применения пластыря, высвобождавшего 0,5 мг эстрадиола в сутки. Статистически значимой разницы между группами выявлено не было. Также среднее количество поверхностных клеток и индекс созревания эпителия влагалища были сравнимы между группами. На фоне низкой дозировки эстрогенов реже регистрировались побочные эффекты в сравнении со стандартной дозой.

Источник: *Климакс.ру*

## Интернет поставил диагноз

**П**о некоторым подсчетам, чтобы поставить правильный диагноз, врач должен держать в голове около 2 миллионов фактов. Однако медицина развивается, и объем информации постоянно увеличивается. Согласно исследованию, опубликованному в *British Medical Journal*, поисковые системы, например Google, могут серьезно помочь врачам в сложных случаях. «Невозможно знать все. Врачам следует чаще пользоваться поисковыми системами, когда они сталкиваются со сложностями в диагностике. Это быстро, полезно с образовательной точки зрения и не приносит вреда», – говорит автор исследования Hangwi Tang. Авторы исследования выбрали 26 сложных клинических случаев, опубликованных в *New England Journal of Medicine* в 2005 году, и начали поиск с использованием 3-5 выражений, упоминавшихся в описаниях. Люди, проводившие поиск, не знали правильных диагнозов. Google правильно поставил диагноз в 15 случаях, что составляет 58%.

Источник: *«HealthDay News»*

## Внутриутробная профилактика шизофрении

**Д**ети, рожденные женщинами, у которых отмечалось увеличение уровней гомоцистеина в третьем триместре беременности, имеют более высокий риск развития шизофрении во взрослой жизни, показали результаты американского исследования. Ученые сравнили сохраненные архивные пренатальные сывороточные гомоцистеиновые образцы, взятые у матерей 63 индивидуумов, с диагносцированной в последствии шизофренией в среднем в возрасте 24 года, с образцами, взятыми у 122 матерей, подобранных по полу и возрасту ментально здоровых людей. Оказалось, что у детей, рожденных женщинами, имевшими самые высокие уровни гомоцистеина (12,1-33,7 микромоляр/л) в течение третьего триместра беременности, отмечалось 2,39-кратное увеличение риска развития взрослой шизофрении в сравнении с детьми, рожденными матерями с более низкими уровнями гомоцистеина в этот период. «Если в будущем данная ассоциация будет изучена и подтверждена причинная связь, возможно, продолжительный прием фолиевой кислоты во втором и третьем триместрах беременности может стать стратегией для предотвращения шизофрении у потомства», – заключают авторы.

Источник: *Солвей Фарма*

## Токсоплазмоз приводит к рождению мальчиков

**Ч**ешские исследователи обнаружили повышенную частоту рождений мальчиков у женщин с латентной формой токсоплазмоза. Ученые полагают, что взаимодействие паразита с иммунной системой матери по непонятным пока причинам снижает шансы эмбрионов женского пола на выживание. Токсоплазма – внутриклеточный паразит, заражение которым происходит в основном при контакте с кошачьими фекалиями, а также, значительно реже, при употреблении сырого или недостаточно прожаренного мяса. Инфекция токсоплазмозом, как правило, протекает в скрытой форме, однако при беременности токсоплазмоз может вызвать многочисленные патологии развития плода. Из-за скрытой формы протекания инфекции распространение токсоплазмоза весьма велико, и в некоторых регионах мира следы наличия токсоплазмы обнаруживаются у 80% населения. Ученые признают, что причина выявленной ими закономерности остается пока неизвестной. В то же время повышенная выживаемость эмбрионов мужского пола может быть связана с взаимодействием паразита с иммунной системой будущей матери, точный механизм которого пока неизвестен, отмечают они.

Источник: *MIGnews.com*

## Пересадка донорской матки

**Г**руппа хирургов нью-йоркской больницы *New York Downtown Hospital* под руководством доктора Джузеппе Дель Приоре заявила о готовности провести операцию по пересадке донорской матки. По словам медиков, они уже подобрали несколько потенциальных доноров и в настоящее время проводят консультации с предполагаемыми пациентками. Первая в мире пересадка матки была проведена в Саудовской Аравии в 2002 году и закончилась неудачей: через 100 дней после операции донорский орган пришлось удалить из-за массивного образования тромбов в кровеносных сосудах. Месяц назад группа Дель Приоре в сотрудничестве с исследователями из Питтсбургского университета успешно провела пересадку матки самке макаки-резуса. По данным ученых, им удалось обеспечить полное восстановление кровоснабжения пересаженного органа и предотвратить его отторжение. Потенциальными пациентками американских врачей являются тысячи женщин с удаленной маткой и нормально функционирующими яичниками. Пересадка донорской матки вновь позволила бы им иметь детей. В настоящее время единственным выходом для таких пациенток является экстракорпоральное оплодотворение с имплантацией зародыша в матку суррогатной матери.

Источник: *Солвей Фарма*

И.С. СИДОРОВА,  
А.Л. УНАНЯН,  
Е.А. КОГАН,  
С.А. ЛЕВАКОВ,  
Т.Д. ГУРИЕВ,  
М.С. ОЗДОЕВА

ММА им. И.М. Сеченова

# Клинико-патогенетические особенности разных гистотипов миомы матки и пути их фармакологической коррекции

*К числу наиболее частых гинекологических заболеваний, кроме воспалительных, относят миому матки. Ее частота составляет 25-30%. Концепция клиники, тактики ведения, пато- и морфогенеза миомы матки подробно обсуждается в литературе не одно десятилетие. Однако многие вопросы, посвященные данной проблеме, до сих пор остаются предметом для дискуссии и малоизученными.*

**В** частности: следует ли удалять диагностированные миоматозные узлы небольших размеров с помощью миомэктомии или осуществлять консервативное наблюдение, рекомендовать ли беременность, которая, по данным ряда авторов, стабилизирует размеры опухоли и даже способствует ее регрессии (6, 7). Неясно, почему при низкой митотической активности может наблюдаться истинный рост миомы матки, в основе которого лежат процессы гиперплазии и гипертрофии миоцитов.

По поводу миомы матки выполняется до 50-70% оперативных вмешательств в гинекологических стационарах, из которых 60,9-95,5% приходится на радикальные операции, в том числе и в репродуктивном возрасте (24-26,8%), когда предпочтительными должны быть органосохраняющие методы лечения.

При выборе тактики лечения в настоящее время недостаточно учитывается гистологический тип лейомиомы матки (Лм). Одной из проблем является различная интерпретация авторами морфологических особенностей при гистологическом исследовании миомы матки, в связи с чем в руководствах представлены

различные классификации. ВОЗ рекомендует выделять Лм, которую в отечественной литературе часто обозначают как простую или обычную Лм (11), и ее гистологические варианты (клеточная, митотически активная, эпителиоидная, миксоидная, атипическая Лм и липолейомиома и т. д.) (World Health Organization Classification of Tumors, ВОЗ, 2003). Известно, что разные гистологические типы Лм обладают различным пролиферативным потенциалом и вследствие этого могут требовать разного тактического подхода к лечению.

В последнее время широко обсуждается вопрос о роли и значении стромального компонента в развитии опухолевого процесса (1, 9). Однако в современной литературе недостаточно работ по определению характера, количества и морфологических особенностей стромального компонента при различных типах миомы матки (9). Практически отсутствуют данные о молекулярно-биологических особенностях процессов апоптоза, пролиферации, неоангиогенеза и экспрессии факторов роста, отражающих ремоделирование стромы в миоме матки (3, 4). Между тем, эти данные позволили бы вплотную приблизиться к решению проблемы органосохраняющей терапии при миоме матки.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании выявления клинико-морфологических особенностей и ремоделирования стромального компонента миомы матки определить пути фармакологической коррекции.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач в настоящее исследование были включены 160 больных с миомой матки, находившиеся на стационарном лечении (с 2002 года по 2004-й год) в гинекологическом отделении ГКБ № 40 г. Москвы, являющегося базой кафедры акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова.

В процессе обследования изучаемых больных применялся комплекс диагностических методик: анамнестические, клинико-гинекологическое обследование, учитывались биохимические, гемостазиологические и другие лабораторные показатели. Ультразвуковое исследование органов малого таза производили с помощью аппарата Acuson 128 XP 10. Цветовое доплеровское картирование производили в области сосудистых пучков матки с обеих сторон, а также исследовали состояние миометрия и эндометрия.

Углубленные морфологические и иммуногистохимические исследования выполнены на кафедре патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова под руководством профессора кафедры Е.А. Коган. При морфологическом исследовании изучался макропрепарат (удаленная матка и миоматозные узлы). Проводилось гистологическое исследование парафиновых срезов с окрасками гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Иммуногистохимические реакции ставились по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в СВЧ печи на серийных парафиновых срезах из лейомиоматозных узлов, миометрия и эндометрия женщин. В качестве первичных специфических антител

# ИНДИНОЛ<sup>®</sup>

Индол-3-карбинол

# ЭПИГАЛЛАТ<sup>®</sup>

Эпигаллокатехин-3-галлат

- *патогенетически обоснованная эффективность при аденомиозе и миоме матки*
- *негормональная природа действующих веществ*
- *клинически доказанная безопасность при длительном приеме\**



**Способ применения:**  
**по 2 капсулы 2 раза в день**  
**в течение 3-6 недель**

\*Сидорова И.С. и др. Новые аспекты патогенеза и патогенетически обоснованной терапии аденомиоза. // "Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии", 2006, №2

**Телефон горячей линии 8 (495) 721 20 58**

использовались моноклональные антитела к следующим антигенам: Ki-67 (Dianova) – маркер пролиферации; PCNA (Novocastra) – маркер пролиферации; C-мыс (Novocastra) – фактор клеточного деления; Bcl-2 (Dako) – антиапоптотический клеточный онкоген; CD-95 – проапоптотический фактор; Bax (Calbiochem) – проапоптотический онкопротеин; FGF β – фактор роста фибробластов; CD – 34 – маркер неопластического; EGF (Santa Cruz Biotechnology) – эпидермальный фактор роста; EGFR (Santa Cruz Biotechnology) – рецептор к эпидермальному фактору роста; IGF (Pepco Tech EC LTD) – инсулиноподобный фактор роста; TGFβ (Calbiochem) – тромбоцитарный фактор роста; Ламинину и Фибронектину – компонентам экстрацеллюлярного матрикса.

В качестве вторичных антител и визуализирующей системы применялся стрептавидиновый комплекс (LSAB KIT (DAKO)). Ставился отрицательный контроль реакции на срезах без специфических первичных антител. В качестве положительного контроля использовался мелкоклеточный рак легкого человека (с известной экспрессией маркеров). Результаты иммуногистохимических реакции для C-мыс, Bcl-2; Bax, CD – 95, FGF, CD-34, EGF, EGFR, IGF, TGFβ оценивались в баллах полуколичественным методом по проценту окрашенных клеток, следуя нижеприведенной схеме (таблица 1).

Оценка экспрессии Ki-67 и PCNA проводилась путем подсчета процента окрашенных ядер на 3000 клеток. Апоптоз оценивали с помощью Tunel-метода *in situ labeling hybridization* (ENZO AporDETEK Cell Death Assay System). Результаты апоптоза представлены в виде процента выявленных апоптотических телец на 3000 клеток с вычислением среднего арифметического и стандартного отклонения. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Epi Info 5.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективно на основании результатов морфологического исследования все наблюдения были разделены на группы с простыми, клеточными и митотически активными миомами матки (по классификации ВОЗ, 2003, World Health Organization Classification of Tumors).

Распределение обследованных больных по группам оказалось следующим: 67 пациенток с простой миомой матки составили первую группу; 44 больных с клеточной миомой – вторую и 49 женщин с митотически активной миомой отнесли к третьей группе.

В позднем репродуктивном периоде оказались 24 (15%) пациенток I группы, 15 (9,4%) – II группы и 10 (6,3%) женщин III группы. В пременопаузальном периоде находились 21 (13,1%) больная из первой группы, 14 (8,7%) – из второй группы и 28 (17,5%) наблюдений с митотически активной миомой матки. В постменопаузальном периоде из группы женщин с простой миомой оказалось 22 (13,8%) пациентки, из второй группы – 15 (9,4%) женщин и из третьей группы – 11 (6,8%) больных.

Результаты анализа данных о количестве и локализации миоматозных узлов при новообразованиях миометрия свидетельствуют, что подавляющее большинство – 52 (77,6%) пациенток с простой миомой матки имели 1-2 миоматозных узла небольших размеров, в то время как у 20 (45,4%) больных с клеточной и 38 (77,5%) женщин с митотически активной миомой матки обнаружены множественные миоматозные узлы больших размеров. Нами выявлены следующие особенности локализации миоматозных узлов при новообразованиях миометрия в зависимости от гистологического вида миомы матки. У больных с простой миомой матки обнаружены миоматозные узлы преимущественно подбрюшинной – 37 (55,2%) и межмышечно-подбрюшинной – 18 (26,9%) локализации. У пациенток с митотически активной миомой матки в подавляющем большинстве наблюдений имел место множественный характер роста: подслизистая – 33 (67,4%) и

межмышечная – 36 (73,4%) локализация миоматозных узлов.

На этапе клинического обследования больных обращали особое внимание на жалобы больных и данные анамнеза во всех трех сравниваемых группах. Больные предъявляли, как правило, одновременно по 2-3 жалобы. Следует отметить, что выраженность и интенсивность жалоб преобладала у больных с митотически активной миомой матки по сравнению с клеточной и простой миомой. Основными по частоте жалобами у больных III группы оказались следующие: обильные менструации – 31 (63,3%); длительные менструации – 26 (53,1 %); дизурические симптомы – 25 (55,1%); увеличение живота в объеме – 27 (55,1%).

Характер менструальной функции был различным в зависимости от варианта развития миомы матки. Пациентки с митотически активной и клеточной миомой матки значительно чаще имели нарушения менструальной функции, чем пациентки с простой миомой матки. Наиболее часто встречалась гиперполименорея. Частота дисменореи у больных с митотически активной миомой почти в 3 раза превышала подобную патологию у женщин с простой миомой.

У пациенток с простой миомой матки уровень гемоглобина в большинстве случаев соответствует нормальным показателям или анемии легкой степени, у больных с клеточной миомой матки в 40 (90,7%) наблюдениях показатель гемоглобина оказался ниже 99 г/л, в третьей группе у 31 (63,3%) пациенток гемоглобин был ниже 89 г/л. Наибольшая выраженность анемии у больных с митотически активной миомой матки, вероятно, связана с повышенной экспрессией гепаринсвязывающих факторов роста в данном морфологическом варианте миомы.

При анализе структуры гинекологической заболеваемости в зависимости от морфологического варианта миомы матки нами отмечено, что у больных III группы достоверно чаще выявлялись гиперпластические процессы эндометрия – 37(75,5%) и эндометриоз – 43 (87,8%) по сравнению с II и I группой. По-видимому, выявленное нами частое сочетание митотически активной миомы матки

**Таблица 1. Оценка интенсивности иммуногистохимических реакций**

Баллы	6	4	2	0
Обозначение	+++	++	+	-
Количество положительных клеток	>40% клеток	40-20% клеток	до 20% клеток	0% клеток

с гиперпластическими процессами эндометрия и аденомиозом II-III степени является не случайным, а обусловлено ранее выявленной общностью патогенеза (10).

Таким образом, проведенный анализ клинических проявлений в трех сравниваемых группах выявил: выраженность и интенсивность жалоб с преобладанием у больных с митотически активной миомой матки по сравнению с клеточной и простой миомой; более выраженную степень анемии у больных с митотически активной и клеточной миомой, связанную с повышенной экспрессией гепаринсвязывающих факторов роста, по сравнению с простой миомой; частое сочетание митотически активной миомы с аденомиозом II-III и гиперпластическими процессами эндометрия.

Все вышеперечисленное позволяет проявлять к женщинам с митотически активной миомой матки и отчасти с клеточной необходимостью онкологической настороженности и проводить активную лечебную тактику и соответствующие профилактические мероприятия по отношению к данному типу миомы матки.

Изучались удаленные препараты матки у больных, подвергшихся операции по поводу роста миомы. При макроскопическом исследовании размеры матки, как правило, были увеличены от 7 до 20 недель беременности. Лейомиомы (Лм) были представлены как одиночными, так и первично-множественными опухолями.

Для установления гистологического типа Лм нами использовалась классификация ВОЗ 2003 г., где выделяется классическая Лм, которая в отечественной литературе часто обозначается как простая или обычная Лм, и ее гистологические варианты (клеточная, митотически активная, эпителиоидная, миксоидная, атипическая Лм и липолейомиома и т. д.) (11).

Простая (обычная, классическая) Лм представлена узлами из плотной беловатой волокнисто-узловой ткани с четкими границами и чаще в виде единичных узлов. При микроскопическом исследовании простая Лм характеризуется переплетающимися короткими пучками гладкомышечных клеток с выраженными прослойками зрелой соединительной ткани,

содержащей большое количество коллагеновых волокон. Строма выражена и представлена в основном компонентами экстрацеллюлярного матрикса со значительным количеством коллагеновых волокон, окрашиваемых по Ван Гизону в красный цвет; фиброцитами и фибробластами, а также небольшим количеством сосудов синусоидного типа, часто со склерозированными стенками. В ткани опухоли отмечаются вторичные изменения в виде отека, очагов некроза, гиалиновой дистрофии и воспалительной инфильтрации.

Клеточные Лм макроскопически представлены узлами из плотной беловатой волокнисто-узловой ткани с четкими границами и чаще в виде множественных узлов. При микроскопическом исследовании представлены плотно расположенными плохо контурирующимися пучками гипертрофированных лейомиоцитов. В клеточных Лм признаки атипизма клеток и фигуры митозов отсутствуют. Строма клеточных Лм относительно скудна по сравнению с простыми. Она представлена тонкими фиброзными септами и сосудами капиллярного и синусоидного типа. Вторичные изменения незначительны, встречаются редко в виде небольших очагов некроза, гиалиноза, миксоматоза.

Митотически активная миома макроскопически представлена узлами из плотной беловатой волокнисто-узловой ткани с четкими границами и чаще в виде множественных узлов. Митотически активные Лм характеризуются наличием гипертрофированных лейомиоцитов и незрелой сосудистой стромы. В отличие от простой и клеточной Лм встречаются фигуры митоза от 5 до 10 в 10 полях зрения при большом увеличении (x 400). При этом митотическая активность носит очаговый характер и выявляется в виде отдельных очагов пролиферации, локализованных, как правило, вокруг сосудов синусоидного типа, так называемых «зон роста», в которых хорошо различима только эндотелиальная выстилка, а мышечный и адвентициальный слои преобразованы в клеточные скопления (периабтертериолярные клеточные муфты). Строма слабо выраженная, преобладают сосуды капиллярного

и синусоидного типа. Коллагеновые волокна и клетки фибробластического ряда формируют редкие и тонкие пучки в ткани опухоли. Вторичные изменения незначительны, встречаются редко в виде небольших очагов

По поводу миомы матки выполняется до 50-70% оперативных вмешательств в гинекологических стационарах, из которых 60,9-95,5% приходится на радикальные операции, в том числе и в репродуктивном возрасте (24-26,8%), когда предпочтительными должны быть органосохраняющие методы лечения.

некроза, гиалиноза, миксоматоза. Значительно реже, чем при простой миоме, наблюдаются вторичные изменения в толще узла.

Таким образом, полученные данные показывают, что разные типы Лм отличаются между собой не только паренхиматозным, но и стромальным компонентом. При этом в простых Лм строма зрелая, выраженная с малым количеством сосудов, предрасполагающим к вторичным изменениям. В клеточной и митотически активной Лм строма слабо развита и представлена в основном сосудами капиллярного и синусоидного типов.

Молекулярно-биологические особенности паренхимы при миоме матки изучены детально во многих работах, изучению же стромального компонента уделялось меньше внимания, а его молекулярно-биологические особенности практически не описаны в литературе.

В данном исследовании нами оценена митотическая активность клеток стромы. Средний уровень Ki-67 в простой Лм в строме равен  $10,8\% \pm 0,1$ . Экспрессия Ki-67 в клеточной и митотически активной Лм отмечаемая в строме достоверно выше по сравнению с простой ( $46,58\% \pm 0,1$ ;  $60,98\% \pm 0,2$ ). Митотически активная Лм превосходит клеточную как по количеству очагов пролиферации, так и по среднему показателю уровня экспрессии маркера. Уровень экспрессии PCNA в строме простой миомы составил  $20,9\% \pm 0,1$ , в клеточной –  $80,4\% \pm 0,2$ , в митотически активной –  $91,4\% \pm 0,3$ . ➡

Полученные результаты показали, что пролиферативная активность по Ki-67 и PCNA невысока и отмечается в основном в строме митотически активных и меньше в клеточных Лм. Однако остаются неясными механизмы гипертрофии и накопления клеток. Для ответа на данные вопросы были исследованы онкопротеины и факторы роста.

Уровень экспрессии Bcl-2 в простой и клеточной миоме матки составил  $0,1 \pm 0,01$ . Более высокая экспрессия Bcl-2 в строме наблюдается в митотически активных Лм и составляет  $0,8 \pm 0,1$ .

Высокий уровень C-тус отмечен в строме митотических миом матки –  $0,45 \pm 0,02$ . В клеточных и простых Лм показатель C-тус составил  $0,1 \pm 0,01$ .

Накопление EGF отмечалось в цитоплазме клеток стромы опухоли и выявлялся не только в Лм, но и в миометрии, в эндотелии сосудов стромы Лм. Более высокая экспрессия EGF обнаружена у пациенток с митотически активными ( $2,9 \pm 0,1$ ) и клеточными ( $1,4 \pm 0,04$ ) по сравнению с простой ( $1,2 \pm 0,03$ ) миомой. Рецептор к EGF выявляется на клеточной мембране, в цитоплазме клеток стромы, эндотелия сосудов стромы Лм. Экспрессия EGFR выражена в таких же цифровых показателях, как и уровни экспрессии EGFR.

Экспрессия фактора роста фибробластов – FGF – максимального значения достигла в митотически активной миоме ( $2,1 \pm 0,02$ ), по сравнению с клеточной ( $1,5 \pm 0,01$ ) и с простой ( $1,1 \pm 0,01$ ).

TGFβ обнаруживается в цитоплазме клеток стромы и особенно в эндотелии сосудов стромы клеточной и митотически активной Лм, а также в фибробластах простой Лм. Уровень TGFβ во всех типах Лм выше, чем в прилежащем миометрии и эндометрии. В митотически активных ( $1,4 \pm 0,03$ ) TGFβ выше по сравнению с клеточными ( $1,1 \pm 0,02$ ) и простыми ( $0,62 \pm 0,01$ ) Лм. Во всех типах Лм уровень TGFβ больше, чем в миометрии здоровых женщин. Следует отметить, что уровень экспрессии TGFβ максимален у больных с выраженными кровянистыми и при этом накопление этого фактора отмечается в основном в эндотелии сосудистых клеток.

Накопление IGF-1 обнаружено в клетках стромы Лм, эндотелии сосудов Лм, миометрия и эндометрия больных. Отмечена более высокая экспрессия фактора роста во всех типах Лм по сравнению с интактным мио- и эндометрием независимо от гистологического типа опухоли. Уровень IGF-1 у пациенток с митотически активными ( $1,2 \pm 0,03$ ) и клеточными ( $0,62 \pm 0,02$ ) лейомиомами выше по сравнению с уровнем в простой лейомиоме матки ( $0,13 \pm 0,01$ ).

Результаты исследования показали, что в митотически активной и клеточной Лм содержание EGF и его рецептора, TGFβ и IGF-1 выше по сравнению с простой Лм. При этом во всех гистологических типах Лм содержание факторов роста выше, чем в окружающем миометрии. Поэтому, можно предположить, что высокое содержание факторов роста в тканях Лм вносит особый вклад в рост узла. Полученные результаты о низкой пролиферации в простой и клеточной Лм ставят вопрос, за счет каких процессов увеличивается размер опухоли под действием факторов роста. Известно, что IGF-1 является медиатором действия эстрогенов, и в ряде работ было показано, действие EGF, IGF-1 и TGFβ на гипертрофию (12, 13).

Таким образом, рост Лм связан с экспрессией факторов роста (FGF, EGF, TGFβ, IGF-1) онкопротеинов C-тус, Bcl-2, которые, судя по низкой экспрессии маркеров пролиферации Ki-67 и PCNA, подтверждающих доброкачественный характер опухоли, приводят не столько к пролиферации лейомиоцитов, сколько к их гипертрофии. Максимальный уровень маркеров пролиферации наблюдается в митотически активной Лм и определяет рост данного типа опухоли.

При постановке АпорДЕТЕК теста определяются мелкие коричневого цвета апоптозные тельца, напоминающие ядра при кариопикнозе и кариорексисе. Они располагаются чаще вблизи сосудов в простых Лм и в «зонах роста» митотически активных Лм. В группе женщин с митотически активной ( $3,4\% \pm 0,02$ ) и клеточной Лм ( $1,6\% \pm 0,05$ ) уровень апоптоза ниже по сравнению с простой Лм ( $8,8\% \pm 0,06$ ).

В результате проведенных исследований установлено, что в разных

гистологических типах Лм отличался и уровень апоптоза. В клеточной и миотически активной Лм наблюдалось достоверное снижение уровня апоптоза по сравнению с простой, тогда как в простой Лм отмечается, наоборот, повышение апоптоза. Вероятно, повышение уровня апоптоза в простых Лм может объяснить их регресс. Снижение уровня апоптоза по сравнению с пролиферацией в митотически активных и клеточных Лм, по всей видимости, играет большую роль, наоборот, в их росте за счет накопления опухолевых клеток.

Экспрессия проапоптотического онкопротеина Вах наблюдалась в цитоплазме стромальных клетках, особенно в эндотелии сосудов. Отмечается повышение уровня Вах в простых Лм ( $1,1 \pm 0,01$ ), по сравнению с клеточными ( $0,8 \pm 0,01$ ) и митотически активными ( $0,9 \pm 0,01$ ) Лм. Результаты экспрессии Вах повторяют тенденцию к повышению апоптоза в простой Лм и его снижению в клеточной и митотически активной Лм.

Локализация очагов пролиферации в околососудистой зоне может указывать, что источником ее являются прогенеторные клетки сосудистой стенки, что подтверждалось при исследовании экспрессии CD-34 – маркера эндотелия и костномозговых стромальных клеток. В узлах миомы матки CD-34 обнаружен не только в эндотелии микрососудов, но и в отдельных клетках сосудистой стенки и периваскулярной ткани. Кроме того, CD-34 выявляли в эндотелии сосудов миометрия и эндометрия. Уровень CD-34 оказался выше в клеточных миомах ( $12,4 \pm 0,1$ ) по сравнению с простыми миомами ( $5,2 \pm 0,1$ ), максимального значения показатель CD-34 достиг в митотически активных лейомиомах ( $30,8 \pm 0,2$ ), что свидетельствовало об усилении процесса неоангиогенеза в активных миомах матки.

Компоненты экстрацеллюлярного матрикса ламинин и фибронектин преобладали в простых миомах (ламинин  $4,5 \pm 0,1$ ; фибронектин  $5,5 \pm 0,1$ ) по сравнению с клеточными (ламинин  $3,6 \pm 0,1$ ; фибронектин  $3,7 \pm 0,1$ ) и митотически активными (ламинин  $3,4 \pm 0,1$ ; фибронектин  $2,8 \pm 0,1$ ).

Таким образом, в зависимости от вида миомы матки стромальный компонент по молекулярно-биологичес-

ким особенностям характеризуется: в простой миоме – преобладанием апоптоза над пролиферацией, низким уровнем экспрессии факторов роста и неангиогенеза; в клеточной – незначительным преобладанием процессов пролиферации над апоптозом; в митотически активной – значительным преобладанием процессов пролиферации над апоптозом, а также выраженным процессом экспрессии факторов роста и неангиогенеза, что и является одним из основных условий роста данной опухоли.

Разные гистологические типы Лм характеризуются особенностями нарушения молекулярно-биологических процессов пролиферации, апоптоза, неангиогенеза и экспрессии факторов роста в стромальном компоненте опухоли, что обуславливает различия в механизмах их роста и развития.

Обнаруженные нами молекулярно-биологические особенности повышения экспрессии маркеров пролиферации, экспрессии факторов роста и неангиогенеза, компонентов экстрацеллюлярного матрикса, а также снижение апоптотической активности в стромальном компоненте миомы матки подводят основу для разработки новых методов лечения, основанных на подавлении процессов неангиогенеза, пролиферации и индукции апоптоза.

В зарубежных работах встречаются описания двух активных химических соединений (веществ) Indol-3-carbinol и Epigallocatechin-3-Gallate, которые обладают определенным корректирующим влиянием на молекулярно-биологические процессы.

В данном аспекте заслуживают внимания синтезированные на основе этих химических соединений препараты – Индинол (Indol-3-carbinol) и Эпигаллат (Epigallocatechin-3-Gallate) (Миракс Фарма) в виду выявленных путей фармакологической коррекции молекулярно-биологических процессов.

Если коротко охарактеризовать функции Индинола, то они могут быть сведены к следующим. Это сильнейший антиэстроген, антиоксидант, лиганд к AhR-рецептору, а также блокатор COX-2, то есть обладающий мощным антипролиферативным свойством фактор (2). Простое перечисление его функций показывает, что его активность распространяется на различные клеточные структуры, и подобное комплексное воздействие на сигнальные пролиферативные пути является уникальным свойством Индинола. Однако спектр активности Индинола не ограничивается перечисленными свойствами. Препарат обладает удивительной способностью избирательно индуцировать в опухолевых клетках эпителиального происхождения процессы программируемой клеточной гибели – апоптоз.

Препарат Эпигаллат оказывает влияние на ряд других молекулярных процессов, а именно: вызывает избирательный апоптоз опухолевых клеток посредством усиления прооксидантной активности; блокирует неангиогенез; ингибирует инвазивные процессы при заболеваниях опухолевого и неопухолевого генеза.

В наших исследованиях 59 пациенткам (до или после оперативного

вмешательства) проводился курс терапии с использованием препаратов Индинол и Эпигаллат (Миракс Фарма).

С учетом того, что у молодых пациенток с так называемой «наследственной» миомой матки, как правило, имеет место пролиферирующие (клеточные и митотически активные) миоматозные узлы, 35 женщинам с растущей миомой матки проведен 6-месячный курс терапии. Препараты принимали в следующих дозировках: Индинол ежедневно по 100 мг 4 раза в день в сочетании с Эпигаллатом ежедневно по 300 мг 4 раза в день (per os) – в течение 6 месяцев. За время терапии в 94 % случаев не зарегистрировано ни одного случая роста миоматозного узла.

Также принимая во внимание, что при быстрорастущей (митотически активной) миоме матки после консервативной миомэктомии возможен рецидивирующий рост новых узлов, у 24 женщин после операции был проведен 6-месячный курс терапии препаратами Индинол и Эпигаллат (Индинол ежедневно по 100 мг 4 раза в день в сочетании с Эпигаллатом ежедневно по 300 мг 4 раза в день, per os). Заслуживает внимания тот факт, что ни у одной из 24 пациенток в течение года после начала терапии не обнаружен рецидивирующий рост новых узлов.

По-видимому, после более детальных и глубоких исследований по выявлению эффективности средств, влияющих на молекулярные звенья патогенеза, данная группа препаратов займет важное место в арсенале терапевтических методов для консервативного лечения миомы матки. 

## Список литературы:

1. Вихляева Е.М. Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснование современной стратегии ведения больных лейомиомой матки // Вопросы онкологии. 2001. Том 47. №2. С.200-204
2. Киселев В.И., Лященко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. //М.: 2003, 348 с.
3. Пальцев М.А. Молекулярная медицина: достижения и перспективы.// Молекулярная медицина.- 2004. – №4. – С.3-8.
4. Пальцев М.А., Демура С.А., Коган Е.А., Жак Г., Зенде Б. Мелкоклеточный рак и карциномы легких: морфология апоптоза и экспрессия биомолекулярных маркеров опухолевого роста. // Архив патологии. – 2000. – №5. – С. 11-18.
5. Руководство по эндокринной гинекологии // Под редакцией Вихляевой Е.М.- М.: МИА, 1998. – 765 с.
6. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения), М., МИА, 2003.
7. Сидорова И.С. Миома матки: возможности лечения и профилактики // Русский медицинский журнал. – 2002. – №7. – Том 10.
8. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М. и др. Органосберегающее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2003; - 2(3). – С. 5-9.
9. Тихомиров А.Л. Значение факторов роста в патогенезе миомы матки, неместран и рулид в ее профилактике и лечении : (обзор) // Клинический вестн. – 1998. – № 1. – С. 37-41.
10. Унанян А.Л. Сочетание миомы матки с внутренним эндометриозом, вопросы патогенеза и диагностики сочетанной патологии: Дис. ... канд. мед. наук. – М. 2001. – 160 с.
11. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика злокачественной шейки и тела матки. – СПб.: СОТИС, 1999. – 272-274.
12. Perrela MA, Maki T, Prasad S, Pimental D, Singh K, Takahashi N, Yoshizumi M, Alali A, Higashiyama S, Kelly RA, Lee ME, Smith TW. Regulation of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor mRNA levels by hypertrophic stimuli in neonatal and adult rat cardiac myocytes. // J Biol Chem. – 1994. – Vol. 269 P. 27045–27050.
13. Vinter-Jensen L, Juhl CO, Dajani EZ, Nielsen K, Djurhuus JC. Chronic systemic treatment with epidermal growth factor induces smooth muscle hyperplasia and hypertrophy in the urinary tract of mature Goettingen minipigs. // Br J Urol. – 1997. – Vol. 79. – P. 532–538.

В.Е. БАЛАН,  
д.м.н.

Научный центр  
акушерства, гинекологии и  
перинатологии РАМН

# Возможности фитотерапии в лечении климактерических расстройств

*Климактерий – естественный период в жизни женщины, однако высокая частота и тяжесть симптомов дефицита половых гормонов значительно снижают качество жизни и превращают этот период в своеобразную болезнь.*



Патогенетическим методом коррекции климактерических нарушений являются заместительная гормональная терапия, в качестве реальной альтернативы ЗГТ изучаются возможности растительных фитогормонов и фитоэстрогенов.

В 2004 г. пересмотрены показания и противопоказания к применению заместительной гормонотерапии (1).

К климактерическим расстройствам, требующим коррекции относятся:

- климактерический синдром (типичный и атипичный);
- менопаузальный метаболический синдром;
- урогенитальную атрофию;
- остеопороз, остеоартриты;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- атрофию кожи;
- ментальные изменения.

Однако к применению ЗГТ имеют серьезные противопоказания. Ими являются:

- рак молочной железы в анамнезе, в настоящее время или подозрение на него;
  - эстроген-зависимые злокачественные опухоли (например, рак эндометрия или подозрение на эту патологию);
  - кровотечения из половых путей неясной этиологии;
  - не леченая гиперплазия эндометрия;
  - венозная тромбоэмболия в анамнезе или в настоящее время (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия);
  - артериальная тромбоэмболическая болезнь в настоящее время (стенокардия, инфаркт миокарда);
  - не компенсированная артериальная гипертензия (относительное противопоказание);
  - заболевания печени в острой стадии или в стадии обострения;
  - аллергия к активным веществам или к любому из наполнителей препарата;
  - кожная порфирия (абсолютное противопоказание).
- Достаточно часто встречаются состояния, при которых необходимо сделать выбор между заместительной гормонотерапией или альтернативными методами лечения. К ним относятся:
- миома матки;
  - эндометриоз;
  - сочетание этих патологий;

- тромбоз и венозная эмболия;
- семейная гипертриглицеридемия;
- желчнокаменная болезнь;
- эпилепсия;
- имеющиеся факторы риска рака молочной железы.

К альтернативным методам лечения относят:

- 1) СЭРМ – селективные эстроген-рецепторные модуляторы (ралоксифен, тамоксифен, нолвадекс);
- 2) натуральные продукты: фитоэстрогены и фитогормоны;
- 3) бисфосфонаты;
- 4) СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;
- 5) тканевая инженерия.

Все виды альтернативной терапии климактерических нарушений должны тем или иным способом воздействовать на органы-мишени и связываться с ЭР (ЭРа и ЭРβ) (2).

Стероидные рецепторы играют ключевую роль в действии как эстрогенов, так и антиэстрогенов и являются основными факторами транскрипции.

Взаимодействие молекулы стероида с рецепторами находится под контролем ко-репрессоров и ко-активаторов. Взаимодействие комплекса лиганд-рецептора со специфическим ко-активатором происходит в том случае, если лиганд является агонистом ЭР. Если лиганд является антагонистом ЭР, то взаимодействие с ко-активатором не происходит.

В активации транскрипции принимают участие особые структуры рецепторов, названные функциональными активаторами транскрипции (AF). Наиболее изучены AF I и AF II. Эс-

**Климактерический синдром – мультифакторное заболевание, в формировании которого кроме уровня гипоестрогении значительную роль играют наследственные и соматические заболевания, а также факторы внешней среды.**



Не сдавайся в плен годам!

# Климадинон®

Фитопрепарат для рациональной терапии климактерических расстройств без гормонов

- устраняет психические и вегетососудистые расстройства
- положительно влияет на сохранность костной ткани
- повышает тонус мочевого пузыря
- не вызывает пролиферацию эндометрия
- хорошо переносится



РЕГ. УД. П № 01 42 46 / 01 . 02 - 2002  
ТОВАР СЕРТИФИЦИРОВАН



**BIONORICA®**

The phytoneering company

Представительство БИОНОРИКА АГ, Россия,  
119607 г. Москва, ул. Удальцова, д. 52  
Тел.: (495) 502-90-19, факс: (495) 734-12-00  
e-mail: bionorica@co.ru www.bionorica.ru

традиол является агонистом AFI и AFII, что способствует запуску транскрипции, в основном под действием AFII. Антиэстрогены (тамоксифен) полностью блокирует AFII, не затрагивая AFI. При этом транскрипция ядерной ДНК не происходит, а проявляются антиэстрогенные действия (кроме эндометрия, где AFI обладает достаточной силой для запуска транскрипции), и тамоксифен проявляет эстрогенные действия (2).

Функциональные различия AFI и AFII объясняют тканевую специфичность действия антиэстрогенов. Эти особенности влияния эстрогенов и антиэстрогенов на органы – мишени легли в основу создания современных селективных эстроген-рецепторных модуляторов. Возможности проявления эстрогенной активности в ЦНС, костной ткани, урогенитальном тракте, сердечно-сосудистой системе и антиэстрогенного действия в молочной железе и эндометрии – необходимое требование к альтернативной терапии климактерических расстройств.

В настоящее время достаточно большое количество исследований стремятся определить реальность тканеспецифичности ряда растительных препаратов (фитогормонов и фитоэстрогенов) и доказать их свойства.

Альтернативные методы коррекции климактерических нарушений (alternation – чередование, смена) – это методы терапии климактерических нарушений, обладающие сходным с гормонотерапией механизмом действия, но не вызывающие отрицательных побочных влияний (пролиферативную активность в миометрии и эндометрии, молочной железе, повы-

шения тромбогенного потенциала крови) (3).

Свойствами альтернативы заместительной гормонотерапии обладают лекарственные вещества (неэстрогены), связывающиеся с эстрогенными рецепторами избирательно. Их выделили в группу СЭРМ (3).

СЭРМ (селективные эстроген-рецепторные модуляторы) – новый класс фармакологических средств, которые в отличие от чистых агонистов и антагонистов эстрогенов, обладают смешанным и селективным принципами действия, зависящими от пораженной ткани.

Фармакологическая задача СЭРМ (3):

- проявление свойств агонистов эстрогенов в ЦНС, костной ткани, урогенитальном тракте, сердечно-сосудистой системе, печени;
- проявление свойств антагонистов эстрогенов в молочной железе и эндометрии.

Классические примеры – препараты, обладающие антиэстрогенным действием на молочную железу: тамоксифен (I поколение трифенилэтиленов), ралоксифен (II поколение тензотиадинов).

Идеальный СЭРМ должен обладать (5):

- положительным влиянием на ЦНС, сердечно-сосудистую систему, урогенитальный тракт, костную ткань;
- отсутствием эстрогенного эффекта на молочную железу и эндометрий.

Однако создание идеального СЭРМ – проблема будущего. В настоящее время большие надежды возлагаются на фитогормоны, биологические свойства которых позволяют рассматривать их как фито-СЭРМ.

Фитогормоны – лекарственные растения (цимицифуга рацемоза,

рапонтицин, мальбросия), не обладающие эстрогенным действием, но оказывающие положительное влияние на симптомы климактерического синдрома

Фитоэстрогены – вещества растительного происхождения, функционально близкие к 17 $\beta$ -эстрадиолу, либо вызывающие эстрогенные эффекты, что позволяет им связываться с эстрогенными рецепторами, но в 100-1000 раз слабее. К ним относятся изофлавоны (наиболее изученные), лигнаны и куместаны.

Большой интерес ученых вызывает *Cimicifuga racemosa* (CR), или клопогон кистевидный, использующийся в США для лечения приливов в течение более чем 100 лет и официально относившийся к лекарствам с 1820 по 1926 г. по U. S. Pharmacopeia. Химическими компонентами корней и корневищ CR являются ряд трипертеноидов, производные коричной кислоты (циннамовой) и эфиры инозидиновой и фукиновой кислот (4, 7).

В ряде работ утверждается его эстрогеноподобное действие, что подтверждается снижением уровня ЛГ (4, 5, 6), а более поздние исследования говорят и о его антиэстрогенной активности. Предполагаемый механизм действия CR сравним с таковым низкодозированных конъюгированных эстрогенов. Связываясь с эстрогеновыми рецепторами в лимбико-ретикулярном комплексе, препарат нормализует синтез и обмен катехоламинов мозга, серотонина, дофамина, норадреналина, повышает уровень  $\beta$ -эндорфина, увеличивает уровень нейротензина, нормализует активность центра терморегуляции. Предполагают, что введение фитоэстрогенов снижает уровень ЛГ и ТТГ, роль которых в развитии прилива жара считается доказанной (7).

Возможный механизм действия CR чрезвычайно интересен и подтверждает вероятность селективной эстрогенорецепторной активности. Однако многие аспекты его биологического влияния изучены только в эксперименте или на специфических клеточных линиях. Некоторые из них аналогичны

**Назначение препарата климадион в комплексном лечении женщин с артериальной гипертензией в постменопаузальном периоде способствует нормализации суточного профиля артериального давления и повышает эффективный контроль АД на 24%, приводит к более выраженному повышению переносимости физической нагрузки по сравнению с традиционной антигипертензивной терапией.**

изофлавоном, другие являются уникальными и свойственными только для CR [4, 6].

Биологическими свойствами фитогормонов являются (4, 5, 8, 9, 10):

- образование рецепторных гомо- и гетеродимеров с возникновением разных транскрипционных факторов, включая замедление транскрипции;

- синтез и высвобождение в печени ПССГ;

- низкое связывание с ПССГ (1/4 от  $E_2$  ПССГ);

- повышение связывания на фоне фито-СЭРМ эндогенных эстрогенов (экзогенных) и возможное уменьшение влияния последних на органы-мишени.

- антиоксидантное, подобное эстрогенам, действие;

- антиандрогенное и антикортико-стероидное действие;

- замедление секреции тиреоидного гормона → снижение активности пероксидазы → торможение синтеза тироксина;

- снижение тирозинкиназной активности, приводящей к снижению уровня пролиферации, вызванной гормоном роста (антиканцерогенное действие на молочную железу?);

- модуляция активности ферментных систем (17 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы и ароматазы) – профилактика рака молочной железы?

**Климадинон** – высокодозированный лекарственный препарат из корневища цимицифуги рацемозы с изучаемым фито-СЭРМ действием (содержит в одной таблетке: суточная доза – 40 мг экстракта CR).

Эффективность CR изучается с 1982 г. Проведено 11 клинических исследований, 6 из которых двойные слепые плацебо-контролируемые. В одном из них изучено влияние климадинона на симптомы климактерического синдрома, вагинальной атрофии, костный метаболизм (4, 5, 8, 9, 10). Сравнение проводили с конъюгированными эстрогенами (0,625 мг) (КЭЭ) и плацебо. В исследовании принимали участие 62 женщины. Длительность его составила 12 недель.

Установлено, что КЭЭ и CRBNO 1055 купировали приливы одинаково, однако КЭЭ увеличивали

толщину эндометрия. Это позволило полагать, что CR обладает свойствами фито-СЭРМ и лечение климадиноном можно проводить без дополнительного назначения гестагенов. При приеме CR появлялись признаки пролиферации вагинального эпителия, нормализация pH (в сравнении с плацебо), аналогичные КЭЭ. Однако влияние CR на симптомы вагинальной атрофии и пролиферацию вагинального эпителия требуют дальнейшего изучения. Нивелирование психовегетативных проявлений КС (депрессии, эмоциональной лабильности, нарушений сна) происходит за счет влияния на супрагипоталамические и лимбические системы.

Отмечено особое влияние CR на улучшение качества сна (раннее засыпание, уменьшение частоты ночных пробуждений).

Несколько исследований посвящены изучению влияния CR на костный метаболизм (3, 4, 5, 10). При приеме CR увеличивалось плазменное содержание костно-специфической щелочной фосфатазы (индикатора активности остеобластов). При приеме КЭЭ снижался уровень плазменного содержания С-терминальных телопептидов, продуктов метаболизма костно-специфического коллагена Ia1 (показатель снижения активности остеокластов). Соотношение костно-специфической щелочной фосфатазы и С-терминальных телопептидов значительно выше при лечении КЭЭ и CR, чем в группе плацебо.

Таким образом, CR оказывает костно-протективное воздействие посредством повышения активности остеобластов. Действие CR у женщин в постменопаузе на симптомы КС, костный метаболизм сопоставимо с действием 0,625 мг КЭЭ при длительном приеме. Полагают, что CR содержит соединения, обладающие активностью фито-СЭРМ на ЦНС, костный метаболизм и эпителий влагалища, но не обладает эстрогеноподобным влиянием на эндометрий и молочную железу.

Напротив, изофлавоны подобно эстрадиолу в эксперименте на кры-

сах вызывают рост VEGF (vascular endothelial growth factor), IGF-I (инсулин-подобный фактор роста) и HbEGF (heparin binding epidermal growth factor). Jonhson E.B. et al. (11)

Альтернативные методы коррекции климактерических нарушений (alternation – чередование, смена) – это методы терапии климактерических нарушений, обладающие сходным с гормонотерапией механизмом действия, но не вызывающие отрицательных побочных влияний (пролиферативную активность в миометрии и эндометрии, молочной железе, повышения тромбогенного потенциала крови).

описали случаи рака эндометрия у женщины после длительного приема больших доз фитоэстрогенов (сои (гинистеина)).

В эксперименте на крысах после овариэктомии применение CR не повысило уровень VEGF, IGF-I и HbEGF; вес матки не увеличивался, пролиферации эндометрия не отмечалось. Длительное применение CR у женщин в отличие от КЭЭ не привело к увеличению толщины эндометрия (4, 11).

Климактерический синдром – мультифакторное заболевание, в формировании которого кроме уровня гипозстрогении значительную роль играют наследственные и соматические заболевания, а также факторы внешней среды.

Гипозстрогения очень быстро приводит к дезорганизации функции лимбико-ретикулярного комплекса (снижению активности ДА-структур, усилению активности НА-структур, нарушению активности СТ-структур и ОП-структур), что вызывает ряд симптомов, связанных с нарушением функции гипоталамуса (приливы, гипергидроз, сердцебиение, ожирение, гипертензия) и лимбической системы (эмоциональная лабильность, тревожность, депрессия, бессонница, головные боли, снижение когнитивных функций) (4).

В 2002 г. проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование (CR, 0,625 мг КЭЭ и плацебо) симптомов климактери-

ческого синдрома. Изучены частота приливов, тяжесть депрессии, нарушения сна. Оценку проводили по Менопаузальной рейтинговой шкале симптомов.

По результатам исследования сделан вывод, что эффективность CR сравнима с 0,625 мг КЭЭ и значительно отличалась от плацебо. Подчеркнуто особое влияние на качество сна (4).

Изучено влияние CR на сердечно-сосудистую систему. До последних лет основные работы в этой области касались изофлавонов (производных сои и красного клевера), длительное применение которых приводило к повышению уровня липопротеидов высокой и снижению содержания липопротеидов низкой. Wuttke W. и соавт. (2002) показано, что применение препаратов цимицифуги в сочетании с гипохолестеринемической диетой нормализует обмен липидов к 6-12-му месяцу терапии. Несомненно, что применение цимицифуги имеет интересные перспективы в профилактике атеросклероза.

Назначение препарата климадинон в комплексном лечении женщин с артериальной гипертензией в постменопаузальном периоде способствует нормализации суточного профиля артериального давления и повышает эффективный контроль АД на 24%, приводит к более выраженному повышению переносимости физической нагрузки по сравнению с традиционной антигипертензивной терапией.

CR содержит ряд активных веществ, о механизме действия которых еще далеко не все известно,

эстрогеноподобное влияние ее на органы – мишени возможно осуществляется паракринно. CR в отличие от производных сои и красного клевера практически не связывается с ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$ .

Цимицифуга рацемоза обладает рядом преимуществ по сравнению с изофлавонами (1, 4, 5, 6а). В отличие от последних она:

- эффективна при КС, но не обладает утеротропным действием;
- не влияет на пролиферативные процессы в эндометрии, молочной железе;
- повышает пролиферацию вагинального эпителия (слабее эстрогенов), но нужны локальные формы, которые, возможно, будут более эффективны;
- обладает костно-протективным действием за счет повышения активности остеокластов (в отличие от изофлавонов).

Доказана возможность применения CR у женщин, оперированных по поводу рака молочной железы любой стадии, прошедших химио- или лучевую терапию, длительно получающих тамоксифен (6).

Избирательное влияние на ЦНС, костную ткань и отсутствие влияния на эндометрий и эпителий молочных желез позволяют отнести CR к новому классу препаратов – фито-СЭРМ (4, 5, 6, 7).

Таким образом, показаниями к применению фитогормонов в климактерии являются:

- абсолютные противопоказания к гормонотерапии;
- климактерический синдром легкой и средней степени тяжести;
- остеопения, остеопороз (в комплексе лечения);

– add-back-терапия (при лечении агонистами ЛГ-РГ);

– сочетание относительных противопоказаний к гормонотерапии;

– предстоящее оперативное лечение;

– период обследования;

– невозможность консультации врачом-гинекологом;

– предпочтения пациентки и компетентность врача;

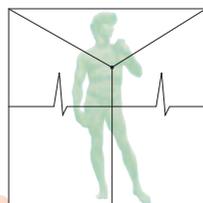
– онкологические заболевания половых органов в анамнезе и в настоящее время, рак молочной железы на любом этапе после операции;

Наиболее эффективно применение фитогормонов в период менопаузального перехода. При применении климадинона в сочетании с препаратом гиперикум гелариум, ИОЗС, препаратами кальция, бисфосфонатами, мастодином, циклодином (агнукастоном) эффективность лечения климактерических нарушений значительно повышается.

Дальнейшие разработки фитотерапии требуют серьезных исследований, как клинических (доза, длительность), так и сравнительных, плацебо – контролируемых, эпидемиологических. Проведение этих исследований позволит ответить на вопрос, являются ли фитогормоны и фитоэстрогены полноценной заменой ЗГТ. Таким образом, выбор между фитоэстрогенами и гормонотерапией индивидуален, требует тщательной оценки рисков гормонотерапии и учета пожеланий женщины, опыта врача, назначаемого лечения, и продуманной программы здоровья женщин после 40 лет. 

## Список литературы:

1. Сметник В.П. Альтернатива заместительной гормонотерапии //В кн.: Медицина климактерия. – М.: ООО «Издательство Литера», 2006. – С. 166-186.
2. Сметник В.П. Селективные эстроген-рецепторные модуляторы – альтернатива заместительной гормонотерапии //В кн.: Руководство по остеопорозу /Под ред. Л.И. Беневоленской / – М.: Бином, 2003. – С. 236-244.
3. Сметник В.П., Карелина С.Н. Альтернативные пути коррекции климактерических расстройств//Климактерия. – 2004. №4. – С. 3-6.
4. Wuttke W., Jarry H., Westohaeen S., et al. Are the phytoestrogens an alternative of replacement hormone therapy?//Gynecolog. – 2002.
5. Wuttke W., Seidlova-Wuttke D., Grkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers //Maturitas. –2003. – Vol. 44 (Suppl. 1). – P. 67-77.
6. Muñoz G.H., Pluchinos S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer//Maturitas. –2003. – Vol. 44 (Suppl. 1).
- 6a. Seidlova-Wuttke D., Jarry H., Viereck V., et al. Cimicifuga racemosa: a selective estrogen receptor modulator? //In: Midlife Health-Current Concepts and Challenges / Ed-s G. Samsioe, S. Skouby – Amsterdam: Elsevier, 2001.
7. Davis S.R. Phytoestrogens therapy for menopausal symptoms //Br. Med. J. – 2001. –Vol. 323. – P. 354-355.
8. Kass-Annese B. Alternative therapy for menopause//Clin. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 43. – P. 162-183.
9. Zieran O., Bodinet C., Kolba S., et al. Antiestrogenic activities of Cimicifuga racemosa extracts //J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2002. – Vol. 80. – P. 125-130.
10. Mahady G.B., Fong H.H.S., Farnsworth N.R. Rhizoma cimicifugae racemosa//In: WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002.
11. Johnson E.B., Muto M.G., Yanushpolsky E.M., Mutter G.L. Phytoestrogen supplementation and endometrial cancer //Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 98. – P. 947-950.



Кардиология

2007

12 - 14 февраля

МОСКВА

Центр

международной  
торговли

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

# КАРДИОЛОГИЯ 2007

ВСЕРОССИЙСКИЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ФОРУМ



**ОРГАНИЗАТОР**

ЗАО «МЕДИ Экспо»

**СОВМЕСТНО С**

Всероссийским научным обществом  
кардиологов, Научным центром  
профилактической медицины Росздрава

**ПРИ ПОДДЕРЖКЕ И УЧАСТИИ**

Министерства здравоохранения и  
социального развития Российской Федерации

Тел.: (495) 938-9211;  
Факс: (495) 938-2458

e-mail: [expo@mediexpo.ru](mailto:expo@mediexpo.ru);  
<http://www.mediexpo.ru>



**МЕДИ Экспо**  
МЕДИЦИНСКИЕ ВЫСТАВКИ



# Взаимодействие цинка и железа при проведении фармакотерапии в период беременности

Е.В. ШИХ

профессор ММА  
им. И.М. Сеченова

*Цинк относится к эссенциальным (жизненно необходимым) элементам, так как при его отсутствии или недостаточном поступлении организм перестает расти и развиваться. В связи с изменением характера питания: уменьшением общего количества потребляемой пищи и увеличением количества пищи индустриальной (полученной с помощью применения высоких технологий) образовался разрыв между получаемым человеком количеством калорий и содержанием в пище микроэлементов. Это привело к достаточно широкому распространению заболеваний, связанных с дефицитом микроэлементов в пище.*

**Т**ак, по данным американских диетологов (Бергнер, 1998), рацион современного среднестатистического американца обеспечивает лишь 50-60% суточной потребности в магнии (его дефицит отмечен у 75-85% обследованных жителей США), 50% – в меди, селене, кальции; 70-90% людей недополучают с пищевыми продуктами цинк и хром.

По данным, полученным в результате обследования 30000 жителей Российской Федерации, дефицит магния, цинка и железа обнаруживается у большинства детей, подростков и пожилых людей. У подростков и беременных

женщин наиболее часто обнаруживается дефицит железа и цинка.

Роль цинка в организме животных и человека была впервые подробно описана в 1930 году.

Позднее было установлено, что умеренная цинковая недостаточность ассоциируется не только с карликовостью и низкорослостью, но также с нарушением иммунитета, повышением уровня заболеваемости, а в ряде стран – и со смертностью от инфекционных заболеваний. Цинк необходим для работы более 300 ферментов организма, он принимает участие в таких процессах, как митоз; синтез ДНК и белка, экспрессия и активация генов. Это обуславливает исключительно важную роль, которую играет цинк в физиологические периоды фетального роста и гестации.

Даже пограничная цинковая недостаточность или нарушение цинкового метаболизма могут иметь значимые неблагоприятные последствия для здоровья. Группу риска составляют в первую очередь младенцы, дети, люди преклонного возраста и женщины в период беременности. При наличии факторов, ограничивающих биологическую до-

ступность цинка даже при адекватном его поступлении в организм, его недостаточность может затрагивать и другие группы лиц.

К заболеваниям и состояниям, ассоциированным с развитием цинковой недостаточности, относятся алкоголизм, синдромы нарушения кишечного всасывания, энтеропатический акродерматит, невротическая анорексия, термические ожоги и парентеральное питание без добавления цинка. Применение цинкосодержащих витаминно-минеральных комплексов может оказаться полезным в некоторых описанных выше случаях, в ряде состояний, связанных с поражением иммунной системы, в период беременности, для предотвращения развития в некоторых случаях дефектов нервной трубки плода, диареи, олигоспермии, замедления процессов заживления ран и при некоторых когнитивных патологиях. Также цинк может способствовать формированию защитных реакций при некоторых воспалительных состояниях.

Широко освещенное в прессе утверждение, что цинк эффективен для предотвращения и устранения симптомов обычной простуды подтверждается некоторыми исследованиями, но опровергается другими. На основании ряда экспериментальных данных было также сделано предположение о возможном существовании некоторого антиканцерогенного действия цинка. Известны также факты, свидетельствующие о возмож-

**По данным, полученным в результате обследования 30000 жителей Российской Федерации, дефицит магния, цинка и железа обнаруживается у большинства детей, подростков и пожилых людей. У подростков и беременных женщин наиболее часто обнаруживается дефицит железа и цинка.**

ной эффективности цинка при сахарном диабете. Местное применение цинка оказывается полезным при лечении некоторых патологий кожи. Утверждение о том, что он способен предотвращать облысение, необоснованно, за исключением ряда случаев, в которых была диагностирована тяжелая цинковая недостаточность. Влияние на процессы типичного мужского облысения он не оказывает. У лиц с недостаточностью цинка его можно использовать при патологии вкуса. Кроме того, в некоторых предварительных исследованиях было показано, что цинк может оказывать благоприятное действие при перерождении мышц.

Экспериментальные данные, полученные на беременных крысах с использованием дефицитной по цинку диеты, показали, что дефицит цинка ведет к избыточной гибели эмбриональных клеток. В этом эксперименте также показано, что наиболее чувствительны к дефициту цинка клетки нервно-го гробня.

Нарушения метаболизма цинка, так же, как и цинковая недостаточность могут иметь серьезные последствия, проявляющиеся во время беременности и сказывающиеся на росте плода и новорожденных.

Содержание цинка в организме матери может оказывать непосредственное воздействие на рост плода и вес младенцев при рождении. Умеренная недостаточность цинка ассоциируется с осложнениями во время родов и родовой деятельности, что в свою очередь может приводить к нежелательному исходу беременности. Кроме того, содержание цинка в организме матери во время беременности оказывает влияние на рост младенцев и уровень заболеваемости детей в младенческом возрасте.

В ряде исследований было показано, что недостаток цинка ассоциируется с возникновением таких осложнений беременности, как удлинение родов, послеродовые кровотечения, спонтанные аборт, развитие врожденных

дефектов.

Недостаток цинка может оказывать тератогенным и вызывать развитие дефектов нервной трубки плода. Единственным источником цинка для плода является организм матери. Особенно высок риск развития цинковой недостаточности у недоношенных детей.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что у здоровых доношенных детей уровень цинка в цельной крови зависит от дня жизни: он максимален (622,1+29,5 мкг, %) в первые сутки и снижается до наименьших величин (534,7+22,6 мкг, %) на 5-7-й день жизни ( $P < 0,001$ ). У недоношенных новорожденных максимальное содержание цинка в крови отмечается на 2-5-й день жизни (345,6+20,8 мкг, %). Более низкие показатели выявлены у недоношенных детей на протяжении всего периода наблюдения ( $P < 0,001$ ) (Н. Л. Аряев и соавт.).

В ряде исследований было показано, что добавление цинка в рацион матерей приводит к повышению прибавки в весе детей, находящихся на грудном вскармливании, по сравнению с группой детей, матери которых не получали дополнительно цинк.

Установленным является факт, что во время беременности концентрация цинка в плазме крови снижается. Проведенные исследования показали, что статистически значимое снижение отмечается со второго месяца гестации. Нормальный уровень цинка в плазме составляет от 10,7 до 15,3 мкмоль/л. В США к 19-й неделе гестации уровень цинка у обследованных беременных женщин составил 9,7 мкмоль/л, в Малави на 24-й неделе беременности концентрация цинка у беременных женщин составила 8,1 мкмоль/л.

Gard et al. (12) провели сравнительное исследование у 168 женщин, 106 из которых получали 45 мг элементарного цинка. При этом было отмечено, что вес детей, рожденных от матерей, получавших цинк, был значительно

более высоким по сравнению с весом детей, рожденных в контрольной группе. Максимальные различия были установлены при введении приема цинка в третьем триместре беременности.

К заболеваниям и состояниям, ассоциированным с развитием цинковой недостаточности, относятся алкоголизм, синдромы нарушения кишечного всасывания, энтеропатический акродерматит, невротическая анорексия, термические ожоги и парентеральное питание без добавления цинка.

Младенцы, рожденные от матерей, принимавших цинк, имели более высокий гестационный возраст в сравнении с детьми из контрольной группы, но эти различия были статистически незначимыми, если прием цинка проводился более трех месяцев. У новорожденных из группы матерей, получавших цинк, также отмечались более высокие значения при рождении по шкале Апгар.

В исследовании Gose Villar et al., 2003 г. (11), установлена взаимосвязь между введением в пищу цинка и частотой случаев кесарева сечения. Установлено, что прием цинка во время беременности является важным профилактическим фактором, снижающим частоту возникновения показаний для проведения родоразрешения с использованием кесарева сечения.

Наблюдение, в котором приняли участие 138 женщин, проведено Kubik et al. 2004, двойным слепым методом. Анализировались течение беременности, ход родов, проводился анализ концентрации цинка в плазме крови женщин в 1-ом, 2-ом, 3-ем триместре беременности, а также в пуповинной крови их детей. В исследовании было установлено значимое увеличение числа естественных родов в группе пациенток, принимавших микроэлементы, по сравнению с контрольной группой (75% по сравнению с 53%). У



женщин, получавших на протяжении, практически всей беременности цинк в дозе 30 мг, повышение его концентрации в плазме крови установлено на 1%, в то время, как в контрольной группе у женщин, не получавших во время беременности цинк, установлено снижение его содержания на 7%. Таким образом, установлено положительное влияние цинка на течение беременности, в виде повышения числа естественных родов.

Carlos and Gerardo, 2003 г. (9), в проведенном исследовании анализировали влияние добавления цинка в питание матери на рост и устойчивость к инфекционным заболеваниям младенца. Исследование проводилось у женщин, которым начиная с 12-16-й недели беременности в рацион добавляли 30 мг цинка в день, и анализировались рост, развитие и заболеваемость младенцев в первые 6 месяцев жизни. Различий в прибавке веса (добавление цинка,  $0,58 \pm 0,13$  кг/мес. против добавления плацебо,  $0,59 \pm 0,13$  кг/месяц) или в прибавке роста (добавление цинка  $2,5 \pm 0,3$  см/мес. против добавления плацебо  $2,6 \pm 0,4$  см/мес.) между младенцами, чьи матери получали цинк, и младенцами, чьи матери получали плацебо, выявлено не было. Однако значительное влияние введения в рацион цинка наблюдалось в форме снижения риска развития острой диареи, дизентерии и импетиго. Анализ полученных результатов путем классификации по гестационному возрасту и весу при рождении показал, что наиболее благоприятное воздействие было выявлено у младенцев с низким весом при рождении и у детей, рожденных недостаточно развитыми для установленного гестационного возраста.

Pathak and Kapil, 2004 (6), уста-

новили взаимосвязь между снижением концентрации цинка в плазме крови беременных женщин и повышением вероятности рождения детей с гипотрофией. Кроме того, данное исследование показывает, что введение цинка дополнительно в рацион беременных женщин позволяет нивелировать отрицательное влияние железосодержащих препаратов на уровень концентрации цинка в плазме крови беременных женщин с анемией.

В первые 6 месяцев лактации с молоком экскретируется в среднем 1,1 мг цинка в день. В следующие 6 месяцев экскреция цинка снижается до 0,6 мг/день. Частично это компенсируется значительным снижением экскреции цинка с мочой – 190 мкг/день по сравнению с 225 мкг/день у нелактирующих женщин после родов. Одновременно существенно увеличивается абсорбция цинка в желудочно-кишечном тракте и мобилизация цинка из костей. Это необходимо учитывать при диетических рекомендациях и назначении витаминно-минеральных комплексов.

Несмотря на трудности в определении содержания цинка в организме, с использованием вероятностного подхода было установлено, что около 82% беременных женщин в мире испытывают цинковую недостаточность. Во время двух последних триместров беременности женщина должна получать 3 мг элементарного цинка в день, что соответствует приему 15 мг цинка в день, учитывая его 20% биодоступность. Медианный уровень поступления цинка с пищей в 8-14 мг/день был описан у беременных женщин в развитых странах, в то время как в исследованиях, проведенных в развивающихся странах уровень по-

требления цинка составил 6,2-7 мг цинка в день. Как видно, эти цифры сильно отличаются от рекомендованного уровня потребления для беременных женщин, что подтверждает гипотезу о широком распространении цинковой недостаточности среди беременных женщин, особенно в развивающихся странах.

Всего в организме человека содержится от 1,5 до 2,5 г цинка. Он представлен во всех органах, тканях, жидких средах и секретах организма. Около 90% цинка находится в скелетной мускулатуре и в костях. 95% связано с внутренними белками клеток и с белками клеточных мембран. В плазме представлено лишь 0,1% всего цинка, содержащегося в организме. Большая часть цинка крови (от 75% до 88%) содержится в красных кровяных клетках цинковом металлоферменте карбоновой ангидразе. В плазме примерно 18% цинка связано с альфа-2-макроглобулином, 80% – с альбумином и 2% с такими белками, как трансферрин и церулоплазмин.

Особенно богаты цинком ткани панкреатической железы, семенников, печени. Ряд важных ферментов организма являются цинкозависимыми: инсулин, кортикотропин, соматотропин, гонадотропин.

Эффективность абсорбции цинка натошак варьируется от 40 до 90%. Фракционная абсорбция цинка с пищей снижена. Комплексы цинк-гистидин, цинк-метионин и цинк-цистеин абсорбируются эффективнее других известных форм цинкосодержащих веществ.

Биодоступность потребляемого с пищей цинка зависит от его пищевого источника, а также от других компонентов рациона, ингибирующих или активизирующих всасывание цинка. Основным ингибитором всасывания цинка является фитиновая кислота, которая представлена в значительных количествах в продуктах зернового происхождения, таких как злаки, кукуруза и рис. Улучшают всасывание цинка белок,

**В ряде исследований было показано, что недостаток цинка ассоциируется с возникновением таких осложнений беременности, как удлинение родов, послеродовые кровотечения, спонтанные аборт, развитие врожденных дефектов.**

# ЗАБОТА О ВАС И ВАШЕМ МАЛЫШЕ

## АЛФАВИТ Мамино здоровье

витамино-минеральный комплекс  
для беременных и кормящих женщин



- Содержит все необходимые витамины и минералы в дозировках, оптимальных в период беременности и кормления.
- В состав включен фосфор и увеличено содержание кальция, железа и фолиевой кислоты, т.к. потребность в них повышена.
- Создан с учетом совместимости компонентов.
- Суточная доза полезных веществ разделена на 3 таблетки. Только такое разделение позволяет избежать нежелательных взаимодействий и обеспечить гипоаллергенность.
- В результате витаминная профилактика становится на 30-50 % эффективнее и позволяет получать максимум пользы.
- Эффективность учета совместимости в витаминно-минеральных комплексах признана в мире.

Канадские ученые доказали, что разделение приема кальция и железа (утром и вечером) приводит к увеличению эффективности усвоения минералов\*.

В российском витаминно-минеральном комплексе АЛФАВИТ учтено не одно взаимодействие (кальция и железа), а все известные и доказанные наукой (около сорока).



С, В<sub>1</sub>, бета-каротин, фолиевая кислота, железо, медь, L-таурин.

Никотинамид (РР), Е, В<sub>6</sub>, бета-каротин, В<sub>2</sub>, С, магний, цинк, марганец, йод, селен, молибден.

Кальция пантотенат, фолиевая кислота, В<sub>12</sub>, D<sub>3</sub>, К<sub>1</sub>, биотин, фосфор, хром.



Вопросы о витаминах вы можете задать по телефону горячей линии **8-800-200-86-86** (звонок бесплатный)



\* Недавно в Канаде появился комплекс для беременных женщин «Превит», в котором учтено взаимодействие кальция и железа, от максимального усвоения которых зависит здоровье матери и ребенка (Ahn E. Iron bioavailability in prenatal multivitamin supplements with separated and combined iron and calcium. Journal of obstetrics and gynaecology. Canada, 2004; 26(9):809-13).

лизин, глицин, глутаминовая кислота, цистеин, гистидин, лактоза, гонадотропин, глюкокортикостероиды, а также витамин А.

Всасывание цинка происходит на протяжении всего тонкого кишечника. Большая часть цинка абсорбируется на уровне тощей кишки. Поглощение цинка щеточной каемкой происходит с помощью опосредованного механизма насыщения. Переносчики цинка выделены у животных. Попадая в энтероцит, цинк может быть использован в цинкозависимых процессах, образовывать металлопротеины или проходить сквозь клетку. Транспорт цинка через серозную оболочку осуществляется переносчиками и является энергозависимым.

Через систему портальной вены цинк поступает в печень. Фракция цинка экстрагируется гепатоцитами, а оставшаяся его часть транспортируется в разные клетки организма с кровотоком. Основным путем экскреции является желудочно-кишечный тракт. Цинк, выводимый из организма с

фекалиями, включает неабсорбированный в кишечнике элемент, цинк, поступающий в составе желчи, секрета поджелудочной железы и желудочно-кишечных секретов, а так же цинк отторгнутых клеток слизистой оболочки.

Рядом исследователей доказано, что цинк и железо обладают аддитивным эффектом в профилактике и лечении анемий у беременных.

Tsunenobu Tamura (8) обследовал 3742 женщины на сроке менее 34 недель. Исследование проведено в 4 клиниках медицинского Университета штата Алабама. Из прошедших скрининг были отобраны 580 женщин для участия в исследовании.

Результаты проведенных исследований были обсуждены 19-21 июня 2001 года в Вагенингене, Нидерланды, на симпозиуме, организованном совместно Университетом Вагенингена и Школой общественного здравоохранения Джона Хопкинса Блумберга при поддержке Международной консультативной группы по изу-

чению роли цинка.

Проведенные в США исследования показали, что комбинированное введение цинка с железом и фолиевой кислотой приводит к более быстрому и выраженному повышению уровня гемоглобина в плазме крови пациенток по сравнению с пациентками, получавшими комбинацию, содержащую только железо и фолиевую кислоту. Авторы данной работы приводят ряд доказательств наличия аддитивного эффекта железа, цинка, фолиевой кислоты и витаминов группы В на метаболическом уровне. Ученые считают, что применение цинка, железа и фолиевой кислоты снижает риск развития анемии беременных в США в 2 раза.

Для формирования красных клеток крови в равной степени необходимо присутствие как железа, так и цинка. Проведенное в Японии исследование, результаты которого опубликованы в Journal of the American Collegee for Nutrition, также показывает, что применение железа и цинка



**Таблица 1. Витаминно-минеральные комплексы, разрешенные к применению у женщин в период беременности, содержащие цинк и железо**

	Fe	Zn
Мамино здоровье		
Мультипродукт для беременных	15	3
Матерна	60	25
Прегнаека	20	15
Витрум Пренатал	60	25
Витрум Пренатал форте	60	25
Теравит Прегна	60	25
Элевит Пронаталь	60	7,5
Мульти-табс Перинатал	14	15
Мегадин Пронатал	60	7,5

является более эффективным, чем назначение одного из них, а также, что некоторые формы анемии обусловлены недостаточностью цинка, а не железа.

Исследователи медицинской школы при университете Куматы распределили 138 беременных женщин в три группы на период в 8 недель: 38 женщин получали 50 мг чистого цинка, 40 женщин – 100 мг железа, 60 женщин получали железо и цинк. При применении только цинка или только железа не изменилось среднее число красных клеток крови, при совместном применении цинка и железа произошло увеличение числа клеток красной крови.

Однако, несмотря на фармакодинамический синергизм цинка и железа при проведении профилактики и лечения анемий беременных, необходимо учитывать, что на уровне всасывания эти металлы взаимодействуют как антагонисты. На сегодняшний день является доказанным подавление всасывания цинка железом. Данное взаимодействие является результатом подобности ионных электронных конфигураций, вследствие чего эти микроэлементы конкурируют между собой за общие сайты

абсорбции.

Есть данные, показывающие, что при приеме в растворе железо негативно влияет на количество всосавшегося цинка. При абсорбции из пищевых продуктов гемовое железо не изменяет всасывание цинка. Ряд авторов высказывают предположение, что присутствие органических соединений в пище снижает риск негативного взаимодействия между цинком и железом, содержащимися в пищевых продуктах. И, наоборот, при приеме цинка и железа в составе витаминно-минеральных комплексов риск возникновения нежелательного взаимодействия существенно возрастает (7).

Одновременный прием железа и цинка сульфата, в растворе в молярном соотношении 1:1 и 1:2,5 приводит к статистически достоверному снижению величины площади под кривой концентрация-время для железа, тогда как при соотношении 2,41:1 этот эффект отсутствует. При приеме раствора, содержащего цинк и железо в соотношении 5:1, абсорбция железа снизилась на 56%. Авторы придерживаются гипотезы о взаимодействии железа и цинка на уровне всасывания в желудочно-кишечном тракте.

Solomons (1986 г.) показал, что прием пищевых добавок, содержащих более 25 мг железа, существенно снижает всасывание цинка из пищевых продуктов, и рекомендовал в соответствии с этим принимать комплексы, содержащие железо, между приемами пищи, тем самым разделив железо и цинк на путях абсорбции в организме. Этот же автор в 1997 году показал в экспериментах на животных и обратное взаимодействие: достаточно высокое содержание цинка в пищевых

продуктах и БАДах приводит к уменьшению всасывания железа.

Другие авторы в экспериментах показывают, что большие количества цинка могут стать причиной истощения запасов железа в организме за счет уменьшения периода жизни красных кровяных клеток.

В настоящее время многие производители включают цинк в состав витаминно-минеральных комплексов для беременных. Ряд витаминно-минеральных комплексов для беременных содержат и цинк и железо (см. таблицу 1).

Наличие аддитивного эффекта цинка и железа обосновывает необходимость совместного их применения в период беременности. Однако, с другой стороны, неоспоримым является наличие взаимодействия между этими металлами на уровне всасывания, в результате чего снижается абсорбция как железа, так и цинка.

Известным является факт, что недостаток цинка в организме женщины может вызвать хромосомные аномалии, смерть плода, микро- и анофтальмию, синдактилию, дефекты формирования нервной трубки, диафрагмальные и брюшные грыжи, аномалии скелета, нарушения иммунных и психических функций, синдром респираторного дистресса у новорожденных, отставания роста, анемию. Но необходимо помнить, что избыток этого микроэлемента также представляет опасность для плода, которая заключается в эмбриоцидном действии и повышении риска перинатальной смерти. В связи с этим при недоказанном дефиците цинка его суточная доза в период беременности не должна превышать рекомендованную – 10-15 мг.



## Список литературы:

- Solomons NW (1996). J. Nutr. 116, 927-935. Competitive interactions of iron and zinc in the diet: Consequences for human nutrition.
- Crofton RW, Gvozdanovic D, Gvozdanovic S, Khin CC, Brunt PW, Mowat NAG, Aggett PJ (1999) 50, 141-144.
- Sandstrom B, Lonerdal B. (1989) Promoters and antagonists of zinc absorption. In: Mills C.F. (ed). Zinc in human biology. Springer-Verlag, New York, pp 57-78.
- Solomons N.W., Cousins R.J. (2004) Zinc. In: Solomons N.W., Rosenberg I.H. (eds), Absorption and malabsorption of mineral nutrients. Alan R Liss, New York, pp 125-197.
- Valberg LS, Flanagan PR, Chamberlain MJ. Am J Clin Nutr. 1984 Sep;40(3):536-41. Effects of iron, tin, and copper on zinc absorption in humans
- Pathak P, Kapil u Role of trace elements zinc, copper, magnesium during pregnancy and its outcome. Indian J Pediatr 2005 Jul 13; 71: 1003-1005
- Brittmatic Sandstrom Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability British Journal of Nutrition (2005), 85, Suppl. 2., S 181-185
- Tsunenobu Tamura Am. J of Clin. Nut 71 (1) 109-113
- Carlos and Gerardo 2003 г. J.of nutrition "Trace Elements in Man and Animals California June 2-6, 2006
- Kubik et al, 2004 Prezegl Lek 2004; 61 (7): 109-113
- Gose Villar et al., 2003 г. J. Nutrition 133: 1606S1625S
- Gard et al BMJ 2003 ; 326 409-410

# I ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПРОБЛЕМЫ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

**Москва, 8-9 февраля 2007 года**

**Российская академия государственной службы при Президенте РФ (РАГС)  
(Москва, проспект Вернадского, 84)**

## **ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ:**

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Московское научное общество по проблемам женского здоровья
- Всероссийское научное общество кардиологов
- Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

## **ТЕМЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ:**

- организация медицинской помощи женщинам во время беременности, родов (Национальный проект «Здоровье» – родовой сертификат);
- профилактика, диагностика, особенности течения и лекарственная терапия заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения, почек, психической сферы, эндокринных заболеваний и т. д.;
- профилактика и лечение онкологических заболеваний;
- особенности ведения девочек-подростков, женщин в период беременности и перименопаузе;
- актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья женщин;
- новые лекарственные средства и технологии;
- особенности применения хирургических методов лечения у женщин.

## **РЕГИСТРАЦИЯ:**

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета копию квитанции или платежного поручения (организационный взнос не включает стоимость опубликования тезисов) до 20 декабря 2006 года – 1000 рублей, с 20 декабря – 1200 рублей. Опубликование тезисов (одна работа) – 300 рублей. Сумма не включает стоимость сборника тезисов. Все суммы включают НДС

**ВНИМАНИЕ!** Почтовые денежные переводы в качестве оплаты не принимаются!

## **БАНКОВСКИЕ РЕКВИЗИТЫ:**

Получатель платежа: ООО «Медикал Комьюникейшнз», Р/С 40702810300001000802 в ЗАО КБ «Юникбанк», К/С 30101810100000000668, БИК 044585668 ИНН / КПП 7732502259 / 773201001, ОГРН 1047796658634 ОКПО 74143181  
Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Петрова И.И. в материалах конференции, оргвзнос за участие Иванова И.И. в конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения»

## **ТЕЗИСЫ:**

Оплаченные тезисы должны быть высланы не позднее 15 декабря 2006 года по почте (с обязательным приложением электронного варианта) или по e-mail (с пометкой «Тезисы для конференции по ПЖЗ»):

**Адрес: 127473, Москва, а/я 82**

**E-mail: [pjz2007@gzrf.ru](mailto:pjz2007@gzrf.ru)**

Тезисы, полученные после 15 декабря 2006 г., а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

## **ПРОЖИВАНИЕ:**

По всем вопросам, связанным с бронированием мест в гостинице и проживанием, необходимо обращаться по телефону Оргкомитета к Иноземцевой Елене Владимировне. Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

## **АДРЕС ОРГКОМИТЕТА:**

**127473, Москва, ул. Достоевского, дом 31/33, корпус А, 7 этаж**

**Контактный телефон: (499) 972-9612**

**e-mail: [pjz2007@gzrf.ru](mailto:pjz2007@gzrf.ru)**

**Официальный сайт: <http://www.fzrf.ru>**

В.Н. КОРСУНСКИЙ,  
А.Б. БРУСКИН,  
Л.А. ДЕНИСОВ,  
Р.А. ИВАНОВ

Институт биофизики,  
Москва, Центр  
инженерной  
иммунологии, пос.  
Любучаны, Московская  
область

# Сравнительное изучение фармакокинетики различных лекарственных форм интерферона-альфа-2b

*Препараты интерферона, прежде всего генно-инженерного происхождения, получили широкое распространение в практике здравоохранения как в нашей стране, так и за рубежом. Это обусловлено тем, что интерфероны являются важнейшим звеном реакций врожденного иммунитета при самых различных заболеваниях. Особенно актуально применение препаратов интерферона при инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта, в патогенезе которых значительную роль играют вирусно-бактериальные ассоциации и вторичный иммунодефицит, нередко выражающийся в недостаточной продукции интерферона-альфа.*

## Э

кспериментальные исследования и опыт практического применения препаратов интерферона доказали, что их парентеральное введение целесообразно не при всех заболеваниях. Препараты, предназначенные для местного применения (мази, суппозитории, капли и т. д.), при ряде нозологических форм оказываются эффективнее, т. к. способны обеспечить более высокие концентрации препарата непосредственно в очаге поражения при отсутствии побочных эффектов, свойственных парентеральному введению высоких доз интерферона. Однако следует заметить, что при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта важ-

ным является не только местное действие интерферона, но и общее, позволяющее достичь системного иммуномодулирующего и противовирусного эффекта. Особенно большое значение имеет накопление препарата в органах малого таза ввиду того, что распространение инфекции при этих заболеваниях нередко носит восходящий характер. Поэтому данные о фармакокинетики препаратов интерферона, вводимых в виде суппозитория, представляют большой научный и практический интерес.

Единичные исследования, посвященные фармакокинетики рекомбинантного ИФНа-2b, вводимого в виде суппозитория *per rectum*, свидетельствуют о том, что пик концентрации ИФН в сыворотке отмечается через 2 часа после введения препарата, а снижение до первоначальных цифр наступает через 8 часов. Однако в литературе отсутствуют данные о распределении препарата в органах малого таза и, что особенно важно, об особенностях фармакокинетики препаратов интерферона, вводимых вагинально.

Следует отметить, что исследование фармакокинетики ИФН связано с определенными трудностями, связанными, прежде всего с необходимостью дифференцировать эндогенный интерферон и вводимый извне препарат интерферона. Вместе с тем известно, что вве-

дение экзогенного интерферона способно индуцировать выработку эндогенного цитокина, что может привести к неправильной интерпретации результатов фармакокинетического исследования. Поэтому в данном исследовании был использован рекомбинантный ИФНа-2b, помеченный радиоактивным изотопом йод-131, что позволило получить достоверные данные о его распределении в организме лабораторных животных после введения.

Данное исследование стало первым, продемонстрировавшим хорошую всасываемость ИФНа-2b при его вагинальном введении. Эти данные представляют значительный интерес как для клиницистов, так и для фармакологов.

Целью настоящего исследования стало сравнительное изучение фармакокинетики радиоiodированного рекомбинантного ИФНа-2b при различных способах его введения в организм.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Препарат ИФН

Препарат рекомбинантного человеческого ИФНа-2b, использованный в исследовании, идентичен субстанции ИФНа-2b используемой в производстве суппозитория Генферон (ЗАО «Биокад», Россия).

**Методика радиоiodирования**





# генферон®

*№1 в комплексной терапии  
урогенитальных инфекций*

- Уникальный состав:
- **Интерферон альфа-2**  
иммуномодулирующее,  
противовирусное,  
антибактериальное действие
  - **Таурин**  
антиоксидантное,  
репаративное действие
  - **Анестезин**  
устранение боли,  
зуда, чувства жжения



Дополнительную информацию о препарате  
Вы можете получить по тел.:(495) 992 82 99

■ [www.genferon.ru](http://www.genferon.ru)

 **Биокаг**  
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

К 0,3 мл раствора интерферона (0,25 мг/мл) в 25 М ацетатном буфере добавляли 0,1 мл 0,2 М фосфатного буфера pH 7,4 и 0,05 мл раствора  $\text{Na}^{131\text{I}}$  в том же буфере. К этой смеси добавляли 0,02 мл раствора Хлорамина Б (1 мг/мл) в дистиллированной воде и реакцию смесь перемешивали в течение 3 мин. Реакцию останавливали добавлением 0,04 мл раствора тиосульфата натрия (2 мг/мл) в воде, после чего реакцию смесь пропускали через хроматографическую колонку NAP-5.

#### **Приготовление лекарственных форм**

Раствор для инъекций готовили путем элюирования йодированного ИФНа-2b с колонки NAP-5 стерильным изотоническим раствором хлорида натрия.

Для приготовления суппозиторий навеску суппозиторной массы расплавляли на водяной бане при температуре  $41 \pm 0,3^\circ\text{C}$ . В этот расплав добавляли очищенный йодированный интерферон в изотоническом растворе хлорида натрия, содержащем 2% декстрана 60000. Масса раствора составляла не более 1,8 % от веса суппозиторной массы. Смесь перемешивали в течение 5-10 мин. и фасовали в формы по 0,8-0,9 мл. После охлаждения, свечи до употребления, хранили в холодильнике при температуре  $+4^\circ\text{C}$ . Состав суппозиторной массы, применявшейся в эксперименте, аналогичен составу основы суппозиторий Ген-

ферон (ЗАО «Биокад»). Основными компонентами препарата Генферон являются интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b типа, таурин и анестезин. Комбинация активных и вспомогательных веществ, входящих в состав Генферона, не только позволяет сохранить активность и физические свойства ИФН, но и расширяет спектр действия препарата, обладая аддитивным эффектом. Генферон обладает иммуномодулирующим, противомикробным, противовирусным, регенерирующим, репаративным, противовоспалительным, мембранопротекторным, антиоксидантным, нормализующим метаболические процессы действием. Генферон высокоэффективен при генитальном герпесе, хламидиозе, острых конических кондиломах, хроническом простатите и других инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта.

#### **Биологический эксперимент**

Исследование фармакокинетики радиоiodированного интерферона было проведено на 20 кроликах породы Шиншилла обоих полов весом 2200-3000 г. Препарат вводили внутримышечно самцам (контрольная группа), ректально самцам и интравагинально самкам. Через 1, 3, 5 и 24 часа после введения препарата животных подвергали эвтаназии. У всех животных выделяли следующие ткани и органы: кровь (1 мл), щитовидную железу, серд-

це, легкие, печень, селезенку, почки, прямую кишку, мочевой пузырь, семенники, мышечную ткань. При внутримышечном введении дополнительно забирали мышечную ткань в месте введения и интактную мышечную ткань, симметричную месту введения. При ректальном введении дополнительно выделяли нижний отдел прямой кишки (место введения), а при интравагинальном – нижнюю часть влагалища (место введения), яичники, матку с верхней частью влагалища. Все органы и пробы тканей взвешивали; из печени брали 3 навески из различных частей органа. Мочевой пузырь при вскрытии перевязывали лигатурой и извлекали с содержимым, затем взвешивали. Содержание радионуклида в органах и тканях определяли методом прямой радиометрии на автоматическом спектрометре NK-350 (Венгрия). По результатам радиометрии рассчитывали процентное соотношение накопленной активности в органе или ткани по отношению к введенной активности.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

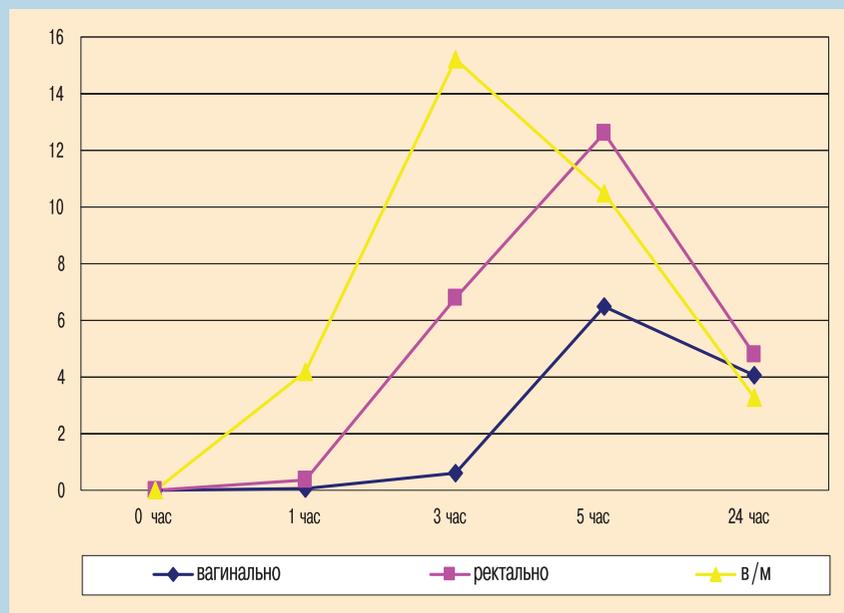
Введение в молекулы белков и пептидов радиоизотопов йода (радиоiodирование) может осуществляться прямым или непрямым способом. В первом случае объектом йодирования являются ароматические ядра аминокислот, в первую очередь тирозина. Источником частицы  $\text{I}^+$  является раствор иодида натрия, на который воздействуют различные окислители – хлорамин Т, пероксидаза, йодоген, электрический ток и другие. Во втором случае к N-концу исходного полипептида либо присоединяют специально приготовленный аминокислотный остаток, который затем легко йодируется, либо присоединяют заранее меченый фрагмент. Литературные данные свидетельствуют о том, что для сохранения нативной

**Экспериментальные исследования и опыт практического применения препаратов интерферона доказали, что их парентеральное введение целесообразно не при всех заболеваниях. Препараты, предназначенные для местного применения (мази, суппозитории, капли и т. д.), при ряде нозологических форм оказываются эффективнее, т. к. способны обеспечить более высокие концентрации препарата непосредственно в очаге поражения при отсутствии побочных эффектов, свойственных парентеральному введению высоких доз интерферона.**

конформации и биологической активности интерферона-альфа предпочтительно использование прямого метода радиоiodирования с использованием хлорамина в качестве окислителя. Хлораминовый метод радиоiodирования, разработанный и примененный нами, позволяет достичь выхода меченого белка не менее 70%. При этом его биологическая активность соответствует нативному интерферону, что свидетельствует о сохранности конформации белка и, следовательно, особенностей его фармакокинетики.

При проведении фармакокинетических исследований белков, меченных радиоактивной меткой, важно дифференцировать радиоактивность, источником которой является непосредственно меченый белок, и излучение свободных молекул радиоактивного йода, возникающих при распаде меченого белка. Поскольку свободные молекулы йода преимущественно накапливаются в щитовидной железе, тот факт, что в нашем исследовании активность препарата в этом органе составляла не более 2% от введенной дозы, свидетельствует о высокой стабильности меченого белка. ➡

Время	Способ введения		
	вагинально	ректально	в/м
1 час	0,05	0,35	4,2
3 часа	0,6	6,8	15,23
5 часов	6,51	12,6	10,5
24 часа	4,06	4,8	3,30



**Рисунок 1. Содержание меченого белка (в % от введенной дозы) в крови кроликов в зависимости от пути введения и срока исследования**

Время	1 час			3 часа		
	вагинально	ректально	в/м	вагинально	ректально	в/м
Способ введения						
Орган/ткань						
Почки	0,66	17,59	3,06	3,57	0,63	3,72
Прямая кишка	0,50	0,88	0,06	1,78	15,90	0,16
Мочевой пузырь	0,55	1,97	0,16	1,56	0,49	5,57
Матка	0,33	0,35	0,07	1,32	0,70	0,20
Яичники	0,27	0,90	0,05	0,92	1,70	0,20
Семенники		0,38	0,06		0,60	0,16
Время	5 часов			24 часа		
Способ введения	вагинально	ректально	в/м	вагинально	ректально	в/м
Орган/ткань						
Почки	32,21	14,94	2,45	12,25	12,37	0,66
Прямая кишка	2,58	9,55	0,37	0,65	0,34	0,10
Мочевой пузырь	3,63	13,17	5,12	20,56	6,79	2,87
Матка	4,33	2,50	0,03	0,32	0,40	0,00
Яичники	2,02	2,10	0,08	0,30	0,53	0,04
Семенники		2,14	0,05		0,41	0,06

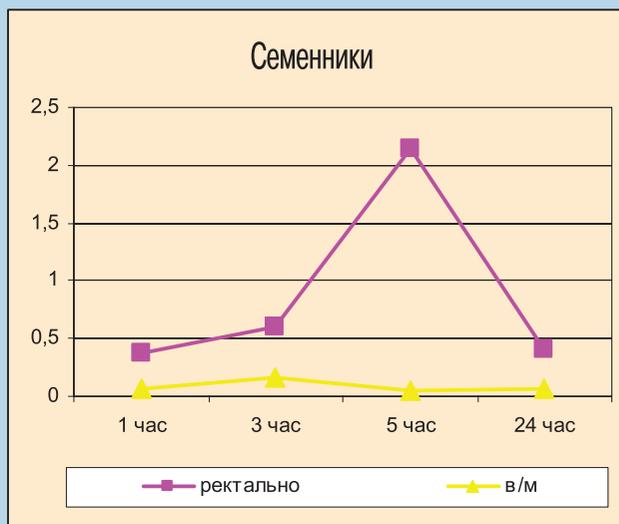
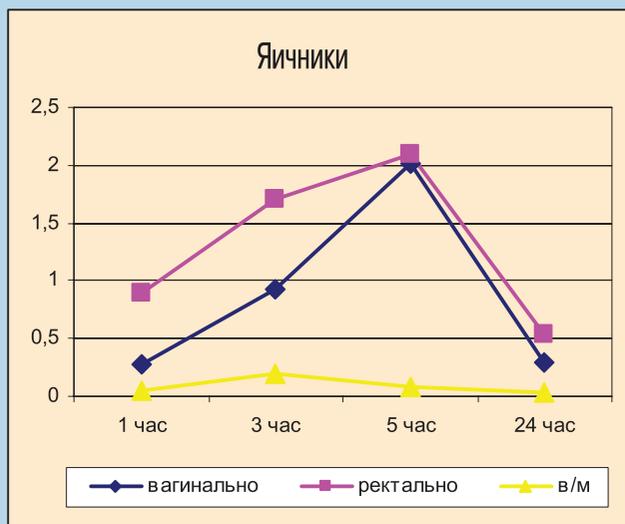
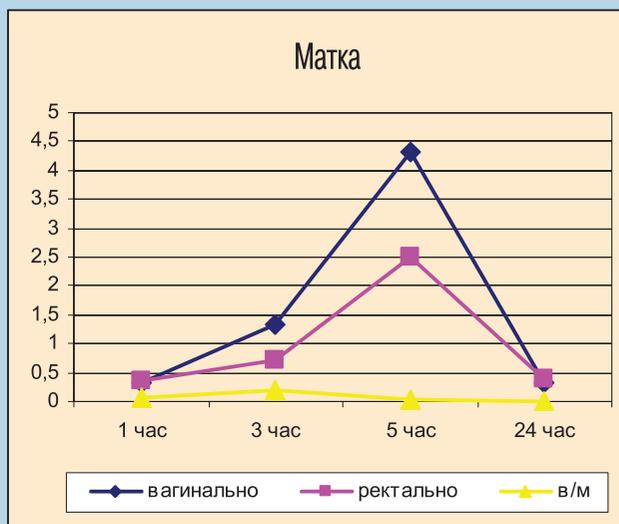
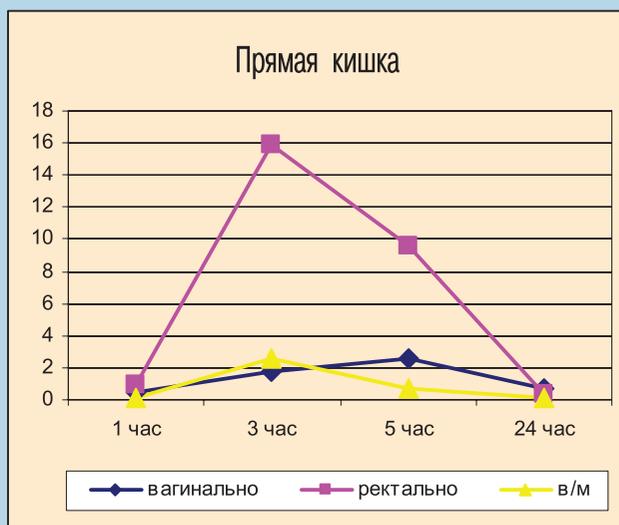
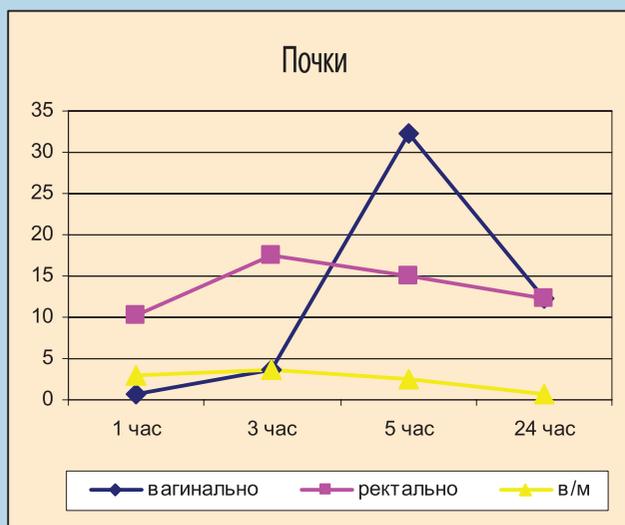


Рисунок 2. Содержание меченого белка (в % от введенной дозы) в различных органах кроликов в зависимости от пути введения и срока исследования

Таким образом, полученные при измерении радиоактивности данные говорят о распределении в тканях и органах именно молекул интерферона.

Анализ содержания препарата в крови после внутримышечного введения подтверждает литературные данные о быстром всасывании интерферона из мышечной ткани. Пик концентрации ИФН в крови при внутримышечном введении находился между 1 и 3 часом. При этом в месте введения через 3 часа оставалось менее 1% от начальной активности. При ректальном и, особенно вагинальном пути введения всасывание препарата замедлено (рисунок 1). Пик концентрации ИФН-2b приходился на 5 часов после введения суппозитория. При этом абсолютный уровень активности в крови был ниже, чем при внутримышечном введении. Замедленное всасывание ИФН при его введении в форме суппозитория позволяет поддерживать высокую концентрацию препарата в крови в течение длительного времени. Это дает возможность достигать максимального терапевтического эффекта при введении суппозитория 1-2 раза в сутки. Вместе с тем более низкие пиковые концентрации ИФН не влекут за собой снижения терапевтической эффективности ИФН при инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта. Это связано с тем, что при данных заболеваниях терапевтический эффект достигается прежде всего за счет локального противовирусного действия и системного иммуностимулирующего эффекта.

При этом выраженность иммуностимуляции больше именно при воздействии низких доз ИФН-2b. В этом состоит основное отличие принципов интерферонотерапии урогенитальных инфекций от, например, интерферонотерапии вирусных гепатитов, при которых основное значение имеет именно системный противовирусный эффект, достигаемый за счет высокой концентрации экзогенного интерферона в сыворотке крови.

Исследование распределения препарата в отдельных органах выявило значительные его отличия в зависимости от пути введения. Так, при внутримышечном введении меченого белка он практически не определялся в семенниках, тогда как через 5 часов после ректального введения суппозитория с ИФН-2b в семенниках обнаруживалось до 2% от введенной дозы препарата. Высокие концентрации меченого ИФН-2b определялись после интравагинального введения в яичниках и матке (рисунок 2). При этом концентрации препарата в других органах, независимо от пути введения, не превышали 1%. Таким образом, отмечено избирательное накопление ИФН-2b в органах малого таза после введения в виде суппозитория. Следует отметить также, что при данном пути введения достигается очень высокая локальная концентрация препарата – так, через 1 час после интравагинального введения суппозитория во влагалище самок сохранялось свыше 90% введенного ИФН, а через 3 часа – около 10%. Клиническое значение этих данных очевидно

но – именно суппозиторное введение ИФН пациентам с урогенитальными инфекциями позволяет достичь высо-

Исследование фармакокинетики ИФН связано с определенными трудностями, связанными, прежде всего, с необходимостью дифференцировать эндогенный интерферон и вводимый извне препарат интерферона. Вместе с тем, известно, что введение экзогенного интерферона способно индуцировать выработку эндогенного цитокина, что может привести к неправильной интерпретации результатов фармакокинетического исследования.

кой концентрации препарата в очаге патологического процесса, что является необходимым условием оказания противовирусного и бактериостатического эффекта.

Таким образом, особенности фармакокинетики ИФН при его применении в виде ректальных и вагинальных суппозитория делают эти пути введения оптимальными для лечения урогенитальных инфекций. Высокая концентрация ИФН в месте введения и в органах малого таза обеспечивает выраженное этиотропное действие препарата, в то время как пролонгированное поступление ИФН в кровь оказывает мощный и продолжительный иммуностимулирующий эффект. Эти выводы подкрепляются клиническими данными о высокой эффективности применения препарата Генферон в составе комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта. 

### Список литературы:

1. Бабаянц А.А., Малиновская В.В., Мешкова Е.Н. Фармакокинетика интерферона при ректальном введении // Вопросы вирусологии. – 1986. – №4. – С. 83-84.
2. Ершов Н.И. Система интерферона в норме и патологии. М., 1996 г.
3. Попов В.Ф. Лекарственные формы интерферонов. М., 2001 г.
4. Учайкин В.Ф., Чердиченко Т.В., Малиновская В.В. и др. Применение рекомбинантного интерферона в виде ректальных свечей при хронических гепатитах В и дельта у детей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1995. – №3. – С. 66-70.
5. Щегловитова О.Н., Максанина Е.В. и др. Особенности интерфероновой статуса при генитальных инфекциях. // Вопросы вирусологии. – 2001 г. – №2. – С. 36-40.
6. O'Rourke E.C., Drummond R.J., Creasey A.A. Binding of 125I-labeled recombinant beta interferon (IFN-beta Ser17) to human cells. // Mol Cell Biol. – 1984. – Vol. 4, № 12. – P. 2745-2749.
7. Schmeisser H., Kontseikova E., Vancova I., Mucha V., Kontsek P. Radioiodination of human interferon-alpha2 interferes with binding of C-terminal specific antibodies. // J Immunol Methods. – 2000. – Vol. 238, № 1-2. – P. 81-85.

Н.В. БОЛОТОВА,  
В.В. КРАСНОВ,  
В.Б. КУЗИН,  
П.Я. ГАПОНЮК,  
А.И. ЩИПАНОВА

СГМУ, НГМА,  
ЗАО «ФИРН М»

# Лечение ОРВИ и гриппа у беременных женщин и детей

*Грипп и ОРВИ ежегодно, по данным ВОЗ, поражают четверть населения Земли, что составляет около 90% всей инфекционной заболеваемости. Возбудители ОРВИ и гриппа подавляют иммунитет больного, вызывая вторичный иммунодефицит, который способствует развитию осложнений, от которых ежегодно в мире умирает почти 4,5 млн человек, и эта печальная статистика ставит ОРВИ на первое место по причине смертности от инфекционных заболеваний.*

## Е

жегодно в России регистрируется от 27,3 до 41,2 миллиона больных гриппом и другими респираторными вирусными инфекциями (3). В 2005 году в Российской Федерации, по данным Росздравнадзора и Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей, зарегистрировано 26,7 млн случаев заболевших ОРВИ, в том числе 16 млн детей до 14 лет (2). Профилактика и лечение ОРВИ и гриппа достаточно сложны в связи с широкой циркуляцией многочисленных представителей респираторных вирусов (более 200 возбудителей), большим числом источников инфекции, легкостью реализации механизма ее передачи (4). Проводимая специфическая профилактика не может в полной мере защитить все население от ОРВИ и гриппа по ряду серьезных обстоятельств:

– специфическая профилактика рекомендуется **только против гриппа**, который в этиологической структуре ОРВИ в настоящее время занимает не более 30%; для заболеваний, вызываемых другими респираторными

вирусами, специфической профилактики не разработано;

– не всегда происходит полноценная выработка антител на введение специфической вакцины; именно поэтому в приказах МЗ РФ предусматривается комплексная специфическая и неспецифическая профилактика гриппа и ОРВИ:

– ежегодная вакцинация против гриппа одних и тех же людей нежелательна, поскольку увеличивается антигенная нагрузка на организм, что способствует риску развития аллергической реакции на компоненты вакцины, а в ряде случаев может привести даже к иммунодепрессии;

– вакцины против гриппа не могут использоваться в разгар эпидемии, т. к. необходимо время для выработки антител;

– экстренная индивидуальная профилактика (предупреждение заболевания при общении с больным) при помощи вакцин также невозможна.

Специфические и неспецифические факторы защиты организма тесно связаны между собой и дополняют друг друга. Чем выше воспалительная реакция, тем выше уровень защитных реакций, в том числе цитокино- и антителообразования. Ведущая роль в противовирусной защите организма принадлежит системе интерферонов – естественных цитокинов, обладающих универсальным противовирусным действием (6).

Химиопрепараты (ремантадин, арбидол, анаферон, озельтамивир и др.) – это средства этиотропной терапии, **интерфероны же обладают комбинированным этиотропным и иммуномодулирующим действием (7).**

К настоящему времени сложилось представление о многокомпонентной системе ИФН, которая совместно с иммунной системой обеспечивает сохранение постоянства внутренней среды организма (гомеостаза). В целом биологическое действие интерферонов характеризуется следующими чертами:

1. противовирусной активностью против большинства ДНК- и РНК-содержащих вирусов, бактерий, риккетсий и других инфекционных агентов;

2. внутриклеточной активностью с дистанционным характером действия (интерферон действует на вирусы лишь в процессе их размножения, через рецепторы цитоплазматической мембраны клетки);

3. нечувствительностью к антителам против вирусов, их индуцирующим;

4. последствием (даже после удаления интерферона в обработанных клетках сохраняется способность подавлять размножение вирусов);

Следует указать на его активное участие совместно с другими цитокинами как в запуске и интенсификации механизмов специфического иммунитета, так и в самой ранней стимуляции неспецифических факторов защиты. Под действием ИФН повышается эффективность иммунного распознавания антигенов и усиливается фагоцитарная и цитолитическая функции иммунокомпетентных клеток, направленные на элиминацию возбудителя.

Все это позволяет рассматривать интерферон как наиболее перспективное средство защиты от ОРВИ и гриппа, тем более что современ-

ные генно-инженерные технологии позволяют получать в достаточном количестве высокоочищенный интерферон. Использование рекомбинантного интерферона вместо природного позволило решить несколько важных задач: преодолеть дефицит естественного сырья (донорской крови) для производства; уменьшить стоимость конечного продукта; обеспечить полную безопасность препарата с точки зрения контаминации вирусами гематоконтактных инфекций (гепатитов, ЦМВ, ВИЧ и др.).

Отечественные и зарубежные инъекционные препараты рекомбинантного интерферона альфа-2 прочно вошли в арсенал современных средств лечения многих инфекционных заболеваний человека. Инъекционное введение ИФН связано с общеизвестными опасностями и рядом побочных эффектов: повышением температуры, ознобом, головной болью, чувством разбитости, иногда диспепсическими расстройствами, лейко- и тромбоцитопенией и т. д. Вместе с тем клинический опыт показал, что при местном применении интерферона можно избежать побочных реакций и в тоже время получить достаточно выраженный лечебный эффект.

Специалистами ЗАО «ФИРН М» разработана новая лекарственная форма рекомбинантного интерферона альфа-2 для интраназального применения **«Гриппферон, капли в нос»** – для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа. Препарат не имеет аналогов в мире. Приоритет подтвержден патентом на международном уровне (патент 2140285 от 21.01.99 во Всемирной организации интеллектуальной собственности РСТ в Женеве). Препарат **«Гриппферон, капли в нос»** зарегистрирован в Российской Федерации и разрешен к медицинскому применению МЗ РФ (приказ № 375 от 30.09.99). Регистрационное удостоверение МЗ РФ РУ № 000089/01-2000. Лицензия МЗ РФ на производство, хранение и реализацию лекарственных средств 15/0037-Л/02 от 19.07.02, сертификат производства № 001609, 02-73024, выданный ГИСК им. Л.А. Тарасевича).

Основная трудность в создании готовой лекарственной формы заклю-

чалась в обеспечении стабильности свойств интерферона в растворе. Благодаря оптимально подобранному физико-химическому составу препарата, удалось добиться стабильной активности интерферона в растворе в течение двух лет и обеспечить продолжительный контакт ИФН со слизистой носовой полости. Интраназальное использование препарата позволило создать мощный барьер непосредственно на месте первичного внедрения и размножения вирусов, передающихся воздушно-капельным путем. Аппликация интерферона альфа-2 в носовых ходах блокирует все респираторные вирусы, не давая им внедрять в клетки свою наследственную информацию.

Следует подчеркнуть, что при местном использовании препарата в отличие от парентерального введения, не образуются антитела, нейтрализующие антивирусную активность рекомбинантного ИФН альфа-2. В отличие от препаратов для парентерального введения Гриппферон не вызывает развития побочных эффектов, к нему не развивается привыкание и резистентность. Препарат хорошо распределяется по поверхности слизистой и длительно (более 3 часов) на ней сохраняется. В состав препарата включены рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2 не менее 10000 МЕ/мл, поливинилпирролидон, полиэтиленоксид и трилон Б. Указанные полимерные соединения стабилизируют молекулу интерферона, повышают его активность, обеспечивают более прочный контакт с клетками слизистой носа и способствуют проникновению интерферона в межклеточное пространство. Гриппферон обеспечивает абсорбирующее и подсушивающее действие, что усиливает лечебный эффект, поэтому использование препарата **«Гриппферон, капли в нос»** не требует сосудосуживающей терапии.

Таким образом, **«Гриппферон, капли в нос»**, представляет собой готовую к употреблению жидкую лекарственную форму альфа-2-интерферона, расфасованную в индивидуальные пластиковые флаконы-капельницы емкостью 10 мл, что обеспечивает удобство использования в качестве профилактического и лечебного

средства на рабочем месте и в домашних условиях.

**Целью данного исследования** явилась оценка терапевтической эффективности и переносимости препарата **«Гриппферон, капли в нос»** для лечения гриппа и ОРВИ у детей до 1 года и беременных женщин. Было проведено открытое рандомизированное исследование, в котором больные подразделялись на две группы методом случайного отбора в зависимости от порядка обращения за медицинской помощью.

**Оценка терапевтической эффективности и переносимости препарата при лечении ОРВИ легкой и средней степени тяжести у детей первого года жизни.**

*Критерии отбора группы больных:*

- возраст до 1 года;
- обращение к врачу не позднее 24-48 часов с момента заболевания;
- форма тяжести: легкая и средне-тяжелая;
- информационное согласие родителей на участие в испытаниях.

*Группа больных, не включенных в исследование:*

- осложненное течение болезни;
- присоединение вторичной инфекции;
- гиперчувствительность, аллергические реакции на компоненты препарата.

*Критерии прекращения участия больных в исследовании:*

- отсутствие эффекта от лечения в течение 5 дней с начала применения препарата;
- появление побочных эффектов (рвота, тошнота, аллергические проявления и т. п.);
- ухудшение состояния (нарастание интоксикации, температуры, появление высыпаний и т. п.)

• Всего в исследовании приняло участие 72 ребенка первого года жизни, из которых были сформированы две равноценные по клиническим признакам группы. Опытная группа получала в качестве этиопатогенетического средства препарат **«Гриппферон, капли в нос»** по 1 капле в каждый носовой ход 5 раз в день. Дети контрольной группы получали в качестве аналогичного средства интерферон человеческий лейкоцитарный для интраназально-



го применения по 5 капель в каждый носовой ход 5 раз в день.

• В качестве базовой терапии применялись антипиретики, антигистаминные и десенсибилизирующие средства, поливитаминные комплексы, закапывание в нос сосудосуживающих средств, противокашлевые препараты, фитотерапия. В обеих группах базовое лечение использовалось одинаково часто. Необходимо отметить, что в контрольной группе со 2-го дня наблюдений у двух пациентов возникла необходимость назначения антибиотиков (амоксциллин в течение 5 дней), в опытной группе антибиотики и антибактериальные химиопрепараты не назначались.

Анализ клинических проявлений и результатов лечения у детей опытной и контрольных групп проводился в соответствии с тяжестью течения ОРВИ (таблица 1).

Из таблицы 2 видно, что самым частым проявлением ОРВИ у детей всех подгрупп был синдром ринита, его частота колебалась от 67,7% до 92%.

В обеих группах у большинства детей заболевание началось остро с подъема температуры. Наиболее частыми симптомами ОРВИ явились гиперемия зева, отек слизистой носа, кашель, чихание (таблица 3, 4). Редкими симптомами были хрипы в легких и абдоминальный синдром. В опытной группе у 26,7% детей заболевание развивалось на фоне отягощенного преморбидного анамнеза, в контрольной группе отягощенный преморбидный фон встречался у 31,8% детей. Наиболее частым преморбидным состоянием являлась перинатальная энцефалопатия.

Анализ продолжительности симптоматики в исследуемых группах детей показал, что не выявлено статистически достоверной разницы клинических симптомов (таблица 3).

Однако обращает внимание тенденция более короткого сохранения всех клинических признаков ОРВИ в опытной группе больных, получавших в качестве основного лечебного средства «Гриппферон». Важно отметить и тот факт, что продолжительность заболевания составила  $5,9 \pm 0,5$  дней в опытной группе и  $9,4 \pm 1,9$  дней в контрольной группе. Имеет определенное значение и то, что заболевание в опытной группе протекало в более легкой форме по

сравнению с контрольной группой (таблица 1).

Более того, проведенный корреляционный анализ выявил существенную корреляцию зависимости продолжительности сохранения таких клинических признаков заболевания, как гиперемия слизистой ротоглотки (коэффициент Пирсона 0,82;  $p < 0,05$ ), чихания (коэффициент Пирсона 0,89;  $p < 0,05$ ), сроки нормализации температуры (коэффициент Пирсона 0,89;  $p < 0,05$ ). Наиболее выраженная корреляция используемого препарата выявлена с продолжительностью ОРВИ у детей первого года жизни (коэффициент Пирсона 0,94;  $p < 0,05$ ). Проведенный корреляционный анализ показал достоверную корреляционную взаимосвязь, т. е. при назначении «Гриппферона, капли в нос» существенно сокращаются сроки гиперемии слизистой ротоглотки, чихания, достоверно быстрее нормализуется температура тела, в целом сокращается продолжительность заболевания.

Таким образом, препарат «Гриппферон, капли в нос» целесообразно включать в план лечения ОРВИ у детей первого года жизни с легкой и среднетяжелой формами заболевания. Применение препарата не вызывало ни у одного из детей каких-либо побочных реакций, даже у детей с аллергическим отягощенным анамнезом. Осложнений от перенесенных ОРВИ в опытной группе не зафиксировано. В контрольной группе осложнения наблюдали у 4 детей. Кроме того, в контрольной группе на протяжении первого месяца после заболевания у 2 детей имели место повторные ОРВИ, тогда как в опытной группе детей, получавших «Гриппферон», повторных ОРВИ не зарегистрировано.

**Оценка терапевтической эффективности и переносимости препарата при лечении ОРВИ легкой и средней степени тяжести у беременных женщин.**

*Критерии отбора группы больных:*  
– возраст пациентов от 18 до 35 лет;

– беременность;  
– обращение за медицинской помощью не позднее 48 часов с момента заболевания;

**Таблица 1. Распределение детей по клиническим формам в динамике течения ОРВИ**

Клинические формы ОРВИ	Опытная группа	Контрольная группа
Легкая степень болезни	70%	45,5%
Среднетяжелая степень болезни	30%	54,5%

**Таблица 2. Распространенность синдромов поражения системы органов дыхания у детей с легкой и среднетяжелой формами ОРВИ**

Синдромы	Опытная группа		Контрольная группа	
	Легкая форма	Среднетяжелая форма	Легкая форма	Среднетяжелая форма
Ринит	90,5%	66,7%	90%	91,7%
Ларингит	28,6%	66,7%	40%	66,7%
Конъюнктивит	23,8%	33,3%	20%	25%
Бронхит	–	11,1%	–	8,3%

**Таблица 3. Продолжительность клинической симптоматики у детей с ОРВИ в зависимости от используемого препарата**

Клинический признак	Группа, получавшая Гриппферон	Контрольная группа	Критерий достоверности (p)
Гиперемия зева	$4,6 \pm 0,7$	$6,1 \pm 0,6$	$> 0,05$
Кашель	$4,6 \pm 1,3$	$6,5 \pm 0,9$	$> 0,05$
Чихание	$1,8 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,6$	$> 0,05$
Выраженный отек слизистой	$2,3 \pm 1,4$	$2,2 \pm 1,0$	$> 0,05$
Умеренный отек слизистой	$3,4 \pm 0,8$	$4,7 \pm 1,2$	$> 0,05$
Нарушение состояния	$1,3 \pm 0,5$	$3,0 \pm 1,8$	$> 0,05$
Нормализация температуры (день болезни)	$3,0 \pm 0,6$	$4,4 \pm 1,1$	$> 0,05$

– форма тяжести заболевания: легкая и среднетяжелая;  
 – информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

*Больные, не включенные в исследование:*

– осложненное течение болезни;  
 – осложненное течение беременности;  
 – присоединение вторичной инфекции;  
 – гиперчувствительность, аллергические реакции на компоненты препарата.

В клиническом исследовании приняло участие 80 пациентов с клинически установленным диагнозом ОРВИ легкой и среднетяжелой формы, находящиеся под наблюдением врачей женской консультации. Пациентки были разделены на две равноценные по клиническим критериям группы: опытная группа получала «Гриппферон, капли в нос» ежедневно по 3 капли в каждый носовой ход 5-6 раз в течение суток; контрольная группа пациентов аналогично получала плацебо. Активный период наблюдения составил 5 дней, при этом оценка состояния проводилась до лечения и далее ежедневно. Кроме исследуемых препаратов в плане базовой терапии применяли антипиретики, антигистаминные и десенсибилизирующие средства, поливитаминные комплексы, противокашлевые препараты, фитотерапию. В обеих группах у большинства пациенток заболевание начиналось остро с повышением температуры тела. Основными клиническими симптомами являлись насморк, кашель, чихание, гиперемия слизистой ротоглотки. Как видно из результатов, представленных в таблице 4, в исследуемых группах выявлено статистически достоверная разница динамики клинических симптомов. Проведенный корреляционный анализ выявил существенную кор-

реляцию зависимости от лечения продолжительности сохранения таких клинических признаков заболевания, как гиперемия слизистой ротоглотки ( $p < 0,05$ ), чихания ( $p < 0,05$ ), сроки нормализации температуры ( $p < 0,05$ ). Наиболее выраженная корреляция препарата «Гриппферон» выявлена по продолжительности течения ОРВИ ( $p < 0,05$ ). Проведенный корреляционный анализ применения препарата «Гриппферон» показал статистически достоверную взаимосвязь, выраженную в существенном сокращении сроков гиперемии слизистой ротоглотки, чихания, достоверно быстрой нормализации температуры тела, сокращении продолжительности течения заболевания по сравнению с плацебо и соответственно более быстрому восстановлению нарушенных функций организма и выздоровлению (таблица 5).

Различия продолжительности указанных симптомов статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). Применение исследуемых препаратов как в опытной, так и в контрольной группах не сопровождалось развитием побочных клинических эффектов. При этом в динамике лабораторных гематологических показателей не отмечалось существенных и тем более патологических изменений, референтные значения были однотипными и не выходили за рамки физиологической нормы. Полная их нормализация наблюдалась к моменту клинического выздоровления. Ни в одном из случаев не отмечалось каких-либо аллергических реакций. Все пациентки перенесли препараты удовлетво-

**Таблица 4. Продолжительность клинических симптомов ОРВИ в динамике лечения**

Клинический признак	Продолжительность симптомов, в днях	
	Опытная группа	Контрольная группа
Гиперемия зева	4,6±0,7	6,1±0,6
Кашель	4,6±1,3	6,5±0,9
Чихание	1,8±0,4	2,9±0,6
Выраженный отек слизистой носа	2,3±1,4	2,2±1,0
Умеренный отек слизистой носа	3,4±0,8	4,7±1,2
Нарушение состояния	1,3±0,5	3,0±1,8
Нормализация температуры	3,0±0,6	4,4±1,1

рительно. Следует отметить, что в контрольной группе у 2 пациенток имели место осложнения (конъюнктивит, бронхит), поэтому в одном случае возникла необходимость в назначении антибиотиков.

**Приоритетность препарата «Гриппферон, капли в нос» среди разнообразия предлагаемых средств на фармацевтическом рынке обеспечивается следующими его особенностями:**

1. прямым воздействием на этиологическую причину заболевания, которое проявляется в существенно более быстром исчезновении ряда клинических симптомов заболевания и сокращении сроков болезни, что особенно важно при лечении таких групп населения, как дети и беременные женщины;
2. широким спектром действия (все респираторные вирусы);
3. практическим отсутствием противопоказаний к применению;
4. отсутствием побочных эффектов.
5. позволяет избежать назначения антибиотиков и антибактериальных химиопрепаратов. 

**Таблица 5. Продолжительность клинических симптомов ОРВИ при применении препарата «Гриппферон, капли в нос»**

Группы больных	Продолжительность клинических симптомов, в днях				Длительность заболевания
	Лихорадочная реакция	Гиперемия зева	Отек слизистой носа	Кашель	
Опытная	3,75±0,61	2,8±0,45	2,6±0,63	2,39±0,93	3,8±0,5
Контрольная	5,93±4,25	4,25±0,63	4,61±0,68	5,22±0,76	5,4±0,9

### Список литературы:

1. Гендон Ю.З. Стратегия борьбы с гриппом с помощью вакцин//Бюллетень Вакцинация. – 1999. – №5. – 20-23
2. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей//Пособие для врачей. – 2005. – 2
3. Российский статистический ежегодник Стат Сб М Госкомстат России. – 1998.-32
4. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. – 1998. – 582
5. Логинов А.В. рекомендации по иммунизации детей младшего возраста против гриппа//Бюллетень Вакцинация. – 2005. – №3. – 10-15
6. Ершов Ф.И. Взаимосвязь и взаимоотношения между системами интерферона и иммунитета//Система интерферона в норме и при патологии. – 1996. – 88-115
7. Колобухина Л.В. Лечение и профилактика гриппа//Русский медицинский журнал. – 2004. – №17. – 23-26
8. Жаркова Н.Е. Опыт применения Арбидола в клинической практике//Русский медицинский журнал. – 2006. – №21. – 28-31

# Современные возможности ранней диагностики заболеваний молочной железы

Ч.К. МУСТАФИН

к.м.н., доцент РМАПО

*На поддержание жизнедеятельности важных функций организма человек непрерывно расходует энергию, образующуюся в результате окислительно-восстановительных процессов, способных поддерживать температуру на постоянном уровне независимо от температуры окружающей среды. Постоянная температура способствует проведению метаболических процессов, поддержанию функционирования ферментов.*

**В** различных частях тела температура неодинакова и определяется расположением органа, степенью кровоснабжения, функциональной активностью, температурой внешней среды. Большое количество тепла вырабатывается внутренними органами, но при физической нагрузке положение изменяется в связи с усилением метаболических процессов. Температура тела генетически детерминирована и способна изменяться лишь в известных пределах (5).

С древнейших времен при диагностике многих заболеваний проводили измерение температуры тела. Вначале использовался тактильный метод, которым определяли температуру путем прикосновения рукой обследуемого. Однако таким способом можно установить разницу температур в пределах 2°C.

Инструментально температура человеческого тела была измерена в Германии в 1851 году с помощью одного из первых образцов ртутных термометров. С тех пор исследование температуры тела и ее динамики вошло в арсенал традиционных диагностических средств (1). В недалеком прошлом предпринимались попытки использования тепловизионного или термографического исследований, в основу которых положено определение поверхностного теплового излучения в

инфракрасном диапазоне с последующей регистрацией на экране (тепловизионный метод) или в виде температурных карт (термографический метод) (5, 11,15).

Идея получения информации о происходящих в тканях молочных желез процессах путем регистрации изменений температуры представляется весьма перспективной и обнадеживающей. И чем раньше диагностирована фоновая, предраковая онкологическая патология молочных желез и проведено лечение, тем лучше прогноз заболевания для больного. Известно, что выживаемость при раке лучше в ранних, локализованных стадиях, чем при поздних, распространенных стадиях. Раннее выявление рака является самым важным фактором снижения смертности от этого заболевания.

Злокачественные опухоли молочных желез по-прежнему являются наиболее частым видом злокачественных опухолей у женщин, а смертность от этого заболевания занимает второе место после опухолей легкого. Раком молочной железы ежегодно в мире заболевают около 1 миллиона женщин. В России в 2002 году рак молочной железы был выявлен у 45857 женщин. За 10-летний период заболеваемость раком молочной железы возросла на 34,8% и достигла 60,2%. Максимальное число заболевших выявлено среди женщин в возрасте 55-69 лет, однако в 41,3% случаев заболевание встречается у женщин моложе 55 лет. Наиболее высокие показатели заболеваемости женщин раком молочной железы отмечены в мегаполисах – Москве, Санкт-Петербурге, в Хабаровском крае, Ростовской, Калининградской, Рязанской, Московской областях.

Использование термографии рассматривается не только в качестве диагностического метода для выявления раковых опухолей, но и для проведения дифферен-

циальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований, контроля за ходом лечения, выявления развития осложнений после оперативных вмешательств и рецидивов опухолей. С помощью фотогальванического элемента путем измерения инфракрасного облучения определяют температуру кожных покровов молочных желез. При этом сигнал от фотогальванического элемента передается на экран, на котором он визуализируется в виде цветного изображения. При наличии красного цвета в исследуемой области диагностируют патологию молочной железы. Термографическое исследование не несет повышенной лучевой нагрузки и может использоваться неоднократно (4).

Однако полученные результаты далеко не всегда удовлетворяли исследователей. Большое число ложноположительных заключений, а также относительно невысокие показатели чувствительности проводимых исследований (частота ошибочных заключений при обследовании больных с непальпируемыми опухолями и I стадией рака молочной железы составляла 22-27%) (10, 11) ограничивали диагностические возможности метода и умалили в глазах клиницистов его ценность в сравнении с общепризнанной маммографией.

Во многом эти ошибки объяснялись несовершенством аппаратуры. Кроме того, попытка заменить маммографию ИК-исследованиями являлась ошибочной, т. к. при тепловых методах исследования начальные признаки онкологических изменений в тканях предшествуют анатомическим изменениям, наблюдаемым с помощью маммографии. По данным проф. Кокбурна (13), тепловые аномалии опережали данные маммографии иногда на 8-10 лет и естественно относились к ложноположительным данным.

Известен способ исследования опухлей молочной железы, включающий измерение температуры тканей с помощью термодатчиков, расположенных на конце специальной полой иглы. Иглу вводят инвазивно в опухоль, и окружающую ткань оценивают ее температурой. Было установлено, что тепловыделение опухоли прямо пропорционально скорости ее роста. Однако данный способ не используется в онкологической практике и имеет только теоретическое научное значение. Недостатком способа, как и всех инвазивных воздействий, является болезненность процедуры, необходимость соблюдения мер стерильности, а также возможность посева метастазов при извлечении катетера, который погружают в раковую опухоль (8).

Любое нагретое тело, имеющее температуру выше абсолютного нуля (273 К), в том числе организм человека, излучает электромагнитные волны в широком спектре частот. Физическая сущность этого теплового радиоизлучения заключается в преобразовании внутренней тепловой энергии в энергию электромагнитного поля, распространяющегося за пределы излучающего тела. Это преобразование выполняется вследствие колебательных движений атомов и молекул, обладающих свойствами электрической или магнитной полярности. Интенсивность этих процессов пропорциональна температуре тела и его излучательной способности.

В 1975 году Барретом с соавторами (14) был применен тепловой метод исследования молочной железы, получивший название радиотермометрии, или микроволновой радиометрии. Он основан на оценке интенсивности теплового излучения внутренних тканей в микроволновом (дециметровом) диапазоне длин волн, которая пропорциональна их термодинамической температуре.

Первые статьи по микроволновой радиотермометрии появились в 1979 году. Однако, несмотря на это, в настоящее время метод практически не используется в медицинской практике, хотя во всех публикациях отмечалась его высокая эффективность (15, 16, 17, 18).

В работе Малигина А.А., 1993 (9), использовался метод отображения внутренних температур молочной железы. Достоинством такого способа отображения является то, что значения температур привязаны к точкам измерения, однако изображение в целом носит условный характер и требует усилий при расшифровке.

Описанные в литературе радиотермометры, по существу, представляли собой измерители усредненной глубинной температуры. В то же время очевидно, что врача мало интересует численное значение этого параметра. В конечном счете, ему необходим диагностический комплекс, основанный на измерении тепловой активности тканей, что привело к необходимости создания нового поколения компьютеризированных диагностических комплексов, включающих в себя средства визуализации температурных полей, экспортную систему, помогающую врачу трактовать результаты измерений, удобный интерфейс и многое другое.

В настоящее время применение компьютеризированных комплексов открывает новые возможности для более эффективного и наглядного анализа полученных данных. Цифровые технологии, используемые для обработки изображения, специально разработанные для радиотермометрических исследований, позволяют оценивать температуру в режиме многофакторного анализа.

В 1997 году при Всероссийском институте радиотехники разработан компьютеризированный радиотермометр РТМ-01-РЭС. Прибор включает в себя радиоканал, служащий для неинвазивного измерения температуры внутренних тканей, и ИК-канал, служащий для измерения температуры кожных покровов (рисунок 4). В процессе работы метод диагностики рака молочной железы (РМЖ) совершенствовался. При этом основное внимание уделялось использованию персональной ЭВМ и совершенствованию диагностических программ. Была также проведена работа по совершенствованию методов отображения информации о внутренней температуре.

РТМ-01-РЭС предназначен для измерения внутренней (глубинной) температуры тканей по их естественному тепловому излучению в микроволновом диапазоне и измерению температуры кожных покровов по их тепловому излучению в инфракрасном диапазоне.

Мощность излучения строго пропорциональна температуре тела, поэтому она может определяться при прочих неизменных условиях в градусах температуры.

Обнаружение патологического очага возможно на глубине от 3 до 7 см. Точность определения температуры внутренних тканей составляет 0,2°C. Кроме того, компьютерная обработка результатов позволяет объективно оценить полученные дан-

ные. Результаты радиотермометрического обследования могут быть воспроизведены на мониторе компьютера или на принтере в виде таблицы, термограммы или в виде температурного поля на проекции обследуемого органа с линиями-изотермами и привязкой температурного поля к обследуемым точкам (12).

РТМ-01-РЭС прошел технические и клинические испытания по выявлению различных заболеваний молочной железы, сопровождающихся повышением температуры, и пациентов, требующих комплексного обследования в специализированных учреждениях.

На кафедре радиологии РМАПО проведено более 1000 исследований больных с различными заболеваниями молочной железы, из которых 500 сопровождались изменением температуры, фиксированным диагностическим комплексом. В основном это злокачественные опухоли молочной железы, воспалительные процессы, различные формы дисгормональных мастопатий с выраженными явлениями пролиферации. Чувствительность метода в данной группе составила 85-90%, специфичность – 78-87%, точность – 76-81%. После измерения опорных точек фиксируются значения основных точек П0-П9 Правая МЖ и Л0-Л9 Левая МЖ (рисунок 3). Рабочими точками при обследовании молочной железы являются середины квадрантов, границы между квадрантами, область соска и аксиллярные области (лимфатические узлы), всего 20 точек (рисунок 1).

РТМ-диагностика состояния молочных желез может проводиться двумя методами:

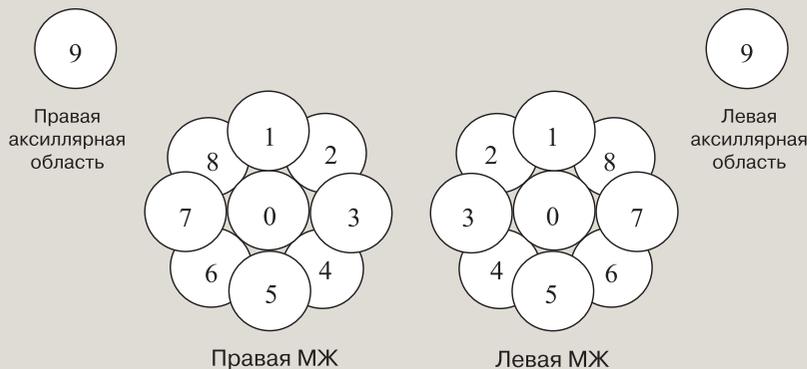
- основным методом является обследование в полуавтоматическом режиме с непосредственной компьютерной обработкой;

- обследование проводится и в ручном режиме, без применения ПЭВМ, результаты обследования фиксируются на термограмме вручную. Далее анализируются параметры термограммы, при необходимости используется ПЭВМ (рисунок 2).

Пациентка находится в положении лежа на спине, руки под головой. Это нормирует расположение измеряемых точек, повышает общую точность измерений благодаря естественному уплощению молочной железы. В норме у женщин репродуктивного возраста температура молочных желез при РТМ-исследовании колебалась в пределах 34,0-35,5°C (рисунок 3).

В процессе диагностики можно хранить и отображать на термограмме три серии





**Рисунок 1. Схема РТМ-обследования молочной железы:** 0 – центральный отдел; 1 – граница верхних квадрантов; 2 – верхний внутренний квадрант; 3 – граница внутренних квадрантов; 4 – нижний внутренний квадрант; 5 – граница нижних квадрантов; 6 – нижний внешний квадрант; 7 – граница внешних квадрантов; 8 – верхний внешний квадрант

вторую фазу происходит симметричное повышение температуры до 1°C во всех отделах молочной железы, что связано с пролиферативными процессами, происходящими в структурах стромы, усилением кровенаполнения. В то же время в первую фазу цикла происходит симметричное снижение внутренней температуры, являющейся оптимальной для проведения РТМ-обследования. Таким образом, физиологические процессы имеют свои специфические особенности, определяемые РТМ-методом, которые как правило не фиксируются другими диагностическими методами. Симметричность повышения температуры обеих молочных желез характеризует физиологические процессы, что наглядно демонстрируют графики и цветные диаграммы.

Наглядно увидеть местоположение температурной аномалии в каждой из молочных желез позволяет Поле температур. Синему цвету соответствуют более холодные участки, красному – более горячие.

Поле температур в главном окне программы (рисунок 4).

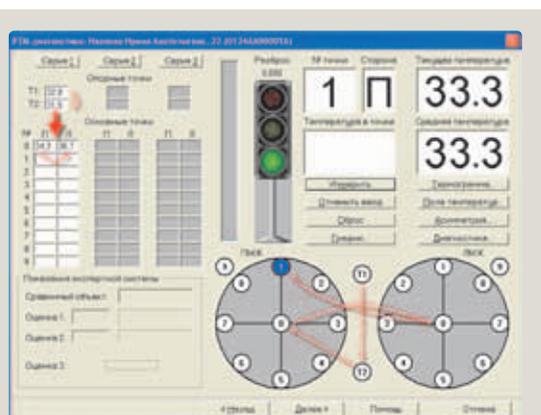
Важно отметить, что для создания системы анализа изображений необходимо понимание того, как формируются данные, подвергаются обработке и анализу. Для этой цели врачу следует знать принципы компьютерной визуализации прибора.

Компьютеризированная программа обеспечения радиотермометрических исследований обладает следующими возможностями:

1. позволяет проводить запись, хранение и обработку данных о пациенте, его анамнезе и другую дополнительную информацию;
2. обеспечивает полуавтоматический ввод данных о внутренней температуре и температуре кожи в компьютер;
3. отображает результаты измерений в виде графиков и диаграмм;
4. обеспечивает построение поля внутренних температур;
5. оформляет протокол РТМ-обследования с выводом на печать, включая данные о пациенте, анамнез, термограмму, поле внутренних температур и др.

При использовании этого метода хорошо диагностируются зоны температурных аномалий, соответствующие, в частности, расположению злокачественных новообразований. Данный факт подтверждают следующие клинические примеры.

Пациентка Л., 44 лет, предъявляет жалобы на наличие уплотнения в области правой молочной железы. Объективно: в



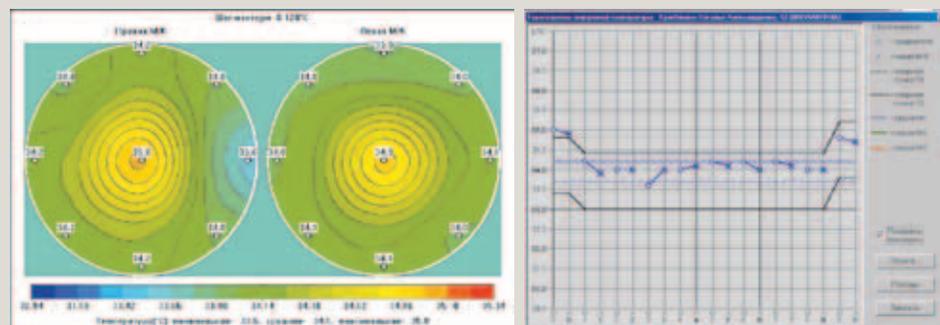
**Рисунок 2. Последовательность измерения основных точек**

измерений. По завершении обследования в базе данных сохраняются только активные значения температур, те, которые в данный момент визуализируются в окне на белом фоне. Именно эти данные используются при построении полей температур и работе экспертной системы.

Результаты измерения температуры на графике выглядят как прямая линия: по горизонтальной оси отложены наименования точек измерения, а по вертикали – значения измеряемых температур:

1. температура молочной железы как правило ниже на 1°C температуры тела;
2. разница температуры между соседними квадрантами и одноименными квадрантами противоположной молочной железы не более 0,5°C;
3. температура сосково-ареолярного комплекса и молочной железы выше на 0,5°C или одинаковы;
4. средняя температура колеблется от 34,0 до 35,5°C;
5. отмечено, что у женщин с выраженной подкожно-жировой клетчаткой, большим размером молочных желез средняя температура ниже на 1°C, чем в группе с небольшим размером желез и невыраженной подкожно-жировой клетчаткой.

Исследование внутренней температуры молочной железы в зависимости от менструального цикла показали, что во



**Рисунок 3. Поле внутренних температур и термограмма пациентки К., 25 лет**



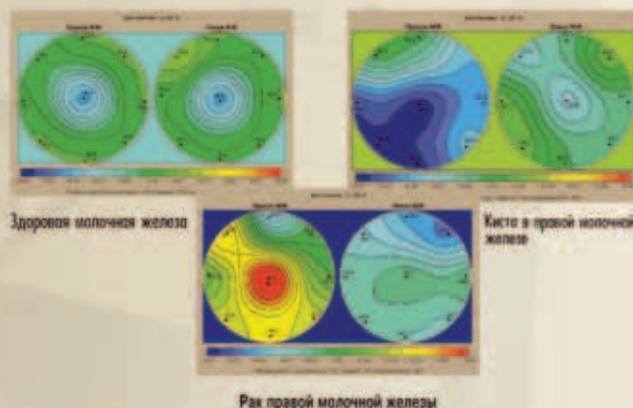
# Оценка функционального состояния молочных желез

Метод микроволновой радиотермометрии

- Проведение профилактических осмотров (диспансеризации) с целью выделения группы риска развития рака молочной железы
- Выявление и наблюдение дисгормональных состояний молочных желез
- Контроль за ходом лечения доброкачественных заболеваний
- Раннее выявление быстрорастущих злокачественных новообразований и оценка агрессивности опухоли
- Дополнительный метод в затруднительных случаях диагностики

## РТМ-диагностика

основана на измерении и анализе собственного электромагнитного излучения внутренних тканей, мощность которого пропорциональна глубинной температуре



## Особенности РТМ-метода

Неинвазивное измерение внутренней температуры

Оценка функционального состояния молочных желез

Выявление температурных изменений на стадии повышенной пролиферации и атипии

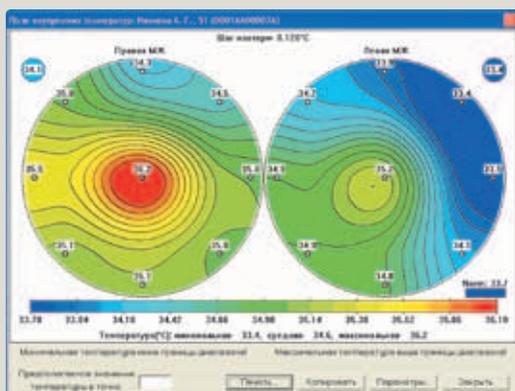
Компьютерная обработка температурных данных и визуализация результатов обследования

Отсутствие лучевой нагрузки

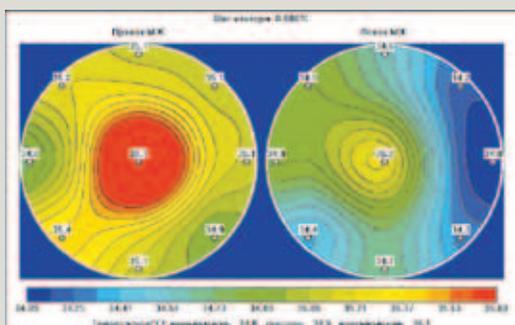
Разработка и производство диагностического комплекса РТМ-01-РЭС

**ФИРМА РЭС**

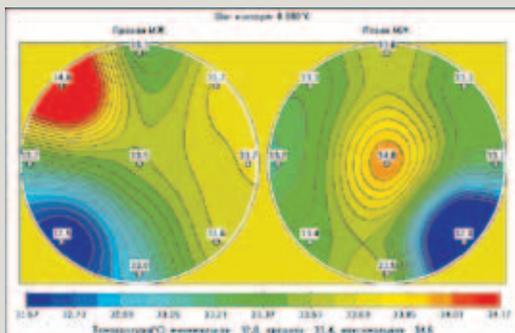
ООО "Фирма РЭС"  
105082 г. Москва, ул. Б. Почтовая, 22  
Тел.: (495)229-4183, тел./факс: (495)261-3147  
E-mail: res@resltd.ru, Интернет: www.resltd.ru



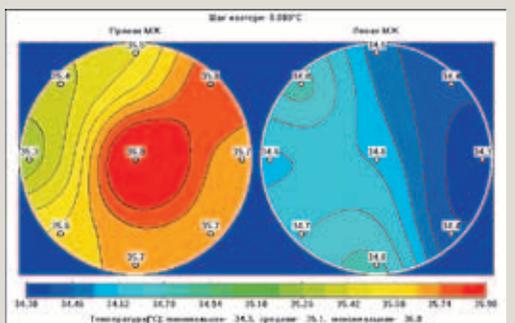
**Рисунок 4. Окно поля температур**



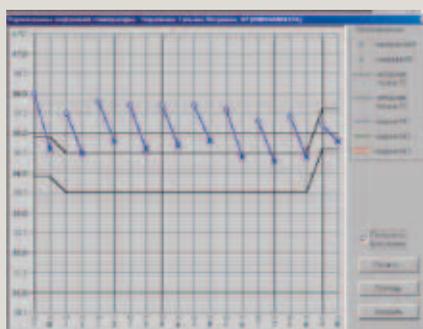
**Рисунок 5. Диагностическая пункция – цитограмма рака**



**Рисунок 6. Поле внутренних температур пациентки Р, 62 лет**



**Рисунок 7. Поле внутренних температур и термограмма пациентки Ч., 47 лет**



области правой молочной железы у ареолы на границе наружных квадрантов образование с довольно четкими контурами, плотно-эластичной консистенции до 3 см в диаметре. Кожные симптомы отрицательные. Регионарные л/узлы не увеличены. Заключение: узловая фиброно-кистозная мастопатия. Подозрение на злокачественное новообразование.

Данные маммографического исследования: на фоне двусторонней диффузной фиброно-кистозной мастопатии на границе наружных квадрантов справа определяется узловое образование d» 3,0 см овальной формы, местами с нечеткими контурами. Заключение: подозрение на рак.

РТМ-исследование: локальная гипертермия правой молочной железы в области проекции опухоли (рисунок 5).

Заключительный диагноз: рак правой молочной железы IIb T2N0M0.

Пациентка Р, 62 лет. Объективно: в области правой молочной железы, в верхнем наружном квадранте определяется узловое образование до 2,5 см в диаметре. Заключение: узловая фиброно-кистозная мастопатия, подозрение на рак правой молочной железы. Данные маммографического исследования: на фиброзном фоне в правой молочной железе определяется узловое образование. Заключение: узловая фиброно-кистозная мастопатия, подозрение на рак правой молочной железы.

РТМ-заключение: очаговая гипертермия правой молочной железы в верхне-наружном квадрате в проекции опухоли (рисунок 6).

Диагностическая пункция: пролиферирующая мастопатия.

Заключительный диагноз: рак правой молочной железы T1N1M0.

При отечно-инфильтративной форме рака характерно повышение температуры

большой части пораженной молочной железы на 1-1,5°C (рисунок 7).

Пациентка Ч., 47 лет. Заключительный диагноз: рак правой молочной железы T4N3M0 IIIb стадия, отечная-инфильтративная форма. Гистологическое заключение: комплексы раковых клеток, правом подключичном лимфатическом узле и в четырех подмышечных лимфатических узлах метастазы рака (рисунок 8).

При диагностике заболеваний молочной железы картина рака молочной железы сходна с клинической картиной маститов. Наилучшим надежным дифференциальным критерием считается положительная динамика после лечения острого мастита, подтвержденная и клиническими наблюдениями.

Пациентка Б., 49 лет. Диагноз при поступлении: острый нелактационный мастит правой молочной железы.

РТМ-заключение: субтатальная гипертермия правой молочной железы (рисунок 8).

Заключительный диагноз: нелактационный мастит правой молочной железы после лечения (в динамике – улучшение).

РТМ-заключение: данных за гипертермию молочных желез нет.

Учитывая высокую чувствительность и абсолютную безвредность РТМ-диагностики и сравнительно низкую ее стоимость по сравнению с приборами для УЗИ и маммографами, целесообразно широко использовать данный метод в поликлинической службе с целью выявления пациентов группы риска для дальнейшего комплексного дообследования и лечения в специализированных центрах. Кроме этого принципиальная возможность ранней диагностики рака МЖ и контроля за процессом лечения представляют интерес для использования РТМ-диагностики при комплексном обследовании пациентов в маммологических диспансерах и центрах.

Компьютеризированная радиотермометрия относится к категории исследований, которые расширяют возможности анализа биологических процессов, происходящих в молочной железе. Короткая история тепловидения дает возможность определить его место в диагностике заболеваний молочной железы.

Метод СВЧ-радиотермометрии (РТМ) представляет собой пассивную неинвазивную процедуру определения тепловой активности тканей. Простой в исполнении, безвредный для пациентов, безопасный для медицинского персонала, неинвазивный, объективный метод исследования,

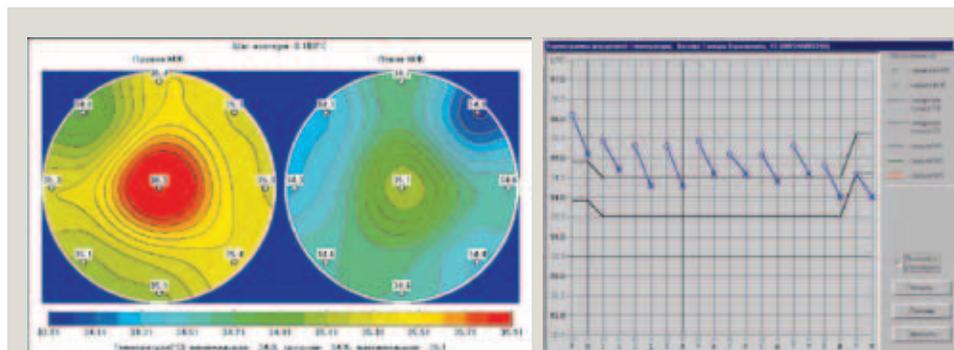
наглядный, не имеющий противопоказаний к применению, не требующий специальной подготовки помещений, который может быть использован неограниченное количество раз.

Однако какой бы усовершенствованной ни была техника, и какие бы качественные термограммы мы ни получали, сами по себе они бесполезны, если мы не сможем их трактовать в соответствии с биологическими изменениями организма.

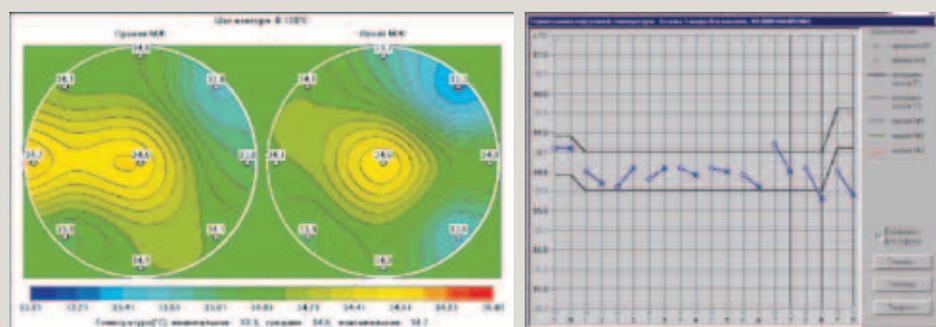
Недостатком этого метода считается низкая специфичность, высокая частота ложноположительных заключений. Но, руководствуясь нашим опытом применения РТМ, в таких случаях показано наблюдение за данной категорией больных с проведением дополнительных исследований для исключения рака молочной железы. Ложноположительные ответы бывают обусловлены неправильной расшифровкой заключения, погрешностями в измерениях, а не информативной недостаточностью метода. Ошибки в диагностике рака в основном обусловлены невысокой эмиссионной способностью опухоли. В основном это относится к ранним формам рака и высокодифференцированным опухолям.

Значение компьютеризированной радиотермометрии в диагностике рака молочной железы не следует преувеличивать, но во многих сложных случаях она позволяет получить наглядную картину патологии. Использование цифровых параметров дает возможность единой классификации значений при описании термограмм, благодаря чему уменьшается субъективное отношение к их расшифровке.

Для адекватного мониторинга состояния молочных желез в настоящее время



**Рисунок 8. Поле внутренних температур и термограмма пациентки Б., 49 лет (до лечения)**



**Рисунок 9. Поле внутренних температур и термограмма пациентки Б., 49 лет (после лечения)**

высока потребность в доступных неинвазивных методах, обеспечивающих документацию физиологических и патологических изменений в органе в зависимости от состояния гормонального фона.

Одной из характерных тенденций современного этапа развития науки является формирование новых научных направлений, объединяющих методы принятия решения в медицине, которые включают медицинские, технологические, киберне-

тические аспекты. Создание компьютеризированных систем обеспечения диагностического процесса позволяет внедрить в практику новые методологические подходы, облегчающие врачу принятие диагностического решения. Особенно целесообразным является автоматизированные системы, которые объединяют возможности компьютера, современные медицинские технологии со знанием и опытом специалистов-врачей. **ЕД**

### Список литературы:

- Бурдина Л.М., Вайсблат А.В., Веснин С.Г., Тихомирова Н.Н. - Маммология 1997 г. №2 стр. 17-22.
- Бурдина Л.М., Вайсблат А.В., Веснин С.Г., Конкин М.А., Лашенков А.В., Наумкина Н.Г., Тихомирова Н.Н. Применение радиотермометрии для диагностики рака молочной железы - Маммология 1998г. №2 стр. 17-22.
- Вепхвадзе Р.Я., Лалашвили К.Я., Капанадзе Б.Б. Машинная термодиагностика опухолевых процессов молочных желез. Тепловидение в медицине. Л., 1990.
- Гершанович М.Л. Тепловидение и его применение в медицине. М., 1981.
- Зеновка Г.И. Термография в хирургии - М.: Медицина, 1998
- Линденбратен Л.Д., Бурдина Л.М., Пинхосевич Е.Г. Маммография (Учебный атлас). М., 1997.
- Мирошников М.М. Тепловизионная аппаратура и ее применение в медицине. Л.
- M. Gautherie Temperature and Blood Flow Patterns in Breast Cancer During Natural Evolution and Following Radiotherapy - Biomedical Thermology, 1982, p. 21-64),
- Мирошников М.М., Гершанович М.Л., Соболева Н.Ф. Обоснование критериев автоматического анализа термограмм с целью ранней тепловизионной диагностики рака молочной железы. Тепловидение в медицине. Л., 1990.
- Напалков Н.П. Основные направления и перспективы применения термографии в клинической онкологии. Тепловидение в медицине. Л., 1990.
- Плетнев С.Д., Мазурин В.Г. Термография в формировании групп риска по раку молочной железы: методические рекомендации. МЗ РСФСР. 1989.
- Розенфельд Л.Г., Колотилов Н.Н. Способы активной термографии в медицине: состояние вопроса и перспективы. Медицинская радиология. 1986, Т.31, №11.
- W. Cockburn Breast Thermal Imaging, the Paradigm Shift - Thermologie Oesterreich 1997, ISSN-1021-4356
- Barrett A., Myers P.C., Sadowsky N.L. Dedection of breast cancer by microwave radiometre. Radio Sci.-1977. - Vol 12, №68-P.167-171.
- Сборник трудов всесоюзной конференции "Методические вопросы определения температуры биологических объектов радиофизическими методами" (Звенигород - 84) М.1985
- Ludeke K.M., Kohler J., Kanzenbach J. A new radiation balance microwave thermograph for simultaneous and independent temperature and emissivity measurements // J. Microwave Power. - 1979. - vol.14, №2. - p.117-121.
- Carr K.L. Microwave Radiometry: its Importance to the Detection of Cancer. IEEE MTT, vol. 37 № 12 Dec. 1989.
- Поляков В.М., Шмаленюк А.С. СВЧ-термография и перспективы ее развития. Электроника СВЧ, вып.8(1640) Москва 1991 г.
- Мальгин А.А. Радиотермометрия в диагностике заболеваний молочной железы. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Новгород, 1993г.
- Land D.V. A clinical microwave thermography system. Proc. 1987 - vol. 134 - p.p. 193-200
- Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф. Кинетические особенности роста рака молочной железы и их значение для раннего выявления опухоли. Маммология, № 3, 1997 стр. 3-12

# Профилактика развития дефектов нервной трубки плода – spina bifida

## ITALFARMACO S.p.A. ИТАЛИЯ

Компания ИТАЛФАРМАКО располагает высокотехнологичными производственными мощностями, на которых выпускаются патентованные средства по самым высоким мировым стандартам. Компания разрабатывает и производит оригинальные лекарственные препараты, характеризующиеся высоким качеством и эффективностью. Препараты активно используются в гинекологии, неврологии, травматологии, ортопедии, иммунологии, хирургии, дерматологии и других областях медицины.



### СИМПОЗИУМ «Spina bifida. Профилактика развития дефектов нервной трубки плода»

22 ноября 2006, конференц-зал «Толстой»  
гостиница «Рэдиссон Славянская»

ПРОГРАММА СИМПОЗИУМА

1. Профессор **Сильвано Агости** (Италия): «Диагностика и профилактика дефектов нервной трубки плода. Точка зрения акушера-гинеколога».
2. Профессор **Л.Г. Сичинава** (Россия): «Spina bifida. Современный взгляд на проблему. Социальные аспекты».
3. Профессор **А.Д. Макацария**, профессор **В.О. Бицадзе** (Россия): «Фолибер – препарат первой линии для профилактики развития ДНТ плода. Возможности и перспективы применения в России».



Профессор Л.Г. Сичинава



Профессор В.О. Бицадзе

Под эгидой Министерства здравоохранения и социального развития РФ, РАМН и РАСПМ 21-22 ноября 2006 года в Москве в гостинице «Рэдиссон Славянская» состоялся Ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины «Новые технологии в перинатологии». В рамках конгресса обсуждались наиболее актуальные вопросы, от решения которых напрямую зависит будущее здоровье страны. Пристальное внимание было уделено такой социально значимой проблеме, как профилактика развития дефектов нервной трубки плода, или spina bifida. Успешная работа врачей-специалистов сегодня невозможна без внедрения в повседневную практику новых медицинских технологий и новых лекарственных средств.

В рамках обсуждаемой темы компания Италфармако С.п.А. (Италия) представила инновационный лекарственный препарат Фолибер, специально предназначенный для профилактики spina bifida. Живой отклик и непосредственная заинтересованность присутствующих свидетельствуют о растущей роли профилактической медицины в России и о необходимости борьбы с врожденными пороками развития плода, в том числе с пороками развития нервной системы.



**П**роблема сохранения здоровья населения сегодня активно обсуждается в самых широких кругах, причем не только в медицинских. Согласно данным Министерства здравоохранения, эпидемиологическая ситуация в России приобретает все более напряженный характер. Экономическая и социальная нестабильность в обществе влечет за собой немалый рост заболеваемости населения. Отдельная группа тяжелых заболеваний получила название «социально значимые». Не меньше опасений вызывают самые разнообразные врожденные патологии, пороки развития различных систем и органов человека.

Эпидемиологические наблюдения заставили Министерство здравоохранения и Правительство Российской Федерации уделить особое внимание предупреждению пороков развития плода. Политически значимой является организация мероприятия, посвященного вопросам сохранения здоровья матери и ребенка. Конгресс «Новые технологии в перинатологии» дает возможность представителям медицинской общественности обмениваться опытом, познакомиться с новыми направлениями в данной области, внедрить в свою повседневную практику результаты новейших достижений меди-

цинской и фармацевтической мысли. Не может не радовать растущая роль профилактической медицины в России. Опираясь на опыт зарубежных организаций здравоохранения, российские специалисты внедряют в свою практику все больше профилактических лекарственных препаратов. Ведь давно известно – проще предотвратить заболевание, нежели лечить пациента. Вот простой пример – в России ежегодно рождается 1,5 млн детей. Из них почти 0,5% – с пороком развития нервной трубки – spina bifida. 300 младенцев ежегодно погибает вследствие развития данной патологии. Серьезность этой проблемы не вызывает никаких сомнений. Поэтому основная задача профилактической медицины сегодня – это повышение уровня знаний населения о существующей эпидемиологической ситуации. Компания Италфармако не остается в стороне – препарат Фолибер призван предотвращать развитие дефектов нервной трубки у плода, тем самым гарантируя будущее здоровье страны. И это утверждение не гололовно – опыт применения препарата Фолибер в Европе свидетельствует об его несомненной эффективности: итальянскими учеными доказано, что прием препарата Фолибер существенно снижает риск развития spina bifida.

**КТО БУДЕТ – НЕ ВАЖНО,  
ВАЖНО – ОН ДОЛЖЕН БЫТЬ ЗДОРОВ!**



# Фолибер

Фолиевая кислота+витамин В<sub>12</sub>

ФОЛИБЕР рекомендуется женщинам детородного возраста на этапе планирования беременности и в 1-ый триместр беременности **для профилактики развития дефектов нервной трубки у плода.**

Принимается по 1 таблетке один раз в день до еды.



 **ITALFARMACO**

Представительство ИТАЛФАРМАКО С.п.А. в России  
Москва, 119002, Глазовский пер., д.7, оф.12.  
Телефон: (495) 933-14-58, факс: (495) 626-56-58  
[www.italfarmaco.ru](http://www.italfarmaco.ru)

«Золотой стандарт» для профилактики *Spina bifida*  
**ФОЛИБЕР**

## Необходимо обучать врачей и информировать пациентов

До тех пор, пока будет сохраняться косность отечественной медицины, тех медицинских учреждений, где происходит наибольшее количество родов, в России будут рождаться дети с разнообразными врожденными заболеваниями. В предупреждении развития дефектов нервной трубки плода есть два направления. Первое – это ранняя диагностика, скрининг. Современная наука предоставила возможность в ранние сроки беременности проводить скрининговые исследования и выявлять возможную проблему. Кроме того, существуют группы риска, где частота этой патологии заведомо может быть значительно больше. Но сегодня появился иной путь, это путь профилактики. То есть применение в обязательном порядке профилактических лекарственных средств, призванных предупредить развитие врожденных дефектов плода. В частности, применение фолиевой кислоты в дозировке 400 микрограмм для профилактики *spina bifida* позволяет в значительной степени снять эту проблему. Это

гигантский сдвиг. В мировой практике так уже делается, речь идет об итальянском препарате Фолибер.

Развитие дефектов нервной трубки плода не зависит от возраста женщины. Точно также и применение Фолибера не зависит от возраста будущей мамы.

Для того, чтобы применение профилактических препаратов принесло максимальный эффект, необходимо обучать не только практикующих врачей, но и информировать пациентов. Только так.

У меня недавно вышла большая книга, «Мама и малыш», в которой собрана вся информация, которой должна располагать семья, планирующая ребенка.



**А.Д. Макацария**  
профессор, д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова

Кстати, в издании этой книги большая роль принадлежит компании Италфармако. Мы, доктора, не вмешиваемся в сферу бизнеса, мы иногда вмешиваемся в политику. И вызывает уважение деятельность тех компаний, которые изучают конкретную ситуацию, оценивают насущную потребность и организуют серьезные научные и социальные программы, особенно в области профилактической медицины. Примером тому может служить работа компа-

нии Италфармако с препаратом Фолибер. Предполагаю, что теперь у нас есть все предпосылки для успешной работы по профилактике пороков развития нервной трубки плода.

## Препарат Фолибер выходит на российский фармацевтический рынок

Проблема предупреждения развития пороков нервной трубки плода актуальна и для России.

Препарат Фолибер был зарегистрирован в начале октября этого года. Мы собираемся этот препарат продвигать именно так, как это делается в Европе. А именно: информационная работа с врачами и пациентами. В Европе лечащий врач рекомендует Фолибер своим пациентам. То же самое будет и в России. Задача акушера-гинеколога – объяснять женщинам все, что они должны знать о врожденных дефектах нервной трубки плода. Мы пока не собираемся проводить широкую рекламную кампанию в средствах массовой информации, потому что считаем, что препарат

Фолибер должен войти в стандарты лечения и в законодательные документы Минздрава. Мы будем стараться включить Фолибер в программу ДЛО. К сожалению, стандартов профилактики пороков развития плода пока нет, но Российская Ассоциация гинекологов издает стандарты ведения беременности. Именно в эти стандарты мы планируем включить наш препарат.

Предполагается, что пока Фолибер не включен в программу ДЛО, женщины будут покупать его самостоятельно, но стоит он совсем не дорого – около 150 рублей.

Препарат Фолибер зарегистрирован в России на основании международных клинических исследований. Недавно мы начали еще одно клиническое испытание – теперь уже

в Москве, на кафедре акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова. Наш препарат уникален тем, что это единственная правильная комбинация двух необходимых компонентов – фолиевой кислоты и витамина  $B_{12}$  – в соответствии с рекомендациями международных организаций здравоохранения.

С выходом препарата Фолибер на российский фармацевтический рынок становится возможным решение конкретной проблемы, связанной с необходимостью профилактики пороков нервной трубки плода.

Тема планирования беременности очень молода в России. К счастью, у нас есть центры планирования семьи, но большинство женщин узнают о своей беременности ближе к концу 1-го триместра, когда эмбрион почти полностью сформирован и уже поздно предупредить многие пороки развития плода. Поэтому сегодня актуальность профилактической медицины не вызывает ни малейших сомнений, и мы надеемся, что препарат Фолибер сыграет немалую роль в сохранении здоровья будущего поколения России.



**Л.И. Никова**  
Глава представительства Италфармако в России

# Профилактика spina bifida в странах Европейского союза

**М**не очень приятно, что российские коллеги пригласили меня выступить на симпозиуме, который организовала компания Италфармако. Последние 10 лет гинекологи могут предупреждать пороки развития нервной трубки плода. Это можно сделать, если женщина принимает конкретную дозу (400 микрограмм в день) фолиевой кислоты при планировании беременности и вплоть до истечения первого триместра беременности, поскольку нервная трубка плода закладывается именно в этот период. В странах Европейского союза этот вопрос уже становится социально значимым, система здравоохранения вводит правила обязательного приема фолиевой кислоты. Речь идет о таких странах как Франция, Великобритания, Ирландия, Норвегия, Финляндия, Испания, Италия. Существует ряд исследований, доказавших, что ежедневный прием

400 микрограмм фолиевой кислоты предупреждает развитие пороков нервной трубки плода. В 2005 году Министерство здравоохранения Италии утвердило закон, в соответствии с которым фолиевая кислота в дозировке 400 микрограмм включена в перечень лекарственных средств, обязательно выдаваемых по медицинской страховке всем планирующим беременность женщинам. В соответствии с этим законом, по заказу Министерства здравоохранения Италии, компания Италфармако занимается производством препарата Фолибер.



Профессор  
Сильвано Агости, Италия

Министерство здравоохранения Италии, в рамках национальной программы, ставит своей целью на протяжении 5 лет снизить частоту развития spina bifida на 60% путем приема препарата Фолибер. Насколько мне известно, Российское здравоохранение также уделяет большое внимание вопросу охраны здоровья матери и ребенка, поэтому я рад возможности представить моим коллегам свой опыт применения препарата Фолибер для профилактики развития дефектов нервной трубки плода и искренне пожелать больших успехов!



## Информация о препарате ФОЛИБЕР

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ СТАТУС**  
Per. № ЛС-002050 от 06.10.2006 года  
Торговое наименование: Фолибер  
ГЛС, ОТС  
Форма выпуска – таблетки  
**СОСТАВ**  
Фолиевая кислота – 400 мкг  
Цианкобаламин (витамин B<sub>12</sub>) – 2 мкг  
**УПАКОВКА**  
28 таблеток

**ПОКАЗАНИЯ**  
Профилактика развития дефектов нервной трубки плода у беременных либо планирующих беременность женщин. Фолибер должен применяться как минимум 1 месяц до зачатия и на протяжении первого триместра беременности. Рекомендованная международными органами здравоохранения (Италии, Испании, США, Англии и Австралии) доза ФК (400 мкг) и витамина B<sub>12</sub> (2 мкг) доказано снижает риск развития ДНТ. Препарат весьма перспективен в силу того, что в настоящее время растет значимость профилактической медицины как для врача, так и для пациентов. А профилактика развития дефектов нервной трубки у плода очень актуальна, так как (по данным медицинской статистики) ежегодная смертность вследствие ДНТ составляет 2% от общей детской смертности. В России сегодня практикуется использование мультивитаминных комплексов для профилактики пороков развития плода. Т. е. существует насущная потребность в препарате направленного профилактического действия.



# Ожирение — неинфекционная

14 декабря 2006 г. в рамках V Московской ассамблеи «Здоровье столицы-2006», в здании Правительства Москвы на Новом Арбате состоялся спутниковый симпозиум компании «Эббот» «Проблема избыточного веса и ожирения в современной медицине: простые вопросы и трудные решения. Взгляд с позиции пациента и специалиста». В симпозиуме приняли участие главный эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы, главный врач эндокринологического диспансера, д.м.н., М.Б. Анциферов («Избыточный вес и ожирение в современной медицине. Состояние проблемы вчера, сегодня, завтра»), заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ, д.м.н., профессор А.М. Мкртумян («Суть современной терапии ожирения: в решении эстетических проблем или путь к снижению смертности»), профессор Центра психотерапии Pease of Mind (Нью-Йорк, США) А.Г. Рапопорт («Понять – значит помочь. Проблема избыточного веса глазами пациента»). На симпозиуме обсуждались актуальные вопросы организации системной борьбы против эпидемии ожирения, вопросы повышения квалификации врачей и уровень их осведомленности о серьезности заболевания и эффективных методах его терапии.



Ожирение охарактеризовано ВОЗ как неинфекционная эпидемия XXI века: более миллиарда человек на планете страдают избыточным весом, а 300 миллионов из них – ожирением. В США избыточный вес имеют 61% населения (ожирение отмечается у каждого третьего жителя), в Великобритании – 51%, в Германии – 50%. Исследования, проведенные в США, показали, что ежегодно ожирение служит причиной примерно 300 000 случаев смерти. В России избыточным весом страдает 54% населения.



## М.Б. Анциферов

д.м.н., главный эндокринолог Департамента здравоохранения Москвы, главный врач эндокринологического диспансера

## Ожирение — эпидемия нашего столетия

Проблема ожирения была нам известна с античных времен, и думаю, будет беспокоить человечество на протяжении всего третьего тысячелетия.

Это очень масштабная проблема, поэтому сегодня попытаемся прояснить вопрос: что это – эпидемия нового инфекционного заболевания? Если это эпидемия, то насколько широко она распространена? И какие же могут быть эффективные пути

для того, чтобы бороться с ней?

Четверть населения экономически развитых стран мира имеют массу тела, превышающую норму на 15%. То есть, они имеют в той или иной степени избыточную массу тела или ожирение. Поэтому фигурируют два этих понятия. По прогнозу ВОЗ, если такие же темпы прироста избыточной массы тела и ожирения у населения сохранятся, то к 2010 году их количество возрастет еще на 8% и составит 33% во всем мире, то есть, треть населения будут иметь избыточную массу тела или ожирение. А к 2025 году, по экспертной оценке ВОЗ в мире будут насчитываться около 300 млн жителей с диагнозом ожирения.

Нужно обратить внимание на то, как постепенно меняется ситуация. Потому что в прошлом веке проблемой многих стран, особенно развивающихся, был дефицит массы тела. Если же возьмем сейчас эти же страны, то во многих из них процент избыточного веса и ожирения уже доходит до 40%, а проблема дефицита массы тела резко снижается и сейчас не представляет проблемы для большинства стран. Однако в мире есть страны, где на первом месте стоит проблема не избыточной массы тела и ожирения, а все-таки дефицита массы тела. Это такие страны, как Эфиопия, Сенегал, Никарагуа, Гаити, в этих странах эта проблема, действительно, выражена. Но следует обратить внимание на то, что в большинстве всех стран все-таки 20–40% приходится на долю населения с избыточной массой тела и ожирения.

Сегодня мы называем ожирение не только эпидемией нашего столетия, но и болезнью благ цивилизации. Потому что действует три основных фактора. Это доступная и высокая калорийность пищи, малоподвижный образ жизни и хроническое, эмоциональное напряжение, депрессия. Существует также связь между сердечно-сосудистой патологией и ожирением. Ожирение – это не просто косметическая проблема, это не просто личное дело каждого жителя нашей страны. Это, в общем-то, снижение потенциала нации отде-

льно взятого государства, это большая медицинская проблема. Существуют факторы риска, способствующие развитию инфаркта миокарда. Среди факторов, которые резко способствуют проявлению инфаркта миокарда, выделяется сахарный диабет, артериальная гипертензия, висцеральное ожирение.

При рассмотрении концепции ожирения как проблемы общественного здоровья мы увидим, что она претерпела определенные изменения. В 1983 году в Великобритании прозвучала такая формулировка: ожирение – это важнейшая проблема общественного здоровья, сравнимая с курением. А в 2001 году, по заключению ВОЗ, ожирение включено в число 10 главных причин, влияющих на увеличение смертности. То есть, ожирению отдали приоритет в этом направлении.

И теперь о масштабах проблемы ожирения в России. По экспертной оценке, в России количество людей с индексом массы тела больше 27, а это нечто среднее между избыточной массой тела и ожирением, составляет около 50% среди взрослого населения. Однако, по данным нашего Минздрава, число больных с 1999 по 2003 год, тех, кто зарегистрирован в медицинских учреждениях, возросло 500 тыс. до 660 тыс. человек, то есть произошло увеличение почти на 200 тыс. человек за 4 года.

# Эпидемия XXI века

## Меридиа – первый препарат для снижения массы тела

Ожирение – это серьезная патология. Факторы развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением чрезвычайно высоки. Чем больше индекс массы тела, тем выше и у женщин, и у мужчин артериальная гипертензия. Доказано, что именно при избыточном весе мы имеем и повышение сердечного выброса, и повышение сопротивляемости сосудистого русла. Слишком драматична судьба ожирения в плане терапевтического подхода. Сегодня мы имеем очень короткий список препаратов. Остановимся на препарате Меридиа – единственном на фармацевтическом рынке в мире. Применение Меридиа помогает пациенту сформировать правильное пищевое поведение и скорректировать образ жизни в целом. 87% пациентов в состоянии придерживаться правильного пи-

щцевого поведения, выработанного в процессе лечения. Меридиа в качестве составной части комплексной долгосрочной программы снижения массы тела, включающей изменение питания, изменение образа жизни и увеличение физической активности доказал свою высокую эффективность в снижении массы тела. Уникальный механизм действия Меридиа отличает его от других препаратов – Меридиа воздействует на главную причину избыточного веса – переедание. Препарат ускоряет чувство насыщения, тем самым позволяя без стрессов снижать количество потребляемой пищи (на 19%), сократить частоту «перекусов» и устранить потребность в вечерних приемах пищи. Благодаря своим свойствам, Меридиа стал первым препаратом для снижения массы

## Понять значит помочь!

Психотерапевты и психологи, и в меньшей степени психиатры, по крайней мере, люди, которые занимаются ментальным здоровьем, именно они как раз и имеют дело с чувствами пациентов, с тем, что испытывает пациент, который лечится вообще и в том числе который лечится от излишнего веса. Для того чтобы выяснить, что же чувствует пациент, нужны специальные навыки, знания, а этого у соматических врачей, как правило, нет. Мне представляется это самым главным вопросом. Мотивация ведь самое главное, с чем нужно работать. Потому что пациент должен понимать, во-первых, как ему нужно делать то, чего он раньше не делал. А самое главное, почему он должен делать то, чего он раньше не делал. И очень хорошо, когда пациент понимает, зачем это нужно доктору. Я вынужден нарисовать психологический портрет пациента, страдающего ожирением. Это люди, которые считают себя изгоями, которые

наделены какими-то определенными психологическими проблемами. В лучшем случае, это люди акцентуированные, вполне возможно, имеющие психопатические и невротические черты. Все это усугубляется отношением к этим людям со стороны их родственников, со стороны социума, со стороны семейных и сексуальных партнеров, со стороны всего окружающего мира. Они это прекрасно знают и приходят к соматическим докторам, желая попытаться избавиться от своей проблемы. И вот тут ему очень важно знать, что вы думаете по поводу того, как они себя чувствуют. Я знаю, что пациенты испытывают постоянный дефицит в желании врача вообще и врача, который лечит от ожирения. Эта проблема вроде бы признана и даже намечены пути ее решения, существуют разные препараты, которые в числе психофармакологических действий имеют мощный поведенческий фактор, который может повлиять на



**А.М. Мкртумян**  
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой  
эндокринологии и диабетологии МГМСУ

тела, свойства которого сейчас изучаются в уникальном многоцентровом длительном проспективном исследовании SCOUT, направленном на оценку возможных преимуществ коррекции массы тела в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с избыточной массой тела или ожирением и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.



**А.Г. Рапопорт**  
профессор Центра психотерапии  
Peace of Mind (Нью-Йорк, США)

модификацию пищевого поведения, практически без усилий пациента. Другая проблема в том, что люди заедают стресс, т.е. едят не только, когда они хотят есть. И заедают они не сам стресс, а последствия стресса. То есть, эти последствия стресса проявляются и в невротизации, и в дефиците любви, заботы, безопасности. В этом случае человек как никогда нуждается в том, чтобы занимающийся с ним специалист захотел поинтересоваться, что же пациенту не хватает? Может быть, я могу чем-то помочь, могу заменить тебе недостаток любви, недостаток заботы, недостаток безопасности? Очень часто недостаток безопасности усугубляется, когда пациент вдруг обнаруживает, что врачу совершенно не интересно, что происходит с пациентом. Очень часто доктор не считает это значимым, потому, что как бы он ни старался, результата он не видит. Забывая о том, что результат зависит в очень большой степени от пациента.



Компания «Эббот», которая в своей работе руководствуется принципами, направленными на улучшение здоровья населения, на улучшение здоровья человека в целом, приняла решение – в России после Нового года в течение короткого времени снижается более чем на 50% цена на препарат Меридиа.

**Российская Академия Медицинских Наук  
Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН  
Российское общество акушеров-гинекологов  
Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии**

РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

# **«Патология шейки матки и генитальные инфекции: от теории к практике»**

**Москва, 26-30 марта 2007 года**

## **РУКОВОДИТЕЛИ КОНФЕРЕНЦИИ:**

### **ПРЕЗИДЕНТ**

Директор ГУ НЦ АГиП РАМН, академик РАМН,  
главный акушер-гинеколог Минздравсоцразвития РФ,  
президент Российского общества  
акушеров-гинекологов, д.м.н., профессор

**В.И. КУЛАКОВ**

### **ВИЦЕ-ПРЕЗИДЕНТ**

Заместитель директора по научной работе,  
руководитель отделения ГУ НЦ АГи П РАМН, заслуженный  
деятель науки РФ, президент Ассоциации по патологии  
шейки матки и кольпоскопии, д.м.н., профессор

**В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ**

## **НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:**

- Медико-социальные аспекты генитальных инфекций
- Вопросы организации гинекологической помощи женщинам с патологией шейки матки и генитальными инфекциями
- Влияние генитальных инфекций на репродуктивную функцию
- Современные принципы диагностики и терапии инфекций, передающихся половым путем, и доброкачественной патологии шейки матки
- Беременность у больных с патологией шейки матки и генитальными инфекциями
- Лечебные возможности иммунотерапии
- Актуальные вопросы тактики ведения пациентов с хламидийной, мико- и уреоплазменной инфекциями
- Достижения в диагностике и лечении герпетической инфекции
- Папилломавирусная инфекция: профилактика, диагностика, лечение
- Диагностика и лечение предрака и рака шейки матки
- ВПЧ-ассоциированные заболевания в смежных специальностях (дерматологии, отоларингологии)
- Применение новых скрининговых технологий в диагностике патологии шейки матки
- Молекулярно-биологические методы диагностики предрака и рака шейки матки
- Вакцинопрофилактика и вакцинотерапия рака шейки матки

## **РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ КОНФЕРЕНЦИИ:**

**25 марта** с 12.00 до 16.00; **26 марта** с 8.00 до 9.30 и с 14.00 до 16.00; **28 марта** с 8.00 до 9.00.

Анкету для предварительной регистрации можно получить на сайте [www.ncagip.ru](http://www.ncagip.ru)  
(в разделе «мероприятия») или отправив запрос на e-mail: [polyclinregistr@mail.ru](mailto:polyclinregistr@mail.ru).

Стоимость участия в семинаре – 2500 рублей. Оплата по безналичному расчету. Членам Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии предоставляется скидка в размере 500 рублей.

## **АДРЕС ОРГКОМИТЕТА:**

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, научно-поликлиническое отделение проф. Прилепской В.Н.  
Контактные телефоны/факс: (495) 438-85-06, 438-10-09, 438-30-44, 438-76-68, 438-69-34.

Электронный адрес: [VPrilepskaya@mail.ru](mailto:VPrilepskaya@mail.ru)

Сайты в Интернете: [www.ncagip.ru](http://www.ncagip.ru), [www.med-press.ru](http://www.med-press.ru), [www.pharmateka.ru](http://www.pharmateka.ru)

Редакционным советом рассматриваются тезисы, присланные **не позднее 1 февраля 2007 года**.

# Предохранение от нежелательной беременности: что предпочитают европейские женщины?

Компания Schering AG представила результаты масштабного исследования, проведенного в странах Европы и посвященного вопросам контрацепции. В исследовании приняли участие более 10 тыс. женщин разного возраста и социального положения.



**И**сследование проводилось с 2003 г. и охватило 14 стран Европы: Австрию, Великобританию, Германию, Данию, Испанию, Италию, Латвию, Литву, Норвегию, Россию, Францию, Швецию, Чехию и Эстонию. Целью исследования было выяснить, какие способы предохранения от нежелательной беременности сегодня предпочитают женщины и насколько они осведомлены о возможностях современной медицины в этой области.

Специалистами независимой компании SKIM analytical Health Care было опрошено около 10 тыс. женщин в возрасте от 19 до 49 лет. Почти ¾ опрошенных (среди россиянок – 52%) замужем или живут с постоянным партнером. По такому критерию, как намерение иметь детей, респонденток можно разделить на три типа: те, кто пока заводить детей не собирается; те, кто собирается забеременеть в ближайшее время; женщины, которые больше не хотят иметь детей. 44% респонденток из России пока не имеют детей, у 34% опрошенных россиянок есть один ребенок, 18% имеют двух детей. Как правило, женщины в Восточной Европе предпочитают обзаводиться детьми в более раннем возрасте, нежели жительницы средиземноморских стран, для которых обычный детородный возраст – около 30 лет или немного старше.

В целом европейские женщины больше осведомлены о современных способах контрацепции и активнее их используют. Так, в Европе (за исключением России) две из трех женщин используют контрацептивы при первом половом акте. В России же при первом половом акте (который в 77% случаев происходит в возрасте 16-20 лет и в 13% – в возрасте 21-25 лет) их используют менее 40% женщин.

Практически все женщины начинают использовать контрацептивы в первый раз до 25 лет. Преимущественно это либо оральные контрацептивы (гормональные таблетки), либо барьерные (презервативы). Последние вызывают больше недовольства, нежели таблетки или гормональные спирали, которыми довольно большинство использующих их женщин. При

этом в России при возникновении потребности контроля состава семьи 46% женщин прибегают к помощи презервативов, 29% используют внутриматочные спирали.

Самыми популярными во всех странах, где проводилось исследование, являются гормональные контрацептивы: 90% женщин знают о них, 45% – когда-либо использовали и 16% – используют в настоящее время. О таблетках знают 88% опрошенных, 44% ответили, что когда-либо использовали их, и 15% заявили, что используют в настоящее время.

У пользователей более долгосрочных контрацептивов меньше симптомов, связанных с физическим и эмоциональным состоянием, которые могут обостряться во время менструаций. Кроме того, женщины, использующие более долгосрочные гормональные контрацептивы, реже используют презервативы как метод предохранения от беременности.

Несмотря на достаточно высокую осведомленность (около 50%) о новых гормональных методах (гормональные импланты, вагинальные свечи, гормональные спирали), использовать эти методы стремятся менее 5% женщин. В целом инновации в сфере контрацептивов считаются важными при выборе метода контроля рождаемости одной из трех пользовательниц таблеток и более 50% пользовательниц вагинальных прокладок, пластырей и внутриматочных спиралей. При этом стоит отметить, что самый низкий интерес к инновациям в сфере контрацепции отмечен среди россиянок: для 20% инновации не важны совсем, 31% интересуются некоторыми инновациями. Очень важными инновации считает лишь 3% опрошенных россиянок. Основным источником информации при принятии решения о методе контрацепции среди большинства женщин можно признать рекомендацию гинеколога, пользующегося доверием членов семьи или друзей, – личные контакты имеют своего рода «кредит доверия».

Для россиянок также очень важна хорошая репутация производителя контрацептивов – этот показатель как важный при выборе метода

предохранения отметили 50% опрошенных. Ориентируются на рекомендации специалиста 40% респонденток, 25% важным показателем считают положительное воздействие на состояние кожи, 30% решающим фактором считают современные научные разработки. В целом 60% россиянок, используя один и тот же метод контрацепции в течение 1-2 лет, делают перерыв по совету врача и затем возвращаются к привычному для них методу.

В качестве самых важных характеристик контрацептивов 80% россиянок отметили надежность метода, 70% – хорошую переносимость и отсутствие влияния на вес. Чуть менее 50% охарактеризовали как важный эффект снижения влияния ПМС.

При выборе контрацептива прослеживается четкая зависимость «возраст – более широкий ряд контрацептивов»: 97% женщин в возрасте до 20 лет предпочитают таблетки. Те, кто использует гормональные импланты, инъекции и спирали, чаще думают о стерилизации (это связано с возрастом), основная причина чего – нежелание иметь еще детей.

Что касается генерических лекарств, то в целом 50% опрошенных (исключая россиянок) слышали о них. При этом многие из принимающих эти лекарства женщин ориентировались при выборе контрацептива на знакомый и заслуживающий доверия бренд, в действительности же они не имеют определенного представления о механизме действия генерических средств. В странах Восточной Европы женщин, стремящихся перейти на генерические препараты, намного меньше, основные причины чего – опасения, что эти лекарства могут быть вредны для здоровья; недоверие к неизвестным средствам; удовлетворенность уже используемыми препаратами.

Следует также отметить, что наиболее полно и безмятежно половую жизнь наслаждаются те, кто постоянно использует таблетки. Не используют контрацептивы вовсе, как правило, женщины сексуально неактивные или не имеющие партнера в данный момент.

ООО "Медфорум"

Адрес: 127422 г. Москва, ул. Тимирязевская д.1 стр.3, тел.: 234-07-34

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713571722	КПП 771301001	Сч. №	40702810700422001372
Получатель ООО "Медфорум"			
Банк получателя ОАО "УРАЛСИБ" г.Москва		БИК Сч. №	044525787 30101810100000000787

СЧЕТ № ЭФГ-07 от 26 января 2007 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии» на 2007 (комплект № 2-5)	шт	1	880-00	880-00
Итого:					880-00
Без налога (НДС).					-
Всего к оплате:					880-00

Всего наименований 1, на сумму 880.00

Восемьсот восемьдесят рублей 00 копеек

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Пяташ И.А.)





# МОНУРАЛ

создан для лечения  
ЦИСТИТА

1 пакетик = курс лечения



РУ МЗ РФ № П №012976/01-2001

 **Zambon**

# ГРИППФЕРОН®

капли в нос

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА  
И ОРВИ У ДЕТЕЙ ОТ РОЖДЕНИЯ  
И ВЗРОСЛЫХ, ВКЛЮЧАЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**



- ЛЕЧЕНИЕ НА РАННИХ СТАДИЯХ ПРИВОДИТ К СОКРАЩЕНИЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА 50%
- МНОГОКРАТНО СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ
- ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРИ КОНТАКТЕ С БОЛЬНЫМ
- ПРОФИЛАКТИКА В ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ- СНИЖЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В 2,8-3,5 РАЗА
- СОДЕРЖИТ РЕКОМБИНАНТНЫЙ ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2
- ВЫПУСКАЕТСЯ В УДОБНОМ ФЛАКОНЕ-КАПЕЛЬНИЦЕ, НЕ ТРЕБУЕТ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО РАСТВОРЕНИЯ В ВОДЕ
- ПРОШЕЛ ВСЕ СТАДИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ ДЛЯ ВСЕХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ, ВКЛЮЧАЯ ДЕТЕЙ ОТ РОЖДЕНИЯ И БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН
- РЕКОМЕНДОВАН В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ ПТИЧЬЕГО ГРИППА

Регистрационное удостоверение  
Минздравсоцразвития РФ  
Р № 000089/01



**ЗАО ФИРМ М**

Тел./факс: (495) 956-1543  
e-mail: [firnm@atom.ru](mailto:firnm@atom.ru)  
[www.firnm.ru](http://www.firnm.ru)