

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

6
2012

эндокринология

Тема номера: женское здоровье

О возможностях современной гормональной терапии –
в беседе с профессором Т.В. ОВСЯННИКОВОЙ

Постменопауза: роль ЗГТ в профилактике
метаболических нарушений

Коррекция функциональных расстройств
менструального цикла

Применение агонистов гонадотропин-рилизинг-
гормона у пациенток с эндометриозом

Ожирение и риск патологического течения
беременности

Вопросы комплексного лечения пациенток
с андрогензависимыми дерматопатиями

Сахарный диабет

Конгресс EASD-2012: обзор основных тем

Выявление сахарного диабета на ранних стадиях

Комбинированная терапия габапентином
и комплексом нейротропных витаминов
при болевой диабетической нейропатии

ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний
«Медфорум»
работает
на фармацевтическом
рынке России
с 1997 года
и является
экспертом
в области
образовательных
программ
(конференций, лекций,
тренингов),
освещения сателлитных
симпозиумов
на конгрессах,
консалтинга
и промоакций
для врачей
основных
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. В 2010 году запущен новый проект «Hi+Med. Высокие технологии в медицине».
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.

Генеральный директор
издательского дома
Группы компаний «Медфорум»
А. СЕНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта
Г. МАНУКЯН
(pharmprojekt@yandex.ru)

Редакция журнала:
шеф-редактор О. ПАРПАРА
пишущий редактор С. ЕВСТАФЬЕВА
корректор Е. САМОЙЛОВА
дизайнер Т. АФОНЬКИН
фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО
подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

Редакционный совет:
А.М. МКРТУМЯН,
научный редактор журнала (Москва)
М.Б. АНЦИФЕРОВ (Москва)
И.А. БОНДАРЬ (Новосибирск)
Г.Р. ГАЛСТЯН (Москва)
С.В. ДОГАДИН (Красноярск)
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК (Екатеринбург)
Е.Л. НАСОНОВ (Москва)
А.А. НЕЛАЕВА (Тюмень)
В.А. ПЕТЕРКОВА (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА (Москва)
О.М. СМИРНОВА (Москва)
В.П. СМЕТНИК (Москва)
В.А. ТЕРЕЩЕНКО (Москва)
М.В. ШЕСТАКОВА (Москва)
Ю.Ш. ХАЛИМОВ (Санкт-Петербург)

Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»:
127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Тираж: 17 500 экз.

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Любое воспроизведение
материалов и их фрагментов возможно только
с письменного разрешения редакции журнала.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Содержание

Люди. События. Даты

Конгресс EASD 2012 г. в Берлине – обзор основных тем 2

Тема номера: женское здоровье

Профессор Т.В. ОВСЯННИКОВА:
«Сегодня в арсенале гинеколога-эндокринолога есть широкий спектр
гормональных препаратов, позволяющих подобрать терапию
для конкретного пациента» 8

С.В. ЮРЕНЕВА, Л.М. ИЛЬИНА
Постменопауза: стать старше – не значит снизить качество своей жизни 10

И.В. КУЗНЕЦОВА
Яичниковый и маточный менструальный цикл:
функциональные нарушения и методы негормональной коррекции 17

И.В. КУЗНЕЦОВА
Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в диагностике
и лечении хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом 22

Р.И. СТРЮК, А.М. МКРТУМЯН, В.А. СМИРНОВА
Гиперадренергия как фактор риска неблагоприятных
перинатальных исходов у беременных с нарушением жирового обмена 27

Р.И. СТРЮК, А.М. МКРТУМЯН, А.Б. КУСОВА
Существует ли взаимосвязь между аритмией
и функциональным состоянием щитовидной железы у беременных 30

И.Б. МАНУХИН, Т.Н. ФЕДОРОВА, М.А. ГЕВОРКЯН, Е.И. МАНУХИНА,
Е.М. КУЗНЕЦОВА
Комплексное лечение пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями 34

Диагностика сахарного диабета

И.В. МИСНИКОВА
Выявление сахарного диабета на ранних стадиях 38

Осложнения сахарного диабета

Е.В. ДОСКИНА
Болевая диабетическая нейропатия:
международный опыт комбинированной терапии 44

Н.Н. ШЕВЦОВА, В.А. ЛОСЕВА
Возможности применения препарата Мильгамма композитум
в лечении нейропатии в общей врачебной практике 52

Литература 58



Конгресс EASD 2012 г. в Берлине – обзор основных тем

1–5 октября 2012 г. состоялась очередная, 48-я сессия конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD). Программы научных сессий включали наиболее актуальные вопросы этиопатогенеза и лечения сахарного диабета (СД) и его осложнений, а также освещали современные подходы к диагностике и профилактике СД. В конгрессе участвовали представители 127 стран. Обзор основных научных тем конгресса EASD-2012 мы попросили сделать ведущего научного сотрудника ФГБУ «Эндокринологический научный центр», д. м. н. Татьяну Васильевну НИКОНОВУ и врача-эндокринолога, к. м. н. Ольгу Сергеевну ДЕРЕВЯНКО.





48-я сессия конгресса EASD

Особый интерес вызвала лекция профессора Timothy Mark Frayling, посвященная достижениям в области генетических исследований СД 2 типа. Профессор Т. Frayling известен как один из ведущих ученых мира в области генетики СД 2 типа, в частности, он изучал роль половых гормонов при СД 2 типа и генетическую связь между массой плода при рождении и развитием СД 2 типа. Вместе с коллегами Т. Frayling впервые описал 6 активирующих гетерозиготных миссенс-мутаций в гене KCNJ11, ассоциированных с перманентным неонатальным СД у 29 пациентов. Этот ген кодирует субъединицу Kir6.2 – один из компонентов АТФ-зависимых калиевых каналов, – которая входит в состав рецептора сульфонилмочевины. Ранее было известно, что инактивирующая мутация в гене KCNJ11 ведет к развитию гиперинсулинизма в детском возрасте.

Наибольшее внимание в докладе было уделено важности исследования генотипа и систематизации имеющихся на сегодняшний день данных. Было рассмотрено влияние полиморфизма генов на молекулярные механизмы, выработку мелатонина, возникновение аутоиммунного воспаления, адипокины, секс-стероид-связывающий глобулин (СССГ). Каждый из перечисленных факторов, в свою очередь, оказывает влияние на жировой обмен, секрецию инсулина, инсулинорезистентность, которые в конечном итоге могут привести к развитию СД 2 типа и ожирения.

В настоящее время в развитии исследований при СД 2 типа основными являются следующие направления: 1. Изучение белка альфа-кетоглутаратзависимой диоксигеназы FTO (fat mass and obesity-associated – фермент, отвечающий за объем жировой массы тела и склонность к ожирению). В докладе были представлены результаты исследования, показавшего влияние этого белка на индекс массы тела (ИМТ) с ранних лет жизни.

2. Влияние уровня СССРГ у мужчин на риск развития СД 2 типа.

3. Роль гена адипонектина.

В заключение профессор Т. Frayling подчеркнул необходимость изучения генома вне зависимости от направления исследовательской деятельности – эксперименты на животных моделях, исследования на клеточном уровне, эпидемиология или клинические исследования.

На конгрессе обсуждался совместный консенсус ADA (American Diabetes Association – Американская диабетическая ассоциация) и EASD по сахароснижающей терапии у взрослых пациентов с СД 2 типа, новые аспекты применения метформина, который остается препаратом первой линии в лечении СД 2 типа и наиболее часто назначаемым сахароснижающим препаратом во всем мире. Метформин подавляет продукцию глюкозы печенью и увеличивает периферическую утилизацию глюкозы мышцами. Молекулярные механизмы действия метформина полностью не раскрыты,

однако известно, что метформин активирует аденозин-монофосфатзависимую протеинкиназу (AMP-sensitive kinase, AMPK). Докладывая на конгрессе результаты своей исследовательской работы, J.M. Kristensen отметил, что физическая нагрузка не влияет на AMPK-эффект метформина. Интестинальные эффекты метформина выражаются в замедлении всасывания глюкозы в кишечнике и предотвращении постпрандиальных пиков, ассоциированных с риском внезапной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование Н. Kuwata показало, что метформин усиливает секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), но не глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), при этом не отмечено прямой стимуляции высвобождения ГПП-1 из интестинальных L-клеточных линий. Метформин улучшает выживаемость L-клеток, уменьшая их апоптоз, потенциально модулируя сигнальные пути AMPK. Кроме того, лечение метформином увеличивает количество L-клеток *in vivo*, независимо от приема ситаглиптина.

В нескольких сессиях обсуждалась взаимосвязь СД и рака. При этом многими авторами принимается во внимание характер антигликемической терапии. В ряде опубликованных исследований показано снижение риска развития онкологических заболеваний (раков определенных локализаций) при приеме метформина. В работе датских исследователей Р. De Meys и соавт. впервые показано, что метформин является прямым антагонистом митогенных эффектов инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и супермитогенного инсулинового аналога AspB10(X10), регулируя ингибиторы клеточного цикла циклин G2 и p27kip. Циклин G2 – атипичный циклин, который, в отличие от других циклинов, в большей степени блокирует, чем стимулирует развитие клеточного цикла. Повышенная экспрессия циклина G2 оказывает протективный эффект в отношении митогенного действия инсулина, ИФР-1 и X10. Инсулин, ИФР-1 и X10 подавляют уровень белков другого ингибитора клеточного цикла p27kip.

На конгрессе обсуждались результаты шестилетнего рандомизированного клинического исследования ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention), направленного на оценку эффектов терапии инсулином гларгин, по сравнению со стандартной терапией, и влияние такой терапии на заболеваемость/смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В исследовании участвовали более 12 500 пациентов из 49 стран мира с нарушениями метаболизма, предшествующими СД, и с СД 2 типа с высоким риском развития ССЗ. 6264 участника получали инсулин гларгин, доза которого титровалась до нормализации уровня глюкозы крови натощак.

В ходе исследования было показано, что применение инсулина гларгин (препарат Лантус) не увеличивает риск развития кардиологических заболеваний по сравнению со стандартным лечением в течение

эндокринология



48-я сессия конгресса EASD

периода проведения исследования. Эффективность использования препарата Лантус для стабилизации уровня гликемии была схожей в течение всех шести лет. При этом был зафиксирован низкий процент случаев гипогликемии, а процент увеличения веса был незначительным.

В исследовании не было обнаружено какой-либо связи между применением инсулина гларгин и повышением риска развития любого онкологического заболевания. В исследовании ORIGIN изучалось применение инсулина гларгин в популяции, в которой инсулины, как правило, не используются, получены новые данные о потенциальных преимуществах и рисках начала терапии инсулином гларгин на более ранних этапах течения СД (средняя продолжительность болезни с момента постановки диагноза на момент включения в исследование составляла 5,8 лет).

Значительная часть сообщений касалась терапии инкретинами. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) обычно хорошо переносятся. Прием этих препаратов не сопровождается гипогликемическими явлениями и увеличением массы тела. Однако представители этого класса ситаглиптин, вилдаглиптин и саксаглиптин имеют некоторые ограничения применения. Они либо противопоказаны больным с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, либо таким пациентам требуется коррекция дозы

этих препаратов. Линаглиптин является новым представителем класса непептидомиметических ингибиторов ДПП-4. Он обладает высокой селективностью в отношении ДПП-4 по сравнению с другими представителями данного семейства ферментов; линаглиптин тормозит прогрессирование диабетической нефропатии в эксперименте у мышей. Фармакокинетика линаглиптина не зависит от функции почек, его экскреция происходит в основном с желчью через кишечник.

В секции под названием: «Что нового в лечении диабетической нефропатии?» было уделено большое внимание новому ингибитору ДПП-4 линаглиптину, представлены результаты исследований, демонстрирующие торможение развития диабетической нефропатии, а также снижение альбуминурии на фоне 52-недельной терапии линаглиптином.

В этой же секции были представлены данные о защитных свойствах метформина в отношении повреждающего действия метилглиоксаля и возникающих вследствие его осложнений СД.

На конгрессе были представлены данные рандомизированного исследования, в котором сравнивали линаглиптин и глимепирид у пациентов с латентным аутоиммунным СД у взрослых (latent autoimmune diabetes in adults, LADA). Известно, что у пациентов с LADA снижение функции бета-клеток происходит быстрее, чем при СД 2 типа. До настоящего времени не существует алгоритмов лечения LADA, при этом вследствие наличия аутоиммунитета препаратом выбора является инсулин. Однако в начале заболевания имеется период инсулинонезависимости, обусловленный остаточной секрецией инсулина вследствие медленной деструкции бета-клеток. Результаты исследования показали преимущество назначения линаглиптина, его положительное влияние на функцию бета-клеток.

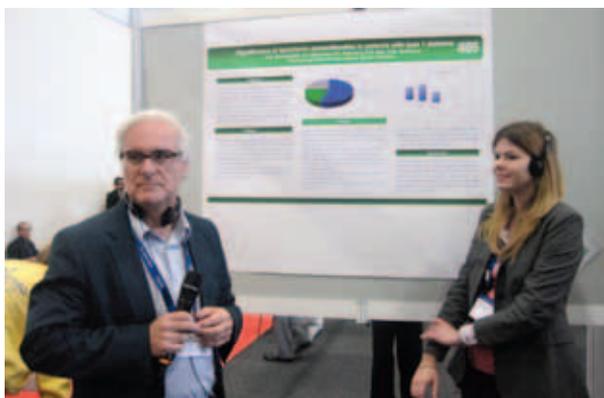
На конгрессе были также представлены результаты исследований применения аналогов ГПП-1 лираглутида у детей с СД 2 типа и семаглутида у взрослых пациентов с СД 2 типа.

Был представлен новый базальный инсулин ультрапродленного действия деглюдек, разработанный фирмой «НовоНордиск». Согласно результатам исследований, инсулин деглюдек у пациентов с СД как 1, так и 2 типов улучшает гликемический контроль при снижении риска ночных гипогликемий по сравнению с инсулином гларгин. Инсулин деглюдек – базальный инсулин, который после подкожного введения образует растворимые мультигексамеры, что приводит к ультрапродлонгированному профилю действия. Этот инсулин эффективен при непостоянных временных промежутках между инъекциями препарата.

Большое внимание было уделено влиянию вирус на бета-клетки поджелудочной железы. В своем докладе «Доказательство присутствия вирусной инфекции в поджелудочной железе у пациентов с СД 1 типа» Noel G. Morgan из Великобритании представил данные о наличии вирусного протеина (VP1) в остров-



Доклад
А. Ренежан
на симпозиуме
«Диабет и рак»



О.С. Деревянко
выступает
с постерным
докладом



48-я сессия конгресса EASD

ках поджелудочной железы как у детей, перенесших энтеровирусную инфекцию, так и у детей с недавним дебютом СД 1 типа без клинических признаков инфицирования энтеровирусами. По представленным данным, из 72 детей, больных СД 1 типа, у 44 был выявлен иммунореактивный вирусный протеин VP1 в островках поджелудочной железы, в то время как в группе контроля без СД только 3 человека имели минимальные признаки наличия VP1 в островках железы. В заключение Noel G. Morgan отметил, что активация вирусного ответа оставляет выраженный специфический след в островках поджелудочной железы, сохраняющийся длительное время.

Matthias von Herrath выступил с докладом под названием «Вирусные инфекции и сахарный диабет – польза или вред?». В докладе были представлены данные о том, что вирусные инфекции вызывают выраженное воспаление в островках поджелудочной железы и регулируют экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) 1-го класса и интерферонов. На примере моделей у животных с СД 1 типа, индуцированных вирусной инфекцией, было показано, что регулирование MHC 1-го класса бета-клетками является обязательным условием для их распознавания и уничтожения CD8⁺-Т-клетками-киллерами. M. von Herrath подчеркнул, что в островках поджелудочной железы человека при СД 1 типа экспрессия молекул MHC 1-го класса может наблюдаться даже в отсутствие воспалительной инфильтрации островка, а также спустя многие годы после постановки диагноза СД 1 типа. Также в своем докладе он представил данные о возможности предотвращения развития СД 1 типа в эксперименте под влиянием некоторых вирусов. При этом увеличивается экспрессия и активность регуляторных Т-клеток, усиливается апоптоз аутореактивных лимфоцитов.

С заключительным докладом в сессии о роли вирусов в патогенезе СД 1 типа выступил Heikki Hyöty, рассказавший о перспективах вирусной вакцинации (prospects for a preventive virus vaccine). Были представлены ссылки на эпидемиологические исследования, подтверждающие связь между энтеровирусной инфекцией и СД 1 типа, доказательств тесноты энтеровирусов к островкам поджелудочной железы человека. Докладчик подчеркнул, что для создания вакцины против СД 1 типа необходимо выявить диabetогенные серотипы энтеровирусов. В настоящее время имеются данные о существовании более 100 серотипов энтеровируса, часть из которых имеет связь с СД 1 типа, особенно сильную, по полученным данным, – вирусы Коксаки группы В. Была проведена параллель с вирусом полиомиелита, 3 серотипа которого поражают мотонейроны и приводят к параличу. Эффективная и безопасная вакцина против полиомиелита была создана и успешно применяется с 1950 г. По результатам проведенного исследования, cbv1-серотип был признан диabetогенным, в то время как cbv3 и cbv6 – про-

теktivными. Эти данные были получены при исследовании финской популяции. Диabetогенность серотипа cbv1 подтверждена в исследованиях, проведенных и на других популяциях. Развитие вакцинации против энтеро- и ротавирусов может препятствовать развитию СД 1 типа у пациентов группы риска.

Несколько устных и постерных сессий были посвящены интервенционным исследованиям при СД 1 типа. Перспективным направлением в иммунотерапии СД 1 типа является изучение применения вакцин на основе белков теплового шока (heat-shock proteins, Hsp). Белки теплового шока – это класс функционально сходных белков, экспрессия которых усиливается при повышении температуры или при других неблагоприятных для клетки факторах, в связи с чем их также называют стресс-белками.

Белки теплового шока являются аутоантигенами и участвуют в развитии аутоиммунного воспаления поджелудочной железы. Исследования, проведенные на NOD-мышьях, определили Hsp60 как антиген бета-клеток, что в дальнейшем привело к выделению наиболее иммуногенной части белка, состоящего из 24 аминокислотных остатков, – p277. DiaPep277 (Andromedabiotech, Израиль) – синтетический пептидный аналог p277 на основе белка теплового шока. Доказана безопасность DiaPep277 в доклинических испытаниях и в I фазе клинических испытаний на здоровых добровольцах. Было проведено несколько клинических исследований II фазы.

Наиболее эффективной дозой признана доза 1,0 мг DiaPep277, которая и оценивается в III фазе исследований, начатой в 40 клиниках по всему миру – в Европе, Израиле и Южной Африке. На сессии EASD были доложены результаты III фазы исследований. Критериями включения являлись возраст пациентов от 16 до 45 лет, длительность установленного диагноза СД 1 типа не более 3 месяцев, уровень С-пептида более 0,22 нмоль/л. В общей сложности было рандомизировано 457 пациентов с впервые выявленным СД 1 типа. Исследуемые получали всего 9 инъекций по 1,0 мг DiaPep277 или плацебо в течение 21 месяца. На настоящий момент исследование завершено, достигнута первичная конечная точка. Затем последовало расширение исследования в Израиле. В фазу расширения включали пациентов, которые завершили предыдущее исследование и у которых при этом сохранилась остаточная функция бета-клеток.

Не менее перспективным направлением в иммунотерапии СД 1 типа является изучение применения моноклональных антител (мАТ). Существует несколько препаратов моноклональных антител к CD3, механизм действия которых, в конечном счете, сводится к подавлению пролиферации и дифференцировки Т-клеток.

На конгрессе подводились итоги первого года двухлетнего исследования Protégé, в котором изучалось влияние препарата теплизумаб (анти-CD3 мАТ-

эндокринология



48-я сессия конгресса EASD

Выступление
S. Inzucchi на
пресс-конференции,
посвященной
Консенсусу
ADA/EASD



[ОКТЗ-CD3-гамма-1(Ala-Ala)] на развитие заболевания у больных с недавно диагностированным СД 1 типа. В исследование было включено 513 пациентов с СД 1 типа с длительностью заболевания не более 12 недель. Было продемонстрировано, что два 14-дневных курса теплизумаба способствуют сохранению секреции инсулина, особенно у пациентов с длительностью СД не более 6 недель. Показана безопасность препарата.

На симпозиуме, посвященном СД и раку (Diabetes and cancer symposium: making sense of the data), было отмечено, что у лиц, страдающих СД, в особенности 2 типа, в большей степени, чем в популяции в целом, наблюдается повышенный риск развития рака определенных локализаций. Несколько статистических исследований показали, что СД ассоциирован с повышенным риском развития рака молочной железы, эндометрия, рака поджелудочной железы, мочевого пузыря, колоректального рака, а также с низким риском рака предстательной железы.

Трудности в интерпретации наблюдаемой ассоциации между диабетом и раком явились предметом презентации профессора Университета Альберта (Эдмонтон, Канада) Jeffrey A. Johnson («Сахарный диабет и заболеваемость раком: план оценки противоречий»). «Существующие данные свидетельствуют о том, что люди с сахарным диабетом 2 типа имеют повышенный риск развития некоторых типов рака», – отметил профессор Дж. Джонсон, возглавляющий Альянс по канадским исследованиям здоровья при сахарном диабете (Alliance for Canadian Health Outcomes Research in Diabetes, ACHORD) на базе Института сахарного диабета Альберта в Эдмонтоне. Он добавил, что эти ассоциации могут быть обусловлены рядом прямых и косвенных механизмов. Наблюдательные исследования все чаще сообщают о наличии таких связей, в том числе исследования потенциальной роли гипогликемической терапии, однако исследователи сталкиваются с рядом методологических трудностей. Например, одна из основных сложностей в проведении фармакоэпидемиологического исследования возникает в том случае, когда есть дополнительные причины риска развития рака у лиц, получающих один препа-

рат в сравнении с другим. Например, если препарат чаще назначается курильщикам, а курильщики более склонны к развитию рака легких, то может быть выявлена сильная ассоциация приема этого препарата с раком легких.

Профессор Дж. Джонсон – учредитель Международного консорциума наблюдательных исследований сахарного диабета и рака – осветил методологические трудности в интерпретации наблюдаемой связи между диабетом и раком и предложил возможные пути совершенствования дизайна наблюдательных исследований. «Кроме того, становится ясно, что риск развития рака изменяется с течением времени, таким образом, необходимо учитывать изменение во времени риска развития онкологических заболеваний, а также изменения в сахароснижающей терапии с течением времени», – заключил Дж. Джонсон.

Некоторые сложности в исследовании связи между терапией СД и риском развития онкологических заболеваний были рассмотрены профессором Н.М. Colhoun (UK). Н.М. Colhoun подчеркнула, что лучшим способом оценить, влияет ли терапия СД на риск возникновения рака, являются рандомизированные контролируемые исследования. Тем не менее большинство сахароснижающих препаратов не проходили подобных достаточно масштабных испытаний, чтобы можно было сделать заключение о значимом повышении частоты встречаемости определенных типов рака. Именно поэтому доказательства риска необходимо получить в наблюдательных исследованиях. Такие наблюдательные исследования требуют тщательной разработки и правильной интерпретации. Так, нередко время, в которое препарат не принимался, рассматривается как время приема препарата, что приводит к погрешности в оценке эффекта лечения. Отсутствие учета различий в не связанном с приемом препаратов риске заболевания раком у лиц, получавших лечение, и у тех, кто лечения не получал, может приводить к неверному толкованию результатов и выявлению ложной причинно-следственной связи между воздействием препарата и возникновением рака.

Темой доклада А.-S. Sejling из Университета Копенгагена (Дания) была гипогликемия и смертность больных СД. Было проанализировано влияние легкой и тяжелой гипогликемии на смертность в течение 12 лет в когорте из 265 больных с СД 1 типа. В течение периода наблюдения умерли 39 человек, что составило 15% пациентов; ни в одном случае не было отмечено прямой связи между гипогликемией и смертью. Смертность ассоциировалась с длительностью СД, возрастом пациента, принадлежностью к мужскому полу.

Другими основными темами конгресса EASD-2012 были сахарный диабет и острый коронарный синдром; старение и резистентность к инсулину; терапевтическое применение стволовых клеток при осложнениях сахарного диабета; нейроэндокринный контроль гомеостаза глюкозы и многие другие. 🌐

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОСОМАТИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ
И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ (РосОКР)
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО (РКО)
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ г. МОСКВЫ

X РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ (РосОКР) С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ»

21–22 марта 2013 года, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в юбилейной X Российской научно-практической конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) с международным участием «РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ», которая состоится 21–22 марта 2013 г. в Москве.

Основная тематика конференции:

- Достижения, нерешенные вопросы кардиореабилитации в России
- Лечение и реабилитация больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией других органов
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы
- Сочетанная реабилитация при кардиальной и сопутствующей соматической патологии
- Медикаментозная терапия в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике
- Реабилитация больных после хирургических вмешательств в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы
- Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на курортах и в санаториях, применение немедикаментозных методов
- Патофизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных
- Методы диагностики и контроля в реабилитации и профилактике

Правила оформления тезисов:

1. Тезисы принимаются Оргкомитетом до 10 февраля 2013 г.
2. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте шрифт Times New Roman 12 пт., через один интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилия и инициалы авторов, без указания научных степеней и титулов; с новой строки – учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературу. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: ERodzinskaya@gnicpm.ru (Родзинская Елена Михайловна), либо по почте в конверте обязательно на новом компакт диске в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. Следует указать также адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 10 февраля 2013 г.

Заявку на бронирование мест в гостинице направлять в адрес Оргкомитета, ведущему научному сотруднику Красницкому Владимиру Борисовичу
Тел.: (495) 627-03-03; (499) 553-66-38; e-mail: VKrasnitsky@gnicpm.ru

Заявки на выступления направлять по адресу Оргкомитета, зам. председателя конференции, д.м.н., профессору Бубновой Марине Геннадьевне:
факс: (495) 624-01-15; e-mail: MBubnova@gnicPM.ru, или д.м.н., профессору Аронову Давиду Мееровичу: DAronov@gnicPM.ru.

Организационный взнос в размере 300 рублей оплачивается при регистрации.

Информация о конференции размещена на сайте РосОКР www.rosokr.ru.

Адрес оргкомитета: 101990 Москва, Петроверигский пер., 10, ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития, Оргкомитет научной конференции.

Тел./факс: (495) 624-01-15, 623-59-17; e-mail: MBubnova@gnicPM.ru (проф. М.Г. Бубнова), DAronov@gnicPM.ru (проф. Аронов Д.М.), ERodzinskaya@gnicpm.ru (н.с. Родзинская Е.М.).

Адрес проведения конференции: Центральный Дом ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д. 16.
Проезд: ст. метро Кропоткинская, далее пешком (700 м) или троллейбус № 15 до остановки «Дом ученых».



Профессор Т.В. ОВСЯННИКОВА: «Сегодня в арсенале гинеколога-эндокринолога есть широкий спектр гормональных препаратов, позволяющих подобрать терапию для конкретного пациента»

Гормональные препараты широко используются в современной гинекологии. Сложно представить себе фармакологическую группу с более широким списком показаний: гормоны назначаются и молодым девушкам для предохранения от беременности, и женщинам репродуктивного возраста при подготовке к беременности, и пациенткам старшей возрастной группы для замедления пери- и постменопаузальных инволюционных процессов и уменьшения выраженности симптомов климактерия. О возможностях современной гормональной терапии с нашим корреспондентом беседует профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д. м. н. Тамара Викторовна ОВСЯННИКОВА.



– Какие заболевания женской репродуктивной системы, обусловленные эндокринными расстройствами, представляют собой наиболее актуальную проблему современной гинекологии?

– Чаще всего в гинекологической эндокринологии нам приходится сталкиваться с проблемами нарушения менструального цикла на фоне хронической ановуляции, при ожирении и других эндокринных заболеваниях. Эти нарушения проявляются в виде первичной и вторичной аменореи, олигоменореи, синдрома поликистозных яичников, гиперпластических процессов эндометрия, а также стертых и классических форм врожденной гиперплазии коры надпочечников.

– Прослеживается ли в последние годы динамика заболеваемости или изменение структуры этих нарушений?

– Гинекологические заболевания, обусловленные эндокринными нарушениями, как правило, бывают связаны с расстройствами в гипоталамо-гипофизарно-яичнико-

вой и надпочечниковой системах. В процентном и клиническом отношении частота гинекологических эндокринных заболеваний в последние годы практически не изменилась.

– А как изменились эстроген-гестагенные гормональные препараты, используемые для лечения заболеваний репродуктивной системы у женщин?

– Комбинированные эстроген-гестагенные препараты занимают в настоящее время лидирующее положение и применяются как для решения проблем гормональной контрацепции, так и в лечебных целях. Новые препараты, которые появляются на российском рынке, отличаются от своих предшественников в основном за счет разработки новых прогестагенных компонентов. Так, в эстрогенном компоненте, который представлен этинил-эстрадиолом, изменяется в основном доза. Прогестагенный же компонент, напротив, изменился в достаточной степени: от производных норстероидов



до производных спиронолактона (дроспиренон). Дроспиренон имеет высокую биодоступность, обладает антиандрогенным и антиминералокортикоидным эффектом, что позволяет применять эстроген-гестагенные препараты с этим прогестагеном не только для контрацепции, но и для лечения пациентов с предменструальным синдромом.

Препараты для проведения заместительной гормональной терапии, в состав которых входит дроспиренон, благотворно влияют на состояние здоровья женщин, страдающих климактерическими расстройствами, и особенно на водно-солевой обмен, что очень важно для женщин в постменопаузе. Примером комбинированного гормонального препарата на основе эстрадиола и дроспиренона является Анжелик.

– В каких случаях женщинам в постменопаузе показаны комбинированные гормональные препараты? Какие проблемы можно решить при помощи этих средств?

– Комбинированные эстроген-гестагенные препараты у пациенток в перименопаузе могут применяться для коррекции дефицита эстрогенов, лечения климактерического синдрома и улучшения качества жизни женщины. Показаниями для применения заместительной гормональной терапии являются климактерические расстройства, лечение тяжелых форм урогенитальных нарушений, не поддающихся терапии препаратами местного действия, и профилактика остеопороза в группах риска.

– Насколько эффективна гормональная терапия у пациенток других возрастных групп: девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста? Какие проблемы молодых пациенток можно решить при помощи гормональных препаратов?

– Молодые девушки, как правило, нуждаются в эффективной контрацепции с минимумом побочных

эффектов. Они опасаются прибавки веса и нередко нуждаются в препаратах с антиандрогенным действием. Специально для таких пациенток был создан, например, препарат с минимальным количеством эстрогенов и дроспиреноном, ставший препаратом выбора для подростков, еще не определившихся с наиболее подходящим методом контрацепции, Джес. Существенным отличием препарата Джес от других гормональных контрацептивов является длительность приема – она составляет 24 дня, в то время как перерыв на менструально-подобное кровотечение – всего 4 дня. Такая схема приема обеспечивает надежное подавление овуляции и избавляет пациентку от выраженного подъема уровня эстрогенов в период отмены препарата.

Совершенно иные задачи ставят перед гормональной терапией пациентки более зрелого возраста, планирующие ребенка. Так, сложности с зачатием в ряде случаев можно преодолеть, проводя гормональную стимуляцию овуляции. Непрямые и прямые стимуляторы овуляции (кломифен, рекомбинантный ФСГ) достаточно успешно применяются при центральных формах первичной и вторичной аменореи, синдроме поликистозных яичников и стертых формах гиперплазии коры надпочечников. Однако, если нарушение репродуктивной функции связано с отсутствием фолликулов в яичниках (гипергонадотропная или яичниковая форма аменореи), помочь может только программа вспомогательных репродуктивных технологий – экстракорпоральное оплодотворение с использованием донорских яйцеклеток.

Еще одной проблемой, нередко встречающейся у женщин репродуктивного возраста, является эндометриоз, многофакторное заболевание, клинически проявляющееся множеством симптомов. К сожалению, вылечить его только гормональными препаратами не представляется возможным,

необходимо комбинированное хирургическое и медикаментозное лечение. В ходе лапароскопического вмешательства проводится удаление очагов эндометриоза, эндометриом и рассечение спаек. Применение гормональных препаратов при эндометриозе эффективно как в плане наступления беременности, так и для обеспечения более длительного безрецидивного периода заболевания. Как правило, гормональные средства назначаются пациенткам, уже перенесшим лапароскопию, но в некоторых случаях используется схема с чередованием различных методов лечения – медикаментозного, оперативного и снова медикаментозного. Такой подход рекомендован только при распространенных обширных формах эндометриоза, когда не представляется возможным сразу провести оперативное лечение. В таких случаях пациентке на несколько месяцев назначается гормональная терапия, и только потом проводится оперативное лечение.

– Какие препараты могут применяться для лечения эндометриоза?

– В последние годы для медикаментозного лечения эндометриоза широко применяются агонисты гонадотропного рилизинг-гормона, в том числе препарат отечественного производства Бусерелин. Он применяется как для подготовки к операции пациенток, страдающих распространенными формами эндометриоза, так и для послеоперационного лечения больных с данным заболеванием. Бусерелин абсолютно идентичен присутствующим на рынке зарубежным аналогам. При высокой клинической эффективности препарат значительно дешевле своих зарубежных аналогов. Так как курс лечения эндометриоза длится от 3 до 6–8 месяцев, стоимостью препарата оказывается значимым фактором, который может повлиять на приверженность пациенток лечению. ❁

эндокринология



¹ ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России

² Ассоциация гинекологов-эндокринологов, Москва

Постменопауза: стать старше – не значит снизить качество своей жизни

Д. м. н. С.В. ЮРЕНЕВА¹, к. м. н. Л.М. ИЛЬИНА²

В связи с повышением продолжительности жизни сохранение ее качества у лиц старшего возраста приобретает все большее значение. Гинекологи и кардиологи рассматривают менопаузу как специфический фактор риска метаболических расстройств, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), остающихся главной причиной смерти женщин. Повышение мотивации женщин к ведению здорового образа жизни имеет ключевое значение. Своевременно назначенная и индивидуально подобранная заместительная гормональная терапия может явиться важным компонентом здорового старения.

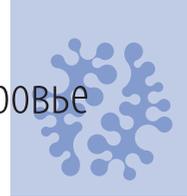
В определенном смысле между понятиями «старение» и «жизнь» можно поставить знак равенства. Однако старение часто связывают не только с увеличением возраста, но и с развитием хронических заболеваний. Процесс старения организма характеризуется прогрессивным снижением отдельных его функций, но не обязательно наличием заболеваний и ухудшением качества жизни. Недавно появился новый термин «год жизни с поправкой на ее качество» (quality-adjusted life-year, QALY), позволяющий охарактери-

зовать не только продолжительность жизни (life expectancy), но и качество остающихся лет жизни (quality of the remaining life-years), а также оценить с экономической точки зрения выгоду, которую может извлечь конкретное лицо из множества влияющих на здоровье, выживание и качество жизни факторов, включающих необходимое лечение [1].

Население в развитых странах мира стремительно набирает «лишний» вес. Такие понятия, как «избыточный вес» и «ожирение», имеют не только медицинское,

но и социальное значение. С одной стороны, из-за повышения распространенности ожирения, особенно среди лиц с низким доходом, появилась тенденция к нормальному восприятию собственного избыточного веса [2]. С другой стороны, ожирение представляет своего рода «социальное клеймо», так как его наличие рассматривается как недостаток культуры или силы воли и может быть воспринято окружающими неодобрительно. До сих пор недооценены риски избыточного веса/ожирения в отношении здоровья в целом и показателей смертности. Анализ результатов 57 проспективных исследований (общее количество участников – 894 576) показал, что при индексе массы тела (ИМТ)* > 25 кг/м² каждое увеличение этого показателя на 5 кг/м² коррелировало с повышением общей смертности на 30% [3]. Согласно данным этого аналитического обзора, как среди мужчин, так и среди женщин показатель смертности был самым низким при ИМТ, равном 22,5–25 кг/м².

* ИМТ определяется по формуле: вес (кг) / рост (м²).



В связи с увеличением продолжительности жизни женщины проживают почти всю ее вторую половину в постменопаузе, когда качество жизни и ощущение общего благополучия могут резко снижаться по многим причинам: появление вазомоторных симптомов, отрицательное отношение к повышению веса и изменению его распределения, развитие соматических заболеваний и резкое усиление признаков старения кожи.

До сих пор вопросам негативного влияния изменения уровня половых стероидов на кожу в переходный период уделяется мало внимания, хотя возрастные нарушения кожи и ее придатков являются, как правило, самыми ранними и отчетливыми признаками старения организма. Ухудшение внешнего вида, снижение настроения и чувства собственного достоинства снижают мотивацию и способность женщины противостоять общим возрастным изменениям, создавая порочный «замкнутый круг» [4]. Это тем более важно, что за последние годы получены четкие данные, свидетельствующие о выгоде устойчивых изменений образа жизни с целью снижения избыточного веса и риска связанных с ним хронических заболеваний. Краткосрочные диеты и физические занятия от случая к случаю оказываются безуспешными в долгосрочной перспективе. Продолжает обсуждаться роль заместительной гормональной терапии в составе так называемой антивозрастной терапии.

Недостаточное осознание риска менопаузальных метаболических расстройств

Безусловно, ключевое значение имеет профилактика «менопаузальной» прибавки веса, особенно у женщин, уже имеющих повышенный сердечно-сосудистый риск, так как бороться с произошедшими изменениями гораздо труднее. К сожалению, восприятие женщиной риска для собственного здоровья сложно и находится под влиянием многих факторов: наличие реальной, а не гипотетической (в долго-

временной перспективе) угрозы, серьезность возможных последствий, личный опыт и опыт подруг/ближайших родственников, особенности личности и эмоционального состояния, влияние социальных и культурных факторов. Чтобы изменить свое поведение, женщины с избыточным весом/ожирением в переходный период должны четко осознать реальную опасность развития на этом фоне сахарного диабета (СД) 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и, возможно, связанной с ними преждевременной смерти [5]. Информирование об этих рисках медицинских работников также необходимо. Известно, что многие женщины чаще посещают врачей-гинекологов в переходный период, но последние традиционно сосредоточивают свое внимание на молочных железах и других репродуктивных органах, а не на снижении риска ССЗ. L. Mosca и соавт. проанализировали информированность врачей различных специальностей по вопросам сохранения здоровья своих пациентов и получили следующие результаты: врачи не считали себя способными предотвратить развитие хронических заболеваний у своих пациентов; только 1 из 5 врачей знал, что ежегодная смертность женщин от ИБС выше, чем у мужчин [6]. При этом гинекологи были менее информированы по вопросам сердечно-сосудистых рисков у женщин по сравнению с врачами других специальностей.

«Менопаузальная» прибавка веса и риск приливов

Перименопауза – подходящее время для того, чтобы женщина обратилась к вопросам стиля жизни и, особенно, профилактики повышения веса и снижения рисков для здоровья, с ним связанных. Показано, что у менопаузальных женщин вазомоторные симптомы увеличиваются по частоте и интенсивности параллельно повышению ИМТ [7]. Существуют две противоположные гипотезы о влиянии ожирения на менопаузальные приливы. Согласно одной из них,

при наличии ожирения приливы снижаются благодаря дополнительному образованию эстрогенов в жировой ткани под влиянием ароматаз из андрогенных предшественников. Согласно другой гипотезе, у женщин с вазомоторными симптомами термонеутральная зона в механизмах терморегуляции «сужается», и даже незначительное повышение центральной температуры приводит к разворачиванию классической картины прилива [8]. Термоизоляционные свойства жира в три раза выше таковых мышечной ткани, что может снижать эффективность механизмов теплоотдачи у женщин с ожирением. Таким образом, ожирение не «защищает» женщину от появления приливов, как полагали ранее, а наоборот, как это показано в проспективном исследовании SWAN (Study of Women Across the Nation – Исследование женщин разных стран), является одним из факторов риска вазомоторных симптомов [9].

Причины и последствия менопаузальной прибавки веса

Метаболический синдром (МС) является комплексным нарушением, включающим абдоминальное ожирение, артериальную гипертонию, атерогенную дислипидемию и инсулинорезистентность (ИР), то есть факторы, заметно повышающие риск ССЗ и СД 2 типа. Главные особенности МС у многих женщин в постменопаузе – одновременное возникновение ИР и ожирения (особенно висцерального) [10], что оказывает крайне негативное воздействие на «метаболическое здоровье» в целом, связанное с усилением окислительного стресса, провоспалительных и протромботических процессов, а также нарушением баланса гормоноподобных пептидов – адипоцитокитов. Важно, что начинающиеся в переходный период метаболические нарушения развиваются постепенно, не всегда полностью отвечают критериям МС и могут носить субклинический характер (висцеральное ожирение без значительного повышения

эндокринология



При выборе препарата для ЗГТ предпочтение следует отдать прогестагену дроспиренону с уникальным сочетанием антиандрогенных и антиминералокортикоидных эффектов, поскольку комбинация «1 мг 17-бета-эстрадиола + 2 мг дроспиренона» оказывает профилактическое воздействие в отношении взаимосвязанных неблагоприятных изменений композиционного состава тела/развития висцерального ожирения и углеводно-инсулинового обмена.

ИМТ, предгипертензия или повышение АД только в ночное время, которое можно уловить только при проведении суточного мониторирования АД, и др.). Даже о наличии СД 2 типа не знает примерно половина женщин, поэтому заболевание нередко диагностируется у них впервые после первого острого инфаркта миокарда.

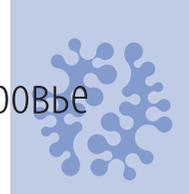
Какие критерии лучше использовать у женщин в переходный период для определения развивающегося ожирения? Пропагандируемое ранее соотношение «объем талии (ОТ) / объем бедер (ОБ)» не оправдало себя, ведь одинаковый показатель ($ОТ/ОБ = 0,8$) может наблюдаться при $ОТ = 80\text{ см} / ОБ = 100\text{ см}$ и $ОТ = 100\text{ см} / ОБ = 125\text{ см}$. Как известно, ожирение диагностируется при $ИМТ > 30\text{ кг/м}^2$. Подсчитано, что между 20 и 85 годами рост уменьшается на 8 см у женщин и на 5 см у мужчин, поэтому ИМТ естественным образом повышается с возрастом и во многом зависит от состава тела, который также резко меняется. В связи с этим наиболее значимым показателем ожирения и наличия МС у женщин является $ОТ > 80\text{ см}$ [11]. Женщина должна знать, что вес может остаться прежним, но одежда перестает подходить по размеру

из-за изменения пропорций тела. Важность показателя ОТ для женщин еще раз была подтверждена в вышеупомянутом исследовании SWAN. В течение длительного периода наблюдения за женщинами в возрасте 42–52 года ($n = 3297$) оценивались характеристики естественного перехода от прек постменопаузе, в том числе возможная взаимосвязь между изменением уровней половых гормонов и факторами риска ССЗ. Авторы SWAN прицельно изучали корреляцию клинических метаболических изменений со сдвигами уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), тестостерона, эстрадиола и других гормонов в исследуемой популяции женщин. В ходе исследования SWAN за 9-летний период наблюдения ожирение развилось у 21,8%, а тяжелое ожирение – у 12,3% женщин, при этом наиболее значимая его корреляция отмечалась с повышением индекса свободных андрогенов и низким уровнем ГСПС [12]. Распространенность МС также резко возрастала в постменопаузе, составляя 32,7% с учетом исходных нарушений, и была четко взаимосвязана, как, впрочем, и частота СД 2 типа, с вышеуказанными гормональными сдвигами, а именно, с более высоким показателем свободных андрогенов и низким уровнем ГСПС [13, 14]. Интересно, что последний анализ результатов SWAN в группе 1528 женщин (средний возраст 46 лет) показал, что ОТ на конкретный момент времени служил четким предиктором будущих изменений уровня ГСПС и тестостерона [15]. При последующем визите с каждым дополнительным стандартным отклонением (СО) этого показателя уровень ГСПС был ниже на 0,04–0,15 СО, а тестостерона – выше на 0,08–0,13 СО. Соотношение между уровнем эстрадиола и величиной ОТ (выраженностью центрального ожирения) в переходный период оказалось более сложным вследствие значительной вариабельности уровней эстрадиола (Е2) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [16]. Авторы выявили четы-

ре различных паттерна изменений уровня Е2 (медленное снижение (26,9%), пологая кривая (28,6%), повышение/медленное снижение (13,1%) и повышение/резкое снижение (31,5%)) и три различные характеристики концентрации ФСГ (низкая (10,6%), средняя (48,7%) и высокая (41,7%)). Для женщин с ожирением оказались более характерными пологая кривая уровня Е2 и низкие значения ФСГ.

Таким образом, авторы исследования SWAN определили следующую временную последовательность метаболических и гормональных сдвигов у женщин в переходный период: изменения уровня половых стероидов следуют за увеличением веса, а не наоборот. В проспективных исследованиях только начинают анализироваться потенциальные корреляции между хронологическим и овариальным «старением» и многое остается неясным. Учитывая сложные взаимоотношения между концентрацией ГСПС, уровнем свободных андрогенов и развитием ИР, невозможно с достоверностью сказать, является ли повышение содержания свободного тестостерона причиной или только одним из звеньев в цепи этих взаимосвязанных нарушений, но наличие такой корреляции было убедительно продемонстрировано в этом крупном испытании.

Известно, что повышение уровня андрогенов само по себе усиливает ИР и способствует увеличению веса [17]. Тем не менее ожирение (даже подкожное) усиливает продукцию андрогенов путем усиления активности 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы типа 5 в жировой ткани [18]. Как андрогены, так и ИР снижают уровень ГСПС. Адипонектин – противовоспалительный белок, секретируемый адипоцитами, – играет важную защитную роль в отношении ИР и атеросклероза, повышает восприимчивость тканей к инсулину и участвует в реакциях окисления липидов. В недавнем исследовании [19] авторы выявили U-образный профиль концентрации этого важного белка: более низкие значения



в раннюю и позднюю стадии переходного периода, а затем в постменопаузе некоторое повышение, при этом уровни адипонектина отрицательно коррелировали с уровнем свободных андрогенов и положительно – с концентрацией ГСПС.

Центральный (висцеральный) жир секретирует множество веществ (адипоцитокинов) с разнообразными биологическими функциями: цитокины и паракринные трансмиттеры, включая лептин, являющийся одним из вызывающих ИР и гипертриглицеридемию факторов, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), трансформирующий фактор роста бета (ТФР-бета), интерлейкин (ИЛ) -1 и ИЛ-6, резистин, получивший свое название из-за способности вызывать резистентность тканей к действию инсулина, висфатин, активатор ингибитора плазминогена, ангиотензиноген – предшественник ангиотензина II – и неэстерифицированные жирные кислоты, что связано с неблагоприятным изменением профиля провоспалительных веществ [20, 21], повышает риск ИР, дислипидемии и артериальной гипертензии, влечет за собой изменение гормонального фона и повышение риска ССЗ у женщин в постменопаузе [22]. Кроме того, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у женщин в постменопаузе играет ключевую роль в развитии большинства негативных метаболических, сосудистых эффектов и в повреждении органов-мишеней [23].

Таким образом, становится понятной совокупность выявленных в ходе SWAN нарушений: повышение уровня андрогенов, низкая концентрация ГСПС, ИР и увеличение веса/перераспределение жира. И хотя временная последовательность развития гормональных сдвигов и метаболических расстройств остается до конца не ясной, женщинам в переходный период нужно четко понимать, что профилактика абдоминального ожирения крайне важна для предупреждения ССЗ и СД 2 типа.

Ключевой вывод, который можно сделать по результатам SWAN, – потеря веса, связанная с уменьшением висцерального жира, может существенно снизить риск ССЗ и должна быть отнесена к приоритетам здравоохранения.

Старение кожи и взаимосвязь с метаболическими нарушениями

Безусловно, наряду с повышением веса старение кожи оказывает резко негативное влияние на качество жизни женщин в переходный период. Кожа – важный орган-мишень для многих гормонов, включая половые стероиды, поскольку их рецепторы представлены практически во всех ее структурах [24]. Половые гормоны оказывают существенное влияние на композиционный состав, толщину, эластичность кожи, гидроскопические свойства, кровоток, барьерную функцию, рост волос и др., поэтому их адекватные уровни необходимы для поддержания ее структурной целостности и функциональных возможностей. Многие женщины начинают отмечать сухость, снижение упругости, эластичности и вялости кожи, плохое заживление ран уже через несколько месяцев после наступления менопаузы [25].

Ожирение напрямую или косвенно через связанные с ним другие метаболические расстройства вносит свой вклад в появление нарушений кожи и ее придатков. Например, для лиц с избыточным весом характерна повышенная трансэпидермальная потеря жидкости и сухость кожи [26], уменьшение капиллярной реактивности кожи [27], появление легкой эритемы [28] и более выраженный гипергидроз из-за наличия множественных кожных складок [29].

Целью недавнего европейского когортного исследования [30] явилась субъективная оценка женщинами изменения роста волос в области волосистой части головы, лица и тела в постменопаузе. Это первое крупное эпидемиологическое исследование за последние более чем 20 лет, в котором рассматри-

вался рост волос в трех различных областях тела в зависимости от менопаузального статуса. Всего 41% женщин отметили снижение роста волос в различных областях тела, из них 26% – в области «скальпа», 9% – в лобной и височной областях («по мужскому типу»). Появление роста волос на лице отметили 39% участниц, из них 32% – в области подбородка, а 22% – над верхней губой. В этом исследовании [30] было выявлено два различных типа нарушения роста волос: 1) женщины с общей потерей волос имели значимо более низкие показатели роста волос на теле ($p < 0,001$) и 2) у женщин с потерей волос в лобной и височной областях отмечалось повышение роста волос на лице ($p < 0,05$), при этом усиленная потеря волос в области лба коррелировала с появлением «усиков» ($p < 0,05$), а в области висков – с увеличением роста волос на подбородке ($p < 0,05$). Поскольку частота субъективно отмечаемого роста волос на лице не зависела от возраста женщин и, как правило, выявлялась в ранней постменопаузе, авторы предложили незамедлительно начинать лечение антиандрогенами, такими как спиронолактон, или ингибиторами ароматаз.

Как уже отмечалось, висцеральная жировая ткань продуцирует андрогены, а снижение при этом уровня ГСПС дополнительно повышает содержание свободных андрогенов и связанные с этим патологические изменения кожи и ее придатков: акне, гирсутизм, андрогенная алопеция вне зависимости от возраста женщины [31–34].

Поддержание здорового образа жизни

Основная цель антивозрастной медицины – замедление процессов старения, увеличение продолжительности активной, деятельной и «качественной» жизни.

В 2011 г. Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) обновила свои рекомендации по вопросам профилактики ССЗ у женщин [35]. В этих рекомендациях введена новая катего-



рия «идеальное сердечно-сосудистое здоровье», включающая отсутствие факторов риска, ИМТ < 25 кг/м², регулярную умеренную/интенсивную физическую активность и здоровую диету. Интересно, что в нашумевшем исследовании WHI (Women Health Initiative – Инициатива по здоровью женщин) только 4% женщин соответствовали этой «идеальной» категории, а 13% участниц, хотя и не имели никаких факторов риска, но при этом не следовали здоровому образу жизни [36]. В пользу важности здорового образа жизни свидетельствуют следующие цифры: число серьезных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, смерть от ИБС) в течение 10 лет наблюдения составило 2,2% у пациенток с исходно повышенным сердечно-сосудистым риском, но придерживавшихся здорового образа жизни, и 2,6% – у тех, кто изначально имел оптимальный профиль рисков, но не следовал «здоровым» привычкам [36]. Таким образом, этот показатель оказался практически равным в этих двух подгруппах. Во многих испытаниях, включая вышеупомянутое исследование SWAN, подтверждена важность адекватной физической активности для профилактики прибавки веса у женщин в переходный период [37, 38] за счет снижения главного фактора риска – ИР [13, 14] – и сохранения чувствительности к инсулину в скелетных мышцах. Полагают, что поддержание на должном уровне физической активности является более важным, чем гипокалорийная диета, в качестве долговременной стратегии по оптимизации веса у женщин в переходный период. Крайне важно ставить перед женщинами выполнимые задачи – наиболее успешные поведенческие стратегии по изменению образа жизни включают предотвращение дальнейшего увеличения веса или всего 5%-ную его потерю [39]. В проспективном (средний период наблюдения 8 лет), когортном исследовании в рамках стандартной скрининговой программы по изу-

чению здоровья населения Тайваня (общее количество участников составило 416 175 человек, из них 199 265 мужчин и 216 910 женщин) [40] авторы показали, что физические занятия в течение меньшего количества времени, чем обычно рекомендуемые 150 минут в неделю, могут оказаться полезными. Регулярные физические занятия умеренной интенсивности в течение 15 минут в день, или 90 минут в неделю, оказали благоприятное влияние даже у лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском (снижение общей смертности на 14%, а предполагаемое увеличение продолжительности жизни – на 3 года). Даже «скромная» потеря веса на 5,6 кг за 3 года посредством изменения образа жизни снижает риск развития СД 2 типа на 58% у женщин с избыточным весом и нарушенной толерантностью к глюкозе, несмотря на сохранение лишнего веса [41]. Крайне важно сбалансированное питание, так как ежедневное высокое потребление овощей и фруктов является не только источником необходимых питательных веществ и клетчатки, но и снижает риск важнейших хронических заболеваний [42]. Общеизвестно влияние различных пищевых факторов на функцию кожи, однако меньше данных о влиянии диеты на стареющую кожу. По данным исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey – Национальный опрос по изучению здоровья и питания), более высокое потребление витамина С и линолевой кислоты и более низкое потребление жиров и углеводов четко коррелировало с меньшими проявлениями старения кожи (морщины, сенильная сухость и атрофия) у женщин (количество участниц – 4025) в возрасте от 40 до 74 лет [43]. Таким образом, рекомендации по здоровому питанию могут оказаться более эффективными, если сообщить женщинам о дополнительных выгодах в отношении профилактики старения кожи наряду с другими преимуществами для здоровья в целом.

Роль ЗГТ в профилактике метаболических расстройств

Как уже отмечалось, предрасположенные к ожирению женщины чаще испытывают приливы, а значит, с большей вероятностью будут нуждаться в заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Количество доступных работ в этой популяции женщин недостаточно, что требует проведения дальнейших исследований. В любом случае при обсуждении вмешательства, которые следует использовать у женщин в период менопаузы, подверженных риску увеличения веса, развития ИР и других метаболических расстройств, должно рассматриваться благоприятное воздействие эстрогенов на эти процессы [44–46].

В кокрановском обзоре применения комбинированной ЗГТ у женщин в менопаузе не было найдено доказательств ее благоприятного влияния на вес и перераспределение жировой ткани [47]. Авторы признали, что результаты представленных работ не давали возможности составить четкое мнение о влиянии ЗГТ на соотношение ОТ/ОБ и накопление жира, поскольку отсутствовали данные о фармакокинетических, клинических, метаболических эффектах и отрицательных воздействиях отдельных типов гормонов. Необходимо продолжить изучение вопроса воздействия терапии эстрогенами и отдельными прогестагенами на висцеральное ожирение и другие маркеры, изменение которых предшествует нарушению толерантности к глюкозе и увеличению риска ССЗ в перименопаузе и ранней постменопаузе.

Выбор прогестагена в составе ЗГТ

Помимо возраста женщины и продолжительности постменопаузы, большое значение имеет правильный выбор препарата с учетом дозы, фармакологических свойств гормональных компонентов и пути их введения. Женщинам с интактной маткой назначается комбинированная (эстроген-прогестагенная) ЗГТ в циклическом или непрерывном режиме в за-

АНЖЕЛИК® – низкодозированная згт с дроспиреноном.
1 мг эстрадиола + 2 мг дроспиренона

Пусть легкими будут годы!

-  КУПИРОВАНИЕ
МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ
СИМПТОМОВ¹
-  СНИЖЕНИЕ ВЕСА²
-  БЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ
НА АРТЕРИАЛЬНОЕ
ДАВЛЕНИЕ³
-  СНИЖЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА
МИМИЧЕСКИХ
И СТАТИЧЕСКИХ МОРЩИН⁴



АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах в постменопаузе. Профилактика постменопаузального остеопороза.

Противопоказания: Беременность и лактация; кровотечение из влагалища неясного происхождения; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоземболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоземболии в настоящее время или в анамнезе; тромбоземболия легочной артерии; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применение с осторожностью: Артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина–Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при ХСН, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, порфирия, гемангиомы печени, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии, прием ЛС, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным эффектам относятся: прорывные маточные кровотечения и мажущие кровянистые выделения (обычно прекращаются в ходе терапии), выделения из половых путей; болезненность, напряжение и/или увеличение молочных желез; депрессия, эмоциональная лабильность, раздражительность, головная боль, боль в животе.

Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке, покрытой оболочкой. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки на следующий день начинают новую упаковку (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, заливая небольшим количеством жидкости. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Производитель: Байер Шеринг Фарма АГ, D-13342 Берлин, Германия

Регистрационный номер: П N016029/01. Актуальная версия инструкции от 30.11.2009.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

¹ Инструкция № П№016029/01 от 30.11.2009 г.

² Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17 β-Tanko LB, Cristiansen C. Effects of 17-estradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. J Internal Med 2005;258:544-553.

³ Archer D.J.Reprod. Med.2007;52(Suppl.2):159-64, Preston Ret al AmJ Hypertens. 2005; 18:797-804.

⁴ Ю.В. Моргулис и соавт. Русский Медицинский журнал. 2008; 19: 1257–1261.



висимости от фазы климактерия. Своевременное назначение такой терапии до момента развития серьезных кардиометаболических расстройств, включающей правильно подобранный прогестаген, не противодействующий благоприятному влиянию эстрогена, а – лучше – обладающий дополнительным терапевтическим воздействием, может снизить жировую массу или повлиять на ее перераспределение, дислипидемию и чувствительность к инсулину [48, 49].

Хотя все прогестагены являются агонистами рецепторов к прогестерону, они значимо отличаются по степени сродства к другим стероидным рецепторам, а значит, по своим сосудистым и метаболическим эффектам. В ходе исследования WHI использовалась комбинация конъюгированных эквинных эстрогенов с медроксипрогестерона ацетатом, обладающим остаточными андрогенными и глюкокортикоидными свойствами, а следовательно, способным нивелировать благоприятные сосудистые и метаболические эффекты эстрогенов. При выборе препарата для ЗГТ предпочтение следует отдать прогестагену дроспиренону с уникальным сочетанием антиандрогенных и антиминералокортикоидных эффектов, поскольку комбинация «1 мг 17-бета-эстрадиола + 2 мг дроспиренона» оказывает профилактическое воздействие в отношении взаимосвязанных неблагоприятных изменений композиционного состава тела/развития висцерального ожирения и углеводно-инсулинового обмена. В последнее время широко обсуждается потенциальная роль РААС и прогестерона/прогестагенов с антиминералокортикоидными свойствами в контроле веса и профилактике развития висцерального ожирения, так как доказана ключевая роль минералокортикоидных рецепторов в дифференцировке жировой ткани [50]. В клинических условиях подавление активности РААС с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов альдостерона связано

с восстановлением чувствительности к инсулину и снижением частоты СД 2 типа на 20–30% [51]. Весомым доказательством благоприятного влияния комбинации «1 мг 17-бета-эстрадиола + 2 мг дроспиренона» на метаболические расстройства, предшествующие развитию ССЗ, являются впечатляющие результаты исследования EURAS-HRT (European Active Surveillance Study of Women taking HRT – Европейское исследование выживаемости женщин, принимающих ЗГТ, с активным наблюдением) – контролируемого, проспективного, неинтервенционного исследования с активным наблюдением, проведенного в 7 европейских странах [52]. В исследовании приняли участие 30 597 женщин (более 101 715 женщин-лет наблюдения), набор которых проводился в 1052 европейских клинических центрах. На фоне комбинации «1 мг 17-бета-эстрадиола + 2 мг дроспиренона» откорректированный в зависимости от множества факторов, которые могли повлиять на результаты, относительный риск артериальной тромбоэмболии ($n = 265$) составил 0,4 (95% ДИ 0,1–1,1), острого инфаркта миокарда ($n = 125$) – 0,5 (95% ДИ 0,2–1,2), ишемического инсульта ($n = 140$) – 0,5 (95% ДИ 0,2–1,0); $p < 0,05$ по сравнению с другими препаратами для непрерывного комбинированного режима ЗГТ. Доля женщин, не получавших гипотензивную терапию, была значимо выше на фоне этого препарата по сравнению с другими комбинированными препаратами для непрерывного режима ЗГТ, что подтвердило ранее полученные результаты многих рандомизированных клинических исследований [53, 54].

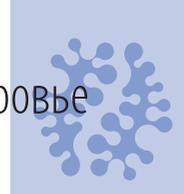
Благодаря антиандрогенному влиянию дроспиренона, комбинация «1 мг 17-бета-эстрадиола + 2 мг дроспиренона» улучшает большинство качественных характеристик кожи (снижение сухости, повышение гидратации, нормализация салоотделения по данным себуметрии, снижение числа мелких мимических и статических морщин и улучшение внешнего вида

кожи в целом) и при этом обладает определенными преимуществами в отношении себореи, акне, гирсутизма, андрогенной алопеции, связанных с часто развивающейся в постменопаузе относительной гиперандрогенией [55, 56].

Заключение

Не вызывает сомнения то, что своевременное влияние на процессы, лежащие в основе старения организма, является более продуктивным подходом, чем борьба с уже свершившимися необратимыми возрастными изменениями и развившимися хроническими заболеваниями. Ключевой фактор – профилактика и раннее выявление факторов риска, а также при необходимости активная и своевременная медикаментозная терапия. Крайне важно повышать мотивацию женщин к ведению здорового образа жизни в первой ее половине, чтобы «не встретиться» с основными хроническими болезнями старения во второй или хотя бы отложить их развитие на более поздний период.

Переходный период – идеальное время для обсуждения с женщиной профиля рисков, вопросов предотвращения увеличения веса и разработки долгосрочной профилактической программы по сохранению здоровья и качества жизни. ЗГТ благотворно отражается на внешнем облике и психоэмоциональном состоянии женщины, обеспечивая стойкий эстетический эффект (сохранение нормального веса/женских пропорций тела и улучшение состояния кожи). Своевременно назначенная и индивидуально подобранная ЗГТ может явиться важным компонентом здорового старения и полностью укладывается в концепцию QALY, так как улучшает качество жизни и повышает ее продолжительность, снижая общую смертность, согласно данным доказательной медицины [57, 58]. С экономической точки зрения ЗГТ можно рассматривать в качестве рентабельной стратегии улучшения качества жизни и здоровья женщин в ранней постменопаузе. ☼



Яичниковый и маточный менструальный цикл: функциональные нарушения и методы негормональной коррекции

Д. м. н., проф. И.В. КУЗНЕЦОВА

Женская репродуктивная система на протяжении длительного периода ее жизни от менархе до менопаузы характеризуется высокой активностью яичников, формирующей под влиянием центральной нервной системы регулярный менструальный цикл. Процессы фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках инициируются во время внутриутробного развития, долгое время происходят на гонадотропин-независимых стадиях, приобретая чувствительность к гонадотропной стимуляции только в периоде полового созревания. В пубертате, после реактивации гипоталамо-гипофизарно-овариальной оси, фолликулы начинают расти, по мере становления ритмической секреции гонадотропинов достигая все больших размеров. Стероидогенная активность фолликулов увеличивается прямо пропорционально их величине, и фолликул диаметром 16 мм обеспечивает продукцию эстрогенов, достаточную для полноценной пролиферации эндометрия. Но в начале пубертата количество эстрадиола оказыва-

Функциональные расстройства менструального цикла имеют разное происхождение и реализуются в виде гипоталамо-гипофизарной дисфункции, овариальной дисфункции (ановуляция и гиполутеинизм), эндометриальной дисфункции (недостаточность пролиферативной и/или секреторной фазы). Лечение пациенток с нарушениями менструального цикла представляется длительным многоцелевым процессом, модифицирующимся в зависимости от причины нарушений, возраста больной и конкретных задач, которые пациентка ставит перед клиницистом.

ется недостаточным для индукции пика лютеинизирующего гормона (ЛГ), следовательно, овуляции не происходит, а доминирующий фолликул подвергается атрезии. По мере созревания гипоталамической регуляции и окончательного исчезновения ингибирующих нейрональных влияний на секрецию гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-гормон) устанавливается позитивная обратная связь и инициируется овуляция. Установление овуляторного цикла еще не означает его полноценности, и на несколько лет лютеиновая фаза характеризуется недостаточностью функции желтого тела, обусловленной незрелостью гипо-

таламо-гипофизарно-яичниковой оси. Стероидогенная активность желтого тела растет постепенно, отражая становление зрелого типа секреции гонадотропинов с выравниванием по амплитуде и частоте ночного и дневного пульсового ритма. Полное созревание системы «гипоталамус – гипофиз – яичники» означает развитие и овуляцию доминантного фолликула, обеспечивающего полноценную лютеиновую фазу в каждом цикле. Именно такое зрелое функционирование яичников характеризует большую часть репродуктивного периода и обеспечивает возможность зачатия и вынашивания беременности. Внешним показа-



телем нормальной функции яичников служит нормальный менструальный цикл.

Угасание функции яичников развивается вследствие снижения фолликулярного резерва, нарушения фолликулогенеза, усиления апоптоза и атрезии фолликулов. Возрастное снижение количества фолликулов носит биэкспоненциальный характер и ускоряется более чем в 2 раза, когда их количество падает ниже 25 000, в среднем в 37,5 лет. От начала снижения фолликулярного пула до менопаузы проходит в среднем 13 лет [1], и за это время постепенно снижается секреция женских половых гормонов, повышается уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и, несколько позже, ЛГ. На фоне гормональных изменений нарушается менструальный цикл, что считается нормой у женщины в возрасте старше 45 лет и обозначается термином «перименопауза». Менопауза определяется как последняя спонтанная менструация и устанавливается ретроспективно, если у женщины в возрасте старше 40 лет менструации отсутствовали в течение 12 месяцев [2].

Физиологическая норма функционирования репродуктивной системы укладывается в рамки определенных параметров менструального цикла с допустимыми возрастными отклонениями.

Четкий менструальный ритм в репродуктивном периоде есть отражение женского здоровья, показатель возможности зачатия и рождения ребенка, то есть тех характеристик, которые необходимы и комфортного психологического статуса. Нарушения менструального ритма пугают неизвестностью причин и последствий и поэтому служат частым поводом для обращения к врачу. Для врача аномалии менструальной функции являются симптомом огромного количества различных заболеваний, в первую очередь органического происхождения. Но даже в отсутствие органического субстрата нарушений менструальная дисфункция несет в себе угрозу ближайших и отдаленных осложнений, которые, вне всяких сомнений, должны быть предотвращены до первых признаков их формирования.

Функциональные расстройства менструального цикла имеют разное происхождение и реализуются в виде гипоталамо-гипофизарной дисфункции, овариальной дисфункции (ановуляция и гиполютеинизм), эндометриальной дисфункции (недостаточность пролиферативной и/или секреторной фазы).

Ановуляция обычно проявляется в нарушении длительности менструального цикла [3], от полименореи и менометроррагии до аменореи. Гиполютеинизм может не иметь клинических проявлений в виде нарушений менструального цикла, в случаях клинической манифестации он сопровождается меноррагиями и/или метроррагиями при сохраненном ритме менструаций. Меноррагии могут также появляться в условиях нормальной секреции прогестерона желтым телом, возникая в результате нарушения обмена простагландинов в эндометрии. Аналогичное происхождение имеет идиопатическая дисменорея. В репродуктивном периоде расстройства менструальной функции, сопровождающиеся ановуля-

Критерии физиологической нормы функционирования женской репродуктивной системы

✓ Начало менструальной функции в возрастных границах от 9 до 16 лет

При этом кровяные выделения из половых путей у девочки до развития вторичных половых признаков не могут считаться нормальной менструацией вне зависимости от возраста. Отсутствие менструаций при неразвитых вторичных половых признаках в возрасте 14 лет может рассматриваться как первичная аменорея, поскольку менархе до 16 лет при такой задержке полового развития гарантированно не наступит.

✓ Длительность менструального цикла от первого дня менструации до первого дня следующей менструации – в пределах от 21 до 42 дней

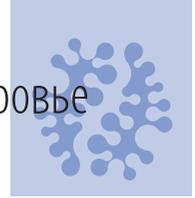
Вариабельная длительность менструального цикла, выходящая за указанные рамки, в норме может наблюдаться в течение первых 2 лет после менархе и в перименопаузе у женщины старше 45 лет. Сокращение менструального цикла менее 21 дня обозначается термином «полименорея», удлинение более 42 дней – «олигоменорея», отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более – «аменорея».

✓ Количество дней менструального кровотечения от 3 до 7 и количество теряемой крови до 80 мл

Под менструальным кровотечением подразумеваются кровяные выделения, для контроля которых в течение суток недостаточно одного стандартного гигиенического средства. Кровяные выделения меньшей интенсивности обозначаются как кровомазанье и не учитываются при подсчете длительности менструации. Уменьшение продолжительности менструального кровотечения называется «гипоменорея»; увеличение – «меноррагия». К меноррагиям относят также менструальные кровотечения, сопровождающиеся повышенной потерей крови, которая оценивается по субъективному ощущению усиления менструальных выделений или по объективному критерию снижения уровня гемоглобина после менструации (можно также ориентироваться на количество гигиенических средств, используемых женщиной).

✓ Отсутствие кровотечений и кровомазанья, помимо циклических менструаций

Ациклические кровотечения или кровомазанье обозначаются как «метроррагии». Предменструальное



цией или гиполутеинизмом, несут в себе угрозу бесплодия и невынашивания беременности. Такие же последствия возникают при изолированной эндометриальной дисфункции, обычно возникающей вторично, после перенесенного воспалительного заболевания эндометрия, и сопровождающейся десинхронизацией его созревания по сравнению с ростом фолликула, либо недостаточной секреторной трансформацией эндометрия на фоне адекватной продукции прогестерона. Ановуляция имеет и отсроченные неблагоприятные влияния: длительно существующая неприкрытая эстрогенная стимуляция эндометрия предрасполагает к развитию гиперпластических и неопластических процессов в гормонозависимых тканях. Гипоталамическая дисфункция вносит свой вклад в клиническую симптоматику нарушений менструального цикла, проявляясь в виде вазомоторных и психовегетативных расстройств. Классический пример вазомоторных нарушений – приливы жара – обычно ассоциированы со стойким снижением секреции эстрадиола ниже

уровня ранней фолликулярной фазы нормального менструального цикла (< 80 пг/мл). Приливы жара начинаются с верхней половины туловища и распространяются на шею и лицо, могут сопровождаться потливостью, сердцебиением, продолжаются от нескольких секунд до нескольких минут, имеют тенденцию учащаться по ночам, приводя к нарушениям сна. Механизм приливов не изучен, они считаются результатом нестабильности вегетативной нервной системы на фоне снижения эстрогенов. Полагают, что у женщин с тяжелыми приливами термонейтральная зона является слишком «узкой», в связи с чем даже незначительное повышение температуры или изменение активности нейротрансмиттерных систем, воспринимаемое как такое, приводит к разворачиванию «классической» картины прилива. Вазомоторные симптомы не являются следствием эстрогенного дефицита в строгом смысле этого слова, они представляют собой своеобразную «абстиненцию» эстрогенчувствительных нейрональных систем, которые про-

должительное время находились в условиях высокого содержания половых гормонов. При первичной эстрогенной недостаточности приливы жара не возникают, но могут появиться после отмены длительного курса заместительной гормональной терапии. Приливы жара возникают у 26–85% женщин после спонтанной менопаузы, у 80% сохраняются более года [4, 5], а 25% женщин страдают приливами 5 лет и более.

К другим вазомоторным симптомам, обычно сопровождающим снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников, относят повышенную потливость, головокружение, головную боль, гипотонию или гипертонию, ознобы, сердцебиение, боль в области сердца, нарушение сна, снижение слуха или шум в ушах, чувство онемения различных участков тела, нехватку воздуха в закрытых помещениях.

У молодых пациенток гипоталамическая дисфункция с вовлечением отделов вегетативной регуляции нервной системы выражается в виде цереброастенического синдрома, в том числе на фоне вегетососудистой дистонии, цефал-

и постменструальное кровомазанье считается патологическим, если общее количество дней менструации превышает неделю. Ациклические кровяные выделения могут возникать в любой день менструального цикла при сохраненном ритме менструации, но могут также представлять форму нарушений при отсутствии нормального менструального ритма (например, метроррагия – длительное необильное кровотечение / кровомазанье после задержки менструации на 3 месяца). При наличии обильных ациклических кровотечений используется термин «менометроррагия» (приведенный выше пример с обильным кровотечением, превышающим обычные менструальные выделения, характерные для женщины). Под менометроррагией понимают также сочетание меноррагий и метроррагий.

✓ Отсутствие жалоб, связанных с менструациями

Здоровая женщина не должна ощущать ни приближения менструации, ни каких-либо болезненных или других неприятных симптомов во время менструального кровотечения. Незначительный дискомфорт, впрочем,

допустим, но если предменструальные/менструальные симптомы нарушают качество жизни женщины или ее окружения и вынуждают менять привычный образ жизни, то необходимо рассматривать их как патологию, выявлять их причины (не всегда функциональные!) и прибегать к лечению. В отсутствие органического или экстрагенитального субстрата нарушений жалобы, ассоциированные с лютеиновой фазой менструального цикла, классифицируются как «предменструальный синдром», а боль во время менструации изолированно или в совокупности с вегетативными расстройствами – «дисменорея».

✓ Окончание менструальной функции не ранее 40–45 лет

Средний возраст менопаузы – 50–53 года. Прекращение менструаций в возрасте до 40 лет обозначается как «преждевременная менопауза», а в промежутке от 40 до 45 лет – «ранняя менопауза». В течение перименопаузы менструальный цикл может терять свою регулярность и представлять собою эпизоды олигоменореи, аменореи, чередующиеся с метроррагиями.



гического синдрома, синдрома астеновегетативных дисфункций, пароксизмальных (синкопальных) состояний [6]. В клинической симптоматике присутствуют метеозависимость самочувствия, головные боли, несистемные головокружения, зябкость конечностей, непереносимость духоты, сердцебиение, расстройство сна. Происхождение симптомов эмоционального и мотивационно-поведенческого характера при нарушениях менструального цикла до конца не ясно. Отчасти они обусловлены дисбалансом катехолаэстрогенов, метаболитов прогестерона и других фракций половых гормонов в головном мозге, но более вероятно их независимое формирование, параллельно с нарушениями регуляции менструальной функции, ввиду общей причины (стрессовый фактор). К психоэмоциональным симптомам относятся раздражительность, агрессивность, сонливость, слабость, повышенная утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, плаксивость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо. В некоторых случаях на фоне депрессии формируются нарушения пищевого поведения эмоционального характера, однако повышение аппетита может иметь и дисгормональную причину [7]. Когнитивные расстройства включают нарушения концентрации внимания, переключаемости, умственную истощаемость. Субъективно это часто воспринимается пациентками как нарушение памяти. Зависимость психоэмоциональных жалоб от вазомоторных симптомов прослеживается далеко не всегда. С позиций определения тактики ведения больных с нарушениями менструального цикла актуально выделять острые и хронические нарушения [8]. Исходя из общеклинических представлений, к хроническим нарушениям следует относить те состояния, которые персистируют в течение 6 и более месяцев. Отношение к острым и хроническим состо-

яниям в медицине значительно варьирует. С одной стороны, некоторые острые нарушения (в гинекологии – маточные кровотечения, менструальная боль) требуют немедленного вмешательства, тогда как хронические расстройства предполагают наличие времени на осмысление диагноза и планирование лечения. С другой стороны, купация хронических состояний часто сопряжена с трудностями подбора адекватных мер воздействия, поэтому процесс диагностического поиска и выработки рекомендаций не должен затягиваться. Следует помнить, что острые функциональные нарушения менструального цикла в гинекологии обычно имеют благоприятный прогноз по восстановлению нормального менструального ритма и поэтому могут купироваться не только гормональными, но и негормональными воздействиями. При хронических расстройствах в большинстве случаев гормональной терапии избежать не удается.

В связи с многофакторностью происхождения и последствий нарушений менструального цикла стратегия профилактики и лечения менструальной дисфункции складывается из нескольких компонентов.

- ✓ Подлежат устранению симптомы, нарушающие качество жизни пациенток, а именно: меноррагия, менометроррагия, дисменорея, симптомы предменструального синдрома, а также разнообразные симптомы гипоталамической и вегетативной дисфункции.
- ✓ Сохранение и восстановление репродуктивного потенциала требует разработки мер по восстановлению фертильности и прегравидарной подготовке у женщин с нарушенным менструальным циклом.
- ✓ Хроническая ановуляция ассоциирована с высоким риском гиперпластических процессов репродуктивной системы, обусловленным постоянной эстрогенной стимуляцией, следовательно, требует мер по про-

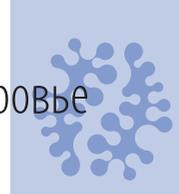
филактике пролиферативных заболеваний.

- ✓ Нарушения менструальной функции часто сочетаются с вегетативной дисфункцией и метаболическими нарушениями, которые также следует корректировать даже в отсутствие жалоб во избежание формирования патологической взаимосвязи гормональных и обменных аномалий, поддерживающих друг друга.

В разные возрастные периоды особенности причин и проявлений, значимость последствий нарушений менструальной функции будут меняться, и это определяет принципиальные подходы к выбору коррекции менструального цикла.

У подростков частота нарушений менструальной функции достигает 15% в популяции девушек 12–18-летнего возраста. Оварийные расстройства, приводящие к менструальной дисфункции в данном возрастном периоде, чаще всего характеризуются ановуляцией, ассоциированной с множественной атрезией фолликулов. В результате у подростков формируется либо нормоэстрогенная ановуляция (70–80%), которая характеризуется монотонной секрецией эстрадиола на уровне ранней фолликулярной фазы нормального цикла, либо истинная гипоэстрогения (10–15%), связанная со снижением синтеза эстрадиола. Примерно с той же частотой (10–15%) у девушек встречается гиперэстрогенная ановуляция, обусловленная персистенцией фолликула.

Учитывая физиологическую ановуляцию у девушек в течение 1,5–2 лет после менархе, эпизоды олигоменореи, аменореи, метроррагий на протяжении этого временного промежутка рассматриваются как вариант становления менструальной функции и не требуют гормонального вмешательства. Меноррагии, менометроррагии, особенно сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина, являются предметом для обследования и лечения вне зависимос-



ти от времени их возникновения по отношению к менархе.

Особенностью формирования дисфункции яичников у подростков является ее развитие на фоне дисфункции центральных регулирующих структур и вегетативной нервной системы, к которой предрасполагает возрастная незрелость этих образований. Отсутствие видимых симптомов нарушений со стороны нервной системы еще не означает ее функционального благополучия, поэтому нарушения менструального цикла, не связанные с органическими повреждениями репродуктивной системы или экстрагенитальной патологией, всегда следует рассматривать как проявление несостоятельности гипоталамо-гипофизарной области и проводить соответствующую коррекцию.

Основная доля нарушений менструального цикла у подростков приходится на дисфункциональные причины, и терапия таких состояний, за исключением менометроррагий, может проводиться с помощью негормональных средств. В комплекс такого негормонального лечения обычно входят витамины и фитопрепараты. При патологическом становлении репродуктивной системы процесс ее созревания затягивается, поэтому проводить комплексную негормональную терапию разумно циклами до достижения возраста 23–24 лет.

Девушки и молодые женщины с функциональной гипоестрогенной ановуляцией в качестве негормональной терапии могут получать фитоэстрогены, нестероидные вещества растительного происхождения из класса полифенольных соединений, обладающие эстрогеноподобным влиянием на организм человека [9]. Будучи намного слабее эндогенного эстрадиола, фитоэстрогены оказывают антиэстрогенное или эстрогенное действие в условиях высокой или низкой эстрогенной насыщенности, то есть являются селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов. Это свойство позволяет без опасений

использовать их у больных с функциональной гипоестрогенной, потому что спонтанное восстановление эстроген-продуцирующей функции яичников не повлечет за собой негативных последствий в виде избыточной пролиферации. Молодым женщинам с нормо- и гиперэстрогенными типами ановуляторной дисфункции, а также при овуляторных расстройствах дополнительное эстрогенное воздействие не показано. Негормональное лечение в этих случаях предусматривает возможность циклического применения витаминов и растительных экстрактов, эффекты которых направлены на восстановление взаимосвязей отдельных звеньев репродуктивной системы и ритма ее функционирования.

Репродуктивный период жизни отличается от пубертата и по структуре функциональных нарушений менструального цикла, и по целям, которые необходимо осуществить женщинам этой возрастной группы. Такое функциональное заболевание, как предменструальный синдром, наиболее часто манифестирует у женщин зрелого репродуктивного возраста. Заболевание поражает 13–26% популяции, при этом у 3–8% женщин наблюдается предменструальный дисфорический синдром, ассоциированный с множественными изменениями психоэмоциональной сферы и поведенческими нарушениями. У женщин с ПМС для усиления действия гормональной терапии (комбинированные оральные контрацептивы, содержащие дроспиренон) и нивелирования ряда побочных эффектов психоэмоционального порядка возможно назначение негормональных средств, в состав которых входят витамины-адаптогены и нейротропные аминокислоты.

Стабильное функционирование репродуктивной системы в возрастном периоде от 19 до 40 лет делает маловероятным спонтанное формирование хронических овуляторных расстройств. Тем не менее и в репродуктивном периоде проблема нарушений менст-

руального цикла сохраняет свою актуальность.

Неполноценная лютеиновая фаза, гиперандрогения, гиперпролактинемия, нарушения функции щитовидной железы, некомпенсированный сахарный диабет, сниженный овариальный резерв при спонтанном наступлении беременности могут осложнить ее течение, увеличивая риск преждевременного прерывания. Все эти состояния требуют прегравидарной подготовки, в комплекс которой можно включать и фитопрепараты, и витамины [10].

В перименопаузе физиологические особенности репродуктивной системы предрасполагают к относительной гиперэстрогении и избыточной пролиферации. Вместе с тем в перименопаузе появляются климактерические симптомы, которые нарушают качество жизни. Изменения метаболизма, психоэмоциональные расстройства, свойственные этому периоду жизни, также требуют внимания и коррекции.

Методом выбора в терапии синдрома дефицита эстрогенов у пациенток с противопоказаниями к гормональной терапии, а также у женщин, отказавшихся от нее, или тех, кому она не показана, могут стать препараты растительного происхождения и биологически активные добавки [11]. Использование фитоэстрогенов при нерезко выраженных жалобах и у здоровых женщин в постменопаузе с профилактической целью считается компонентом здорового образа жизни [12].

Таким образом, лечение пациенток с нарушениями менструального цикла в настоящее время представляется длительным многоцелевым процессом, модифицирующимся в зависимости от причины нарушений, возраста больной и конкретных задач, которые пациентка ставит перед клиницистом. Но при функциональных нарушениях своевременное и рациональное назначение курсов негормональной терапии значительно улучшает прогноз заболеваний. ❁

эндокринология

Литература
→ С. 59–60



Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом

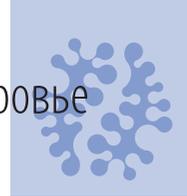
Д. м. н., проф. И.В. КУЗНЕЦОВА

В гормонотерапии эндометриоза используются антигонадотропины (даназол), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), прогестины, антипрогестины и комбинированные оральные контрацептивы. В статье обсуждается место агонистов ГнРГ в лечении гормонозависимых гинекологических заболеваний. Описаны схемы терапии, при которых применение агонистов ГнРГ (например, препарата Бусерелин-депо) у пациенток с умеренно тяжелой тазовой болью, ассоциированной с эндометриозом, позволяет задержать прогрессирование заболевания и улучшить качество жизни благодаря воздействию на все звенья патогенеза эндометриоза: гиперэстрогению, дисбаланс пролиферации и апоптоза, аномальную воспалительную/иммунную реакцию, активный неоангиогенез, что способствует быстрому устранению болевого симптома, уменьшению распространенности эндометриозидных поражений и длительному сохранению эффекта после окончания лечения.

Хроническая тазовая боль (ХТБ) относится к группе болевых синдромов, включающей такие значимые заболевания и состояния, как остеоартроз, миофасциальные боли, радикулопатия, головные боли и др. Актуальность проблемы ХТБ определяется и высокой распространенностью, и этиологическим разнообразием синдрома. ХТБ встречается приблизительно у 15% женщин в возрасте 18–50 лет. Даже если не учитывать гастроэнтерологические, урологические и прочие болезни, ассоциированные с ХТБ, одни только гинекологические нарушения, лежащие в основе ХТБ, представляют собой широкую палитру заболеваний: эндометриоз, злокачественные опухоли, синдром

остаточных яичников, синдром тазовой венозной конгестии, воспалительные заболевания органов малого таза, туберкулезный салпингит, спаечный процесс в малом тазу, кистозная доброкачественная мезотелиома, миома, послеоперационные жидкостные образования брюшной полости воспалительного и невоспалительного генеза, аденомиоз, дисменорея и овуляторные боли, неэндометриозидные кисты придатков матки, атрезия цервикального канала, внематочная беременность, хронический эндометрит, полипы эндометрия и цервикального канала, эндосальпингоз (дистопия эпителия маточных труб), осложнения внутриматочной контрацепции (внутриматочная спираль), пролапс гениталий.

Самой частой причиной ХТБ у женщин является эндометриоз, который поражает около 10% популяции женщин репродуктивного возраста и определяется как доброкачественное заболевание, характеризующееся разрастанием вне полости матки ткани, имеющей морфологическое сходство со слизистой оболочкой тела матки. В свою очередь, именно боль представляет собой самый частый симптом эндометриоза. Распространенность эндометриоза у пациенток с ХТБ достигает 40–70% [1], а при сочетании ХТБ и бесплодия эндометриоз диагностируется у 84% пациенток. Наиболее типичной жалобой больных эндометриозом является дисменорея, но обычны также диспареуния и ациклическая тазовая боль, а также сочетание всех трех болевых симптомов [2]. Происхождение боли при эндометриозе нельзя объяснить только развитием спаечного процесса или попаданием частиц эндометрия и крови на брюшину. Выраженность спаечного процесса, как и распространенность самого эндометриоза, не коррелируют с тяжестью боли. Вероятно, не столько сами эндометриозидные гетеротопии, сколько факторы, обуславливающие их выживание и инвазию, то есть факторы развития эндометриоза, являются причиной болевого симптома. Причины развития эндометриоза не ясны. Пик заболеваемости приходится на 25–40 лет. К факторам риска относят неблагоприятные



экологические условия (диоксин, продукты сгорания топлива), стресс, ранние, обильные, длительные менструации, короткие менструальные циклы, отсутствие родов, обструктивные пороки развития гениталий, спонтанные и искусственные аборты, внутриматочную спираль [3]. Главными патогенетическими звеньями эндометриоза считаются локальное нарушение гормонального баланса, увеличивающее пролиферативный потенциал эктопических эндометриальных клеток, генетически детерминированная склонность к избыточной пролиферации [4, 5], а также персистирующее воспаление, вызванное как функционированием эндометриоидных гетеротопий, так и особой (вероятно, врожденной) склонностью тканей к избыточной воспалительной/иммунной реакции [6]. Не исключено, что характер восприятия болевого сигнала при эндометриозе, так же как и другие элементы воспалительной реакции, имеет генетически детерминированные особенности. Патофизиология эндометриоза неразрывно связана с формированием его главного симптома – тазовой боли. Активированные макрофаги, продуцирующие различные цитокины [6], не только участвуют в имплантации эндометриальных клеток, но и вызывают болевой сигнал. Например, интерлейкин-1 индуцирует синтез простагландинов, стимулирует пролиферацию фибробластов, накопление коллагена и образование фибриногена, то есть процессы, которые способствуют фиброзу и образованию спаек. Матриксные металлопротеиназы, воздействуя на компоненты внеклеточного матрикса и вызывая его деструкцию, способствуют фиксации и имплантации эктопического эндометрия в подлежащие ткани, вместе с тем провоцируя каскад воспалительных изменений [7]. В результате реализации воспалительной реакции, локальной гиперэстрогении, повышенной активности макрофагов и цитокинов в тканях вырабатываются простагландины, избыточная кон-

центрация которых ответственна за возникновение боли [6]. Характеристики тазовой боли при эндометриозе в большей мере зависят от локализации процесса, чем от степени его распространения. Дисменорея – характерный, но не строго обязательный симптом эндометриоза. Дисменорея обычно связана с отеком и экстравазацией в ткани, окружающие эндометриоидные гетеротопии, и чаще сопровождается аденомиозом. Диспареуния обычно встречается при ретроцервикальном эндометриозе или при поражении крестцово-маточных связок. Оценка интенсивности болевых ощущений субъективна, но нестерпимая тазовая боль часто свидетельствует об инфильтративном эндометриозе с глубоким поражением тканей. Боль при эндометриозе может появляться в середине цикла, а затем во время менструации, может быть вовсе лишена цикличности. Боль может быть четко локализована, может иррадиировать в поясничную область, крестец, копчик, задний проход, промежность. Оценка степени выраженности боли всегда субъективна, но, тем не менее, именно субъективное представление о тяжести, умеренной или легкой боли ложится в основу выбора тактики ведения пациентки. Объективизация оценки выраженности болевого симптома имеет важное значение в процессе наблюдения за эффектом терапии, при этом рекомендуется использовать визуально-аналоговые шкалы. При длительном существовании боли, ассоциированной с эндометриозом, возможно формирование психоневрологических расстройств, что крайне затрудняет диагностику и контроль эффективности последующего лечения. Известно, что, вне зависимости от происхождения боли, люди, длительно ее испытывающие, жалуются на бессонницу, раздражительность, депрессию, нередко испытывают трудности в принятии самых простых решений. Длительные болевые ощущения способны вызвать необратимые патологические изменения в работе мозга в ре-

зультате постоянного перевозбуждения ответственных отделов коры больших полушарий. В результате даже после ликвидации источника боли сохраняется болевой синдром, причины персистенции которого трудно определить и устранить, так как болевой синдром в подобных случаях может с равной степенью вероятности обуславливаться и эндометриозом, и нарушениями деятельности нервной системы. Безусловно, само наличие боли не предопределяет диагноза эндометриоза. Жалобы на боль в нижних отделах живота требуют клинического осмысления и дифференциальной диагностики с учетом всех возможных причин их появления [8]. При том что необходимость ранней диагностики эндометриоза совершенно очевидна, существуют объективные трудности в установлении диагноза. Ультразвуковое исследование представляет ценность, главным образом, в выявлении кист яичников и, в меньшей степени, ректовагинального эндометриоза. «Золотым стандартом» диагностики считается лапароскопия, позволяющая визуально определять эндометриальные имплантаты, а также проводить их морфологическую верификацию. Одновременно лапароскопия предполагает эксцизию эндометриоидных имплантатов, являясь основным методом лечения эндометриоза. Но у больных, предъявляющих жалобы исключительно на тазовую боль, хирургический метод диагностики и лечения применяется не всегда, уступая место эмпирической гормональной терапии. Такой щадящий подход обусловлен относительной неудовлетворенностью результатами хирургического лечения в долгосрочной перспективе. Совокупная частота рецидивов эндометриоза через 5 лет составляет 19–20%, увеличиваясь до 32% через 7 лет. При эндометриоидном поражении яичников имеет значение еще одна проблема, связанная с фертильностью женщин. Резекция яичников является травматичным методом лечения, приводя к снижению ова-

эндометриоз



риального резерва и раннему истощению яичников. Генез раннего истощения овариальной функции до конца не ясен. Известно, что аналогичный объем оперативного вмешательства у больных при других заболеваниях крайне редко становится причиной преждевременной менопаузы. Вероятно, причиной столь неблагоприятного исхода операций является не только удаление части яичника, но и сам эндометриоз. Наконец, у пациенток с сочетанными гиперпластическими процессами репродуктивной системы хирургическое вмешательство априори не способно решить всех проблем здоровья [9].

Исходя из неполной эффективности и возможных негативных исходов операции по восстановлению фертильности, лапароскопия у женщин, не предъявляющих жалоб на бесплодие, а обратившихся только в связи с наличием тазовой боли, проводится в следующих случаях:

- тяжелая (нестерпимая) тазовая боль или другие основания предполагать наличие инфильтративного эндометриоза;
- наличие тазовой боли у пациентки с впервые обнаруженной кистой яичника;
- дополнительные показания к лапароскопии.

Гормонотерапия эндометриоза включает антигонадотропины (даназол), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), прогестины, антипрогестины и комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Основными принципами медикаментозного лечения эндометриоза являются подавление эстрогенпродуцирующей функции яичников и непосредственное антипролиферативное воздействие на ткани. Антипролиферативные и противовоспалительные эффекты лекарственных средств могут устранить боль, ассоциированную с эндометриозом, таким образом, подобное лечение оказывается и симптоматическим, и патогенетическим, позволяющим задержать прогрессирование заболевания, одновременно улучшая качество жизни.

Эмпирическое лечение болевого синдрома при подозрении на эндометриоз может проводиться в виде трехмесячного курса прогестинов, КОК или агонистов ГнРГ. Следует учитывать, что КОК могут назначаться только женщинам, нуждающимся в предохранении от беременности. Прогестины и агонисты ГнРГ являются равноценными средствами; назначение оральные прогестинов следует предпочесть, но только в том случае, если женщина ранее не имела опыта их использования либо использовала КОК с сомнительным лечебным эффектом.

Агонисты ГнРГ в настоящее время представляют собой одну из наиболее эффективных и хорошо изученных групп препаратов для лечения гиперпластических процессов репродуктивной системы, в том числе эндометриоза. Изначально агонисты ГнРГ создавались как лекарственные средства, обладающие большей активностью и длительностью действия по сравнению с эндогенным ГнРГ. Однако длительное непрерывное введение агонистов ГнРГ обеспечивало лишь кратковременное повышение уровня гонадотропинов, а затем синтез и секреция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) снижались. Этот парадоксальный эффект оказался полезным в лечении гормонозависимых гинекологических заболеваний.

Рецепторы ГнРГ обнаружены не только в гипофизе, но и во многих других тканях, в ряду которых яичники, эндометрий, а также клетки злокачественных опухолей яичников и молочных желез; следовательно, действие агонистов ГнРГ не ограничивается центральным компонентом, но также имеет и местный характер, вмешиваясь в процесс внутриклеточных взаимодействий [10]. В цитометрических и морфометрических исследованиях ядерной ДНК *in vivo* было продемонстрировано быстрое антипролиферативное влияние агонистов ГнРГ на гиперплазированный эндометрий и на эндометриоидные имплантаты. Описан блокирующий эффект агонистов ГнРГ на рецепторы

эпидермального фактора роста [9], под их влиянием в эндометриоидных гетеротопиях активизируются процессы апоптоза. Агонисты ГнРГ в экспериментальных исследованиях достоверно редуцируют экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста, что уменьшает ангиогенез и, следовательно, пролиферативный потенциал тканей. Таким образом, действие агонистов ГнРГ, в их числе бусерелина, направлено не только на создание гипоестрогенного статуса, но и на локальные пролиферативные процессы и ангиогенез, представляющие не менее значимое звено патогенеза эндометриоза.

Положительные изменения, индуцируемые агонистами ГнРГ, включают в себя коррекцию нарушений иммунного статуса: уменьшение количества естественных клеток-киллеров, увеличение процентного содержания Т-хелперов и снижение числа Т-супрессоров, нормализацию иммуно-регуляторного индекса, содержания В-клеток, С4-компонента комплемента, С-реактивного белка. Доказан противовоспалительный эффект этой группы препаратов, реализуемый через снижение интенсивности воспалительных процессов и влияние на факторы свертывания.

Комплексное воздействие агонистов ГнРГ на органы репродуктивной системы, направленное на все четыре основных звена патогенеза эндометриоза (гиперэстрогения, дисбаланс пролиферации и апоптоза, аномальная воспалительная/иммунная реакция, активный неангиогенез), способствует устранению болевого симптома и уменьшению распространенности эндометриоидных поражений примерно у 75–92% пациенток [9, 11, 12].

Агонисты ГнРГ по праву считаются одним из наиболее эффективных и безопасных методов лечения эндометриоза [12]. В клинической практике используются несколько вариантов депонированных форм препаратов этой группы, среди которых отечественный Бусерелин-депо (3,75 мг бусерелина для внутримышечных инъекций), обладающий хорошим соотноше-

Бусерелин•депо

Когда мечты сбываются



Бусерелин•депо

Уверенный шаг к восстановлению репродуктивной функции

ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ, БЕЗОПАСНАЯ,
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ
ТЕРАПИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ПРИМЕНЯЕТСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:

- эндометриоза
- миомы матки
- гиперпластических процессов эндометрия
- бесплодия (ЭКО)



1 инъекция в 28 дней



нием цены и качества. Кратность введения лекарственного средства составляет 1 раз в 28 дней, длительность курса – 6 и более месяцев. Частота рецидивов боли через 4–12 месяцев после окончания лечения агонистами ГнРГ колеблется в пределах 15–20%. Длительные, до пяти лет, наблюдения за больными эндометриозом после проведенного курса лечения также демонстрировали удивительные результаты. Возврат симптомов, требующий медицинского вмешательства, по разным оценкам, наблюдался приблизительно в 28% случаев. Более чем в 70% наблюдений боль не возвращалась или ее интенсивность при рецидиве была незначительной, не снижала качество жизни и не требовала применения каких-либо методов лечения. Однако при наличии современных таблетированных препаратов для лечения эндометриоза, в том числе комбинированных оральных контрацептивов, целесообразным надо признать переход с агонистов ГнРГ на другие средства супрессивной терапии.

Агонисты ГнРГ рекомендуются для эмпирического применения при умеренно тяжелой хронической тазовой боли у женщин с подозрением на эндометриоз. В течение первых трех месяцев лечения положительный эффект в отношении болевых симптомов достигается в 92% случаев. Далее обычно рекомендуется продление лечебного курса еще в течение трех месяцев с последующим переходом на долговременную терапию прогестинами или комбинированными оральными контрацептивами.

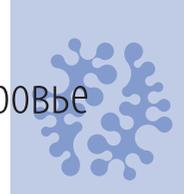
Преимущества агонистов ГнРГ как средства для первичного назначения пациенткам с тазовой болью состоят в быстром наступлении эффекта при отсутствии прогестагенных и андрогенных побочных реакций, негативного влияния на липидный спектр крови и гемостаз. Более того, агонисты ГнРГ могут оказывать дополнительное лечебное воздействие при миоме матки, синдроме поликистозных яичников, мастопатии.

Эффективность лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой

боли агонистами ГнРГ зависит от длительности лечения, которое должно продолжаться не менее 6 месяцев. Однако врачи часто ограничивают продолжительность курсового лечения, а пациентки преждевременно отказываются от него не только из-за относительно высокой стоимости лечения, но и из-за страха возникновения побочных реакций. Эти побочные реакции, действительно, возможны и обусловлены значительным снижением уровня эстрогенов. Побочные эффекты агонистов ГнРГ включают в себя приливы (85–92%), потливость (48–90%), сухость влагалища (50–60%), уменьшение либидо (35–45%), эмоциональную лабильность (25–40%). Кроме того, применение агонистов ГнРГ ведет к обратимой потере костной массы. Эффект потери минеральной плотности кости (МПК) обычно возникает только при продолжительном, более 6 месяцев, использовании агонистов ГнРГ [13], но возможность снижения МПК важно учитывать и при стандартных курсах, проводя лечение в группах риска развития остеопороза.

Побочные эффекты агонистов ГнРГ, обусловленные гипоэстрогенией, могут купироваться дополнительным назначением так называемой терапии прикрытия (add-back therapy). Терапия прикрытия снижает частоту и выраженность побочных реакций, сопровождающих применение агонистов ГнРГ, не влияя на их эффективность. Вопрос о времени ее инициации не решен. В Северной Америке рекомендуется использование терапии прикрытия с первой инъекции агониста ГнРГ. Однако большинство женщин хорошо переносят лечение и не нуждаются в дополнительном назначении лекарственных средств. Мы считаем, что назначать препараты для купирования симптомов гипоэстрогении и предотвращения потери МПК необходимо в группах риска женщин с исходной вегетативной дисфункцией или остеопенией, а также в случаях, когда симптомы, нарушающие качество жизни, появились на фоне применения агонистов ГнРГ. В качестве

средств терапии прикрытия можно использовать тиболон (гестагенный препарат, обладающий также анаболической, слабой андрогенной и эстрогенной активностью) или комбинированные монофазные низкодозированные эстроген-гестагенные препараты для заместительной гормональной терапии. Претензии к агонистам ГнРГ в связи с побочными реакциями и переносимостью лечения не сколько преувеличены. Частота прекращения лечения агонистами ГнРГ из-за побочных эффектов составляет всего 1–8%, по сравнению с антигонадотропином даназолом, отказ от лечения которым отмечается в 9,7–20% наблюдений. Практически не встречаются отказы от продолжения применения агонистов ГнРГ среди пациенток, страдающих ХТБ, ассоциированной с эндометриозом, качество жизни которых значительно снижено по сравнению со здоровыми женщинами [14]. Сравнительная оценка качества жизни пациентов, применяющих для лечения тазовой боли прогестин диеногест с хорошим профилем переносимости и использующих бусерелина ацетат, показала сопоставимые результаты [15]. Побочные явления в этом исследовании встречались при обоих методах лечения и характеризовались прорывными кровотечениями у больных, принимавших диеногест, и вазомоторными симптомами у женщин, использовавших бусерелин. Однако значимость купирования болевого синдрома, по-видимому, превышает дискомфорт от побочных реакций, что отразилось на улучшении качества жизни вплоть до полной нормализации его обобщенного показателя. Разумеется, при планировании долговременного курса лечения прогестины имеют ряд преимуществ по сравнению с агонистами ГнРГ. Тем не менее следует помнить о том, что быстрое достижение эффекта и длительное его сохранение после окончания лечения по праву позволяют считать агонисты ГнРГ одними из важнейших препаратов для лечения больных с эндометриоз-ассоциированной болью. ❁



Гиперадренергия как фактор риска неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с нарушением жирового обмена

ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России

Д. м. н., проф. Р.И. СТРЮК, д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН,
В.А. СМИРНОВА

Ожирение является одной из самых распространенных форм нарушений жирового обмена и имеет неуклонную тенденцию к росту, в том числе у беременных. Так, по различным данным, частота ожирения у беременных составляет 15–38% [1]. Ожирение входит в качестве обязательного компонента в симптомокомплекс, называемый метаболическим синдромом, в основе которого лежат инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, напрямую связанные с повышением функциональной активности симпатико-адреналовой системы (САС) [2–4]. Жировая ткань относится к инсулинчувствительным тканям и является одной из главных участниц процессов реализации функциональной активности многих гормонов [5, 6]. Адипоциты жировой ткани имеют на плазматической мембране β_3 -адренорецепторы. Исследования, определившие фармакологические свойства данного типа мембранных рецепторов, рассматривают теорию о взаимосвязи между некоторыми гормонами и биогенными катехоламинами, участвующими в регуляции как нервной, так и эндокринной функций организма [7, 8]. Высокая плотность β_3 -адренорецепторов и низкая плотность инсулиновых рецепторов на поверхности адипоцитов висцеральной жировой

Изучено течение беременности и перинатальных исходов у 100 женщин с нарушением жирового обмена и различной активностью симпатико-адреналовой системы в сравнении с практически здоровыми беременными женщинами с ИМТ < 27 кг/м² (n = 20). Показано, что чрезмерная активация симпатико-адреналовой системы у женщин основной группы (величина бета-адренорецепции мембран ≥ 70 усл. ед.) является одним из патологических факторов нарушения репродуктивной функции – у них бесплодие встречалось в 1,6 раза чаще, чем в группе контроля. Нарушение жирового обмена и выраженная гиперсимпатикотония у беременных с ожирением являются неблагоприятными прогностическими факторами развития акушерских осложнений (у 95,6% женщин основной группы) и неблагоприятных перинатальных исходов (в 16,7% случаев).

ткани обуславливают выраженную активность липолитических процессов в ней. Периферическая гиперсимпатикотония, сопровождающая активацию центральных отделов САС, приводит, в свою очередь, к активации β -рецепторов юкстагломерулярного аппарата и повышенной выработке ренина. Постоянная гиперсимпатикотония способствует задержке натрия и жидкости, нарушению микроциркуляторного русла в скелетных мышцах и сердце в виде снижения количества функционирующих капилляров. Уменьшение же числа адекватно кровоснабжаемых миоцитов, участвующих в утилизации глюкозы в организме, ведет к нарастанию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, что замыкает порочный круг. Согласно

гипотезе L. Landsberg (1999), активность САС регулируется инсулин-контролируемым захватом глюкозы в нейронах вентромедиальных ядер гипоталамуса, что уменьшает их тормозное влияние на центры симпатической нервной системы ствола мозга [9]. В физиологических условиях этот механизм является регуляторным, но при гиперинсулинемии, обусловленной ожирением, способствует стойкой активации САС. Ожирение и гиперактивация САС негативно отражаются на функции различных органов и систем организма, способствуя развитию экстрагенитальных заболеваний и снижению активности иммунной системы, что повышает риск патологического течения беременности, осложнений в родах и послеродовом



периоде и неблагоприятных перинатальных исходов [10].

Целью настоящего исследования явилась оценка течения беременности и перинатальных исходов у женщин с нарушением жирового обмена и различной активностью симпатико-адреналовой системы.

Материал и методы

В исследование включено 120 беременных (средний возраст 30 (26; 34) лет) в сроки 16–24 недели беременности, подписавших информированное согласие. Из них 100 пациенток были с нарушением жирового обмена (до беременности индекс массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м²), которые составили основную группу, и 20 практически здоровых беременных с ИМТ < 27 кг/м², вошедших в контрольную группу. Из 120 женщин 20 пациенток группы контроля и 72 беременные основной группы наблюдались в динамике с момента включения в исследование до родов. Адренореактивность организма исследовали по величине бета-адренорецепции мембран (бета-АРМ) методом, основанным на изменении степени гипоосмотического гемолиза эритроцитов в присутствии адреноактивного вещества, набором реагентов АРМ-АГАТ (ООО «Агат-Мед», Москва) [11]. В качестве параметров, характеризующих инсулинорезистентность, определяли индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – математическая гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину) и индекс Саго.

Все женщины находились под динамическим наблюдением акушера-гинеколога, были родоразрешены в большинстве случаев в специализированном родильном доме для беременных с сердечно-сосудистой патологией. Проводили анализ течения беременности, родов, послеродового периода, оценивали состояние новорожденных по шкале Апгар на 5-й минуте жизни и их антропометрические данные.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для сравнения резуль-

татов трех или более независимых групп при непараметрическом распределении использовали метод Краскела – Уоллиса, при $p < 0,05$ использовали тест Манна – Уитни. Оценку достоверности значений для трех зависимых групп проводили с помощью непараметрического метода Фридмана, при $p < 0,05$ использовали тест Вилкоксона. Оценка межгрупповых различий по качественным порядковым и бинарным признакам проводилась с использованием критерия χ^2 или точного одностороннего критерия Фишера. Для анализа корреляции двух признаков при непараметрическом распределении использовали метод Спирмена (О.Ю. Реброва, 2002). Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения при $p < 0,05$ для двусторонних критериев.

Результаты и их обсуждение

Антропометрические данные наблюдаемых пациенток полностью соответствовали критериям включения: в основной группе вес женщин до беременности составил $95,22 \pm 1,68$ кг и ИМТ $34,1 \pm 0,7$ кг/м², в контрольной – $58,60 \pm 1,23$ кг и $21,8 \pm 0,3$ кг/м² соответственно ($p < 0,001$). По данным акушерского анамнеза, большинство женщин основной группы были повторнобеременными (61 чел.; 61%). Отягощенный акушерский анамнез чаще наблюдался в основной группе (48 чел.; 48%): самопроизвольное прерывание беременности в разные сроки было у 16,4% женщин (10 чел.) и практически в одинаковом проценте случаев в основной и контрольной группах (в 1-й группе – у 6 женщин; 18% и во 2-й группе – у 4 женщин; 15%). У 3 (5%) пациенток основной группы беременность завершалась выкидышем (дважды), из них у 1 женщины – после экстракорпорального оплодотворения. Неразвивающаяся беременность была у 5 (8%) женщин, из них в сроки 21–28 недель гестации – у 3% (2 женщины из 2-й группы) и в сроке до 8 недель гестации – у 3 женщин (5%), у одной из них дважды. Отметим, что среди повторнородящих женщин

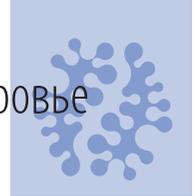
с ожирением (42 чел.) осложнения во время беременности и/или родов встречались у 91% (38 чел.).

У подавляющего числа беременных с ожирением была выявлена отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям и метаболическим нарушениям: артериальная гипертензия (АГ) у одного или обоих родителей встречалась в 77% случаях (77 чел.), нарушение мозгового кровообращения – в 3% (3 чел.), ожирение – в 83% (83 чел.), сахарный диабет – в 34% (34 чел.), другая эндокринная патология – в 17% (17 чел.).

Среди сопутствующей патологии стоит отметить большой процент случаев АГ (64 жен., 64%), при этом у 19 женщин (19%) впервые повышение артериального давления было выявлено в детском или подростковом возрасте, у 45 пациенток (45%) – в возрасте старше 18 лет, и, что важно отметить, у 18 женщин (18%) АГ была диагностирована во время предыдущей беременности. Наличие АГ является неотъемлемой частью метаболического синдрома. АГ может дебютировать на различных этапах его развития, но основной патогенетический механизм этих процессов един – инсулинорезистентность, что в нашем исследовании подтвердилось показателями инсулинорезистентности: индексы НОМА и Саго у женщин с ожирением были достоверно повышенными в сравнении с контрольной группой весь период наблюдения (рис. 1).

Экстрагенитальные заболевания у женщин с ожирением, по статистическим данным, встречаются гораздо чаще, чем в здоровой популяции, что подтвердилось результатами и нашего исследования. Так, патология шейки матки, воспалительные гинекологические заболевания, нарушение репродуктивной функции превалировали в группе беременных с ожирением, дисфункция яичников имела место у 50%.

Исследование адренореактивности организма как одного из параметров функционального состояния САС показало, что индивидуальные значения величины бета-АРМ у пациенток обеих групп находи-



лись в широком диапазоне – от 21 до 90 усл. ед., вместе с тем у беременных с ожирением средние значения величины бета-АРМ превышали в 2 раза этот показатель группы контроля (рис. 2).

Отметим, что в группе женщин с величинами бета-АРМ ≥ 70 усл. ед., что отражало выраженную десенситизацию адренорецепторов в условиях чрезмерной активации САС, бесплодие встречалось в 1,6 раза чаще, чем в группе беременных с бета-АРМ < 70 усл. ед. ($\chi^2 = 4,21$, $p = 0,040$). На наш взгляд, на основании этого наблюдения можно сделать чрезвычайно важные с практической точки зрения выводы, основанные на том, что чрезмерная активация САС является одним из патологических факторов нарушения репродуктивной функции.

Анализ течения беременности, родов и перинатальных исходов проведен у 78 пациенток с ожирением и у 20 практически здоровых беременных. Так, в основной группе из 65,5% завершившихся беременностей было 5,5% прерванных беременностей (2 самопроизвольных выкидыша на сроке 21–22 недели и 1 замершая беременность). Из 52 родов в этой группе имело место 2 неблагоприятных исхода (3,8%): 1 случай внутриутробной гибели плода на 37-й неделе, 1 экстренное родоразрешение на сроке 26 недель в связи с внутриутробным инфицированием с перинатальной гибелью плода на 21-е сутки.

В группе контроля из 10 родов (71% завершившихся беременностей) только один неблагоприятный исход – экстренное оперативное родоразрешение на сроке 22 недели с перинатальной гибелью на 5-е сутки.

У женщин с ожирением родоразрешение произошло раньше в среднем на 2,3 недели, а в группе с уровнем бета-АРМ ≥ 70 усл. ед. – на 2,8 недели, чем у практически здоровых женщин.

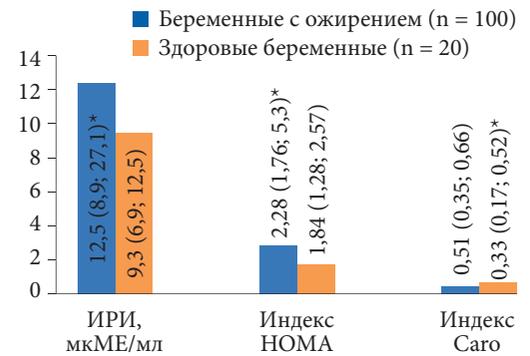
Следует подчеркнуть, что у беременных с ожирением достоверно чаще наблюдались преждевременные роды (21,8% против 0%) и оперативное родоразрешение (43,6% против 5%), среди показате-

ний к которому в группе беременных с уровнем бета-АРМ ≥ 70 усл. ед. преваляло наряду с АГ наличие акушерских осложнений. Кроме того, в основной группе чаще имело место нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока (у 44%) и плацентации (31%), преждевременное старение плаценты (8%), повышенный тонус матки (41%). Отслойка нормально расположенной плаценты возникла у 13 женщин с ожирением (13%), что привело к неблагоприятным исходам 3 беременностей (23%) из 13 случаев. При этом в группе беременных с уровнем бета-АРМ ≥ 70 усл. ед. частота нарушений плацентации наблюдалась в 2 раза выше ($\chi^2 = 6,91$; $p = 0,009$). У беременных с уровнем бета-АРМ ≥ 70 усл. ед. в 2 раза чаще отмечалось наличие тазового предлежания плода и в 4 раза – синдром внутриутробной задержки развития плода.

Интересные данные, соответствующие и другим анализируемым параметрам, были получены при оценке перинатальных исходов. По срокам родоразрешения в группе контроля было 17,3% недоношенных беременностей, 63,5% – доношенных и 19,2% – переношенных, в основной – количество недоношенных беременностей было достоверно выше – 30%, переношенных беременностей не зафиксировано. В целом у женщин с ожирением количество недоношенных детей в сравнении с группой контроля было выше в 1,9 раза.

Антропометрические данные новорожденных, как и ожидалось, оказались выше в группе контроля: средний вес 3044 г против 2721 г, средний рост 52 см против 48 см основной группы.

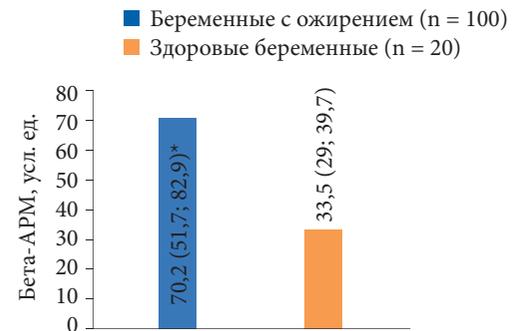
Таким образом, нарушение жирового обмена и выраженная гиперсимпатикотония (бета-АРМ ≥ 70 усл. ед.) у беременных с ожирением являются неблагоприятными прогностическими факторами развития акушерских осложнений, которые выявлены у 95,6%, в том числе у 78,4% в родах (нарушение плацентации – 44%, отслойка нормально расположенной плаценты – 13%, внутриутробная



* $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

ИРИ – иммунореактивный инсулин.

Рис. 1. Показатели инсулинорезистентности у беременных основной и контрольной групп (Me (25%; 75%))



* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Рис. 2. Средние значения бета-АРМ в обследуемых группах (Me (25%; 75%))

задержка развития плода – 9%, преждевременные роды – 25%) и неблагоприятных перинатальных исходов у 16,7% (5,6% – антенатальная и 2,8% – неонатальная гибель плода, 8,3% – пороки развития). Резюмируя вышесказанное, следует признать существование тесной зависимости между гиперэнергическим состоянием беременных, степенью выраженности ожирения и их влиянием на течение беременности. Все вышеизложенное диктует необходимость тщательного мониторинга клинического состояния и течения беременности у женщин с ожирением и чрезмерной активацией САС с целью своевременного вмешательства для предупреждения неблагоприятных осложнений как со стороны женщины, так и со стороны плода и новорожденного. ☀

Литература
→ С. 60



ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России

Существует ли взаимосвязь между аритмией и функциональным состоянием щитовидной железы у беременных

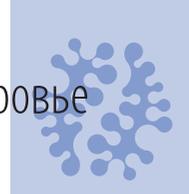
Д. м. н., проф. Р.И. СТРЮК, д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН,
к. м. н. А.Б. КУСОВА

У 110 беременных без органических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и других органов и систем во втором триместре гестации, из которых у 85 были сложные нарушения сердечного ритма по типу частой желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии с дуплетами, триплетами и пробежками тахикардии и у 25 зарегистрирован синусовый ритм с единичными экстрасистолами, проведено исследование структурно-функционального состояния щитовидной железы. Установлено, что все гормоны и объем щитовидной железы находились в пределах референсных значений в обеих группах. Вместе с тем у беременных с аритмиями достоверно чаще регистрировались более высокие значения уровня ТТГ, который, однако, не выходил за пределы физиологической нормы.

Аритмии при беременности возникают достаточно часто не только вследствие органических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, но и при патологии желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, в первую очередь нарушении функции щитовидной железы. При беременности закономерно происходит изменение функционирования щитовидной железы, что при определенных условиях может приобретать патологическое значение и негатив-

но сказываться на клиническом состоянии не только матери, но и плода. Известно, что даже субклинические формы тиреоидной патологии у матери могут привести к развитию аритмии и крайне неблагоприятно отразиться на состоянии плода и новорожденного [1, 2]. Роль гормонов щитовидной железы в период беременности сложно переоценить: тиреоидные гормоны оказывают влияние на синтез белка и рост клеток, стимулируют синтез РНК в ядре, активируют тканевое дыхание,

они имеют большое значение для развития плода, роста и дифференциации тканей, влияя на все виды обмена веществ. Усиливая процессы метаболизма, тиреоидные гормоны повышают потребность в различных ферментах и, соответственно, в необходимых для их синтеза витаминах. Гормоны щитовидной железы матери играют важную роль на протяжении всего гестационного периода. Они стимулируют функцию желтого тела, что важно для поддержания беременности на ранних сроках [3]. Неадекватное лечение материнского гипотиреоза может привести к различного рода осложнениям беременности: анемии, преэклампсии, отслойке плаценты, послеродовым кровотечениям и нарушениям функции сердечно-сосудистой системы (ССС). При тиреотоксикозе во время беременности имеется риск выкидыша, низкой массы тела плода, пороков развития плода [4]. Вместе с тем окончательное мнение о роли и механизмах участия гормонов щитовидной железы в патогенезе нарушений сердечного ритма у практически здоровых женщин



при беременности в настоящее время не сформировано ни у эндокринологов, ни у кардиологов.

В связи с этим целью настоящей работы стало исследование функционального состояния щитовидной железы у беременных и оценка возможного ее участия в развитии нарушений сердечного ритма у беременных.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 110 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $27,7 \pm 5,6$ лет) во втором триместре гестации. Из них 85 пациенток – со сложными нарушениями сердечного ритма: желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) класса 3 и выше по классификации Лауна – Вольфа в модификации Райана и Кенна; наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭС) при общем их количестве более 10000/сут или при наличии куплетов, залпов, пробежек пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (ПНЖТ) и 25 пациенток – с нормальным синусовым ритмом. Все женщины были включены в исследование согласно следующим критериям: получение информированного согласия, отсутствие структурных изменений (эутиреоидный или узловой зоб) и нарушений функции щитовидной железы в анамнезе и повышения уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТ ТПО), а также отсутствие иной соматической и гинекологической патологии. Все беременные на протяжении гестации получали индивидуальную йодную профилактику 200 мкг калия йодида (Йодомарин).

У всех женщин обследование включало определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного T_3 (св T_3), свободного T_4 (св T_4), а также выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы с оценкой ее структуры и объема. Содержание гормонов щитовидной железы проводили радиоиммунологическим методом, предназначенным для количественного определения уровней ТТГ, св T_4 , св T_3 в сыворотке крови, взятой

из локтевой вены утром натощак. Согласно этому методу, референсные значения концентраций св T_4 в сыворотке крови составляют 9–22 пкмоль/л, св T_3 – 3,2–7,2 пкмоль/л. Допустимый диапазон значений уровня ТТГ составляет 0,4–4,5 мЕд/л. Антитиреоидный аутоиммунитет определяли по концентрации антител к АТ ТПО в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Референсные значения для АТ ТПО составляют до 30 мЕд/л.

УЗИ щитовидной железы проводили на аппарате Logic-400 с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц по стандартной методике. В настоящее время по международным стандартам нормальный объем щитовидной железы для женщин старше 18 лет не превышает 18 см³.

Мониторирование ЭКГ по Холтеру осуществляли в течение 24 часов по рутинной методике на мониторах Medilog Prima и Schiller MT-200. При анализе данных суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру учитывали следующие показатели: средняя, минимальная, максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС), количество ЖЭС и НЖЭС за сутки, наличие признаков ишемии миокарда.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica версии 6.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки различий между двумя группами применяли непараметрический тест Манна – Уитни. Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25–75%). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

По данным мониторинга ЭКГ по Холтеру у 85 беременных регистрировались нарушения сердечного ритма в виде ЖЭС и НЖЭС, при этом у большинства пациенток количество экстрасистол за сутки колебалось от 5 тысяч до 40 тысяч,

составив в среднем для НЖЭС $3302 \pm 102,7$, для ЖЭС – $9941 \pm 123,6$. Следует подчеркнуть, что у части обследованных (6 чел.) были зафиксированы куплеты (от 13 до 80 за сутки) и триплеты (у 4 чел.), количество которых было от 3 до 150 за сутки. Клинически аритмия у всех беременных проявлялась субъективными ощущениями – сердцебиением, чувством замирания в работе сердца, у части из них сопровождалась чувством страха, слабостью. Необходимо отметить, что большинство пациенток (72 чел.; 84%) впервые во время беременности отметили появление вышеперечисленных жалоб, у 13 женщин (16%) нарушения ритма сердца наблюдались и до гестации, однако с наступлением беременности их субъективная переносимость стала хуже.

В группе здоровых пациенток регистрировался нормальный синусовый ритм, иногда встречались единичные НЖЭС и ЖЭС, однако их частота статистически значимо была реже. Следует отметить наличие умеренной тахикардии в обеих группах обследованных, но у женщин с синусовым ритмом максимальная ЧСС и средняя ЧСС были достоверно выше, чем в основной группе (табл. 1).

При анализе данных гормонального исследования и результатов УЗИ щитовидной железы у беременных с аритмиями и практически здоровых женщин было отмечено, что все исследуемые показатели не выходили за пределы референсных значений. Однако даже при физиологическом уровне ТТГ в обеих группах его среднее значение у пациенток с аритмиями оказалось достоверно повышенным (табл. 2).

Принимая во внимание, что у пациенток с нарушением сердечного ритма Me (25%; 75%) уровня ТТГ была равна 0,9 (0,8; 1,4), мы провели более подробный анализ возможного влияния гормонов щитовидной железы на развитие аритмии у беременных. Все пациентки с аритмией и практически здоровые беременные были раз-



делены на 2 группы: в 1-ю группу вошли женщины, у которых Ме ТТГ была менее 1,2 мЕд/л, 2-ю группу составили пациентки с Ме ТТГ 1,2 мЕд/л и более. Оказалось, что пациентки с аритмией распределились примерно поровну в зависимости от уровня ТТГ – 45 чел. (52,9%) с ТТГ менее 1,2 мЕд/л и 40 чел. (47,1%) с ТТГ более 1,2 мЕд/л. В то же время в группе практически здоровых число пациенток с уровнем ТТГ менее 1,2 мЕд/л было в 1,2 раза больше (19 чел.; 76%) по сравнению с пациентками с уровнем ТТГ более 1,2 мЕд/л (16 чел.; 24%). Полученные данные оценены с помощью точного одностороннего критерия Фишера, в результате чего была выявлена высокая достоверность ($p < 0,01$), позволяющая сделать вывод о том, что в группах обследуемых пациенток имеется ассоциация между

уровнем ТТГ и наличием нарушений ритма сердца.

Обсуждение

При беременности предсердная экстрасистолия является нередкой находкой при рутинном обследовании и, как правило, регистрируется у практически здоровых женщин [5]. Провоцирующими факторами такой аритмии являются стрессы, инфекция, курение, употребление продуктов, способствующих повышению газообразованию, алкоголь, утомление, злоупотребление кофе, чаем, некоторые лекарственные препараты (например, симпатомиметики) [6]. Желудочковые экстрасистолы могут появиться впервые, либо может возрасть их частота как при физиологически протекающей беременности, так и при патологии [7].

Провоцирующими аритмогенными факторами в период беременности могут выступать не только гормональные изменения, касающиеся, прежде всего, повышения уровня прогестерона, который, как считают некоторые исследователи, может способствовать развитию суправентрикулярной тахикардии, но и гемодинамические и нейро-гуморальные факторы [8–11].

На протяжении всей жизни человека нормальный уровень ТТГ является необходимым условием гармоничного функционирования целого организма. В физиологических условиях ТТГ поддерживает нормальную продукцию пролактина, синтез моноаминов, активность желтого тела и, тем самым, нормальный уровень функционирования системы гонадостата. В эмбриональном периоде развития (I триместр беременности) ТТГ обеспечивают процессы нейрогенеза, то есть активно участвуют в формировании основных структур мозга, определяющих важнейшие церебральные функции человека. В силу этого выраженный дефицит ТТГ в данный период внутриутробной жизни может стать причиной формирования неврологической формы кретинизма, характеризующейся, помимо значительного дефекта интеллектуального развития, глухонемой и тяжелыми моторными нарушениями. Менее выраженный дефицит гормонов в эти сроки беременности приводит к развитию более легких психомоторных нарушений, тугоухости и дизартрии (неврологический субкретинизм). Легкий дефицит ТТГ, не вызывая серьезных ментальных нарушений, мешает реализации генетически обусловленных интеллектуальных возможностей ребенка. В связи с этим обязательным компонентом ведения беременных является йодная профилактика, хотя, по данным официальной статистики, она применяется только лишь у каждой четвертой женщины [12]. Как уже было отмечено, все пациентки, включенные в ис-

Таблица 1. Характер нарушений сердечного ритма по данным суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру в группах наблюдения (Ме (25%; 75%))

Показатель	Беременные с аритмией (n = 85)	Практически здоровые беременные (n = 25)	Значение p
ЖЭС/сут, количество	56,0 (1,0; 15578,0)	2,0 (0,5; 6,0)	< 0,01
НЖЭС/сут, количество	4,5 (1,0; 802,0)	3,0 (1,0; 8,0)	< 0,01
Максимальная ЧСС, уд/мин	141 (134,0; 152,0)	147,0 (139,5; 151,0)	< 0,05
Средняя ЧСС, уд/мин	81,0 (75,0; 87,0)	86,5 (82,0; 90,0)	< 0,01
Минимальная ЧСС, уд/мин	56 (46,0; 60,0)	56,0 (53,0; 61,0)	> 0,05

ЖЭС – желудочковые экстрасистолы, НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Сравнительная характеристика структурно-функционального состояния щитовидной железы в группах наблюдения (Ме (25%; 75%))

Показатели	Беременные с аритмией (n = 85)	Практически здоровые беременные (n = 25)	Значение p
ТТГ, мЕд/л	1,2 (0,8; 1,4)	0,8 (0,4; 0,9)	< 0,01
свТ ₄ , пкмоль/л	12,1 (10,2; 14,5)	12,6 (10,6; 17,6)	> 0,05
свТ ₃ , пкмоль/л	3,2 (2,9; 3,5)	3,2 (2,9; 3,3)	> 0,05
Объем правой доли ЩЖ, см ³	7,2 (6,2; 8,4)	7,3 (6,3; 9,7)	> 0,05
Объем левой доли ЩЖ, см ³	4,8 (4,4; 5,9)	5,9 (3,9; 6,8)	> 0,05
Общий объем ЩЖ, см ³	12,5 (10,5; 12,8)	13,1 (10,7; 14,4)	> 0,05

ТТГ – тиреотропный гормон, свТ₄ – свободный Т₄, свТ₃ – свободный Т₃, ЩЖ – щитовидная железа.



следование, принимали адекватную дозу препарата, содержащего йод, что, возможно, и обусловило отсутствие субклинических проявлений патологии щитовидной железы. Хотя, как видно из представленных данных, даже в условиях референсных значений ТТГ, выявлена статистически значимая связь между частотой развития аритмии и уровнем ТТГ, что может иметь практическое значение не только в отношении его роли в качестве проаритмогенного фактора, но и, как показали другие исследования, его влияния на состояние плода и новорожденного. Известно, что щитовидная железа плода начинает активно функционировать лишь со второй половины беременности. Из этого следует, что чрезвычайно важный тиреоидный эффект, определяющий формирование и функционирование важнейших функций мозга, целиком зависит от уровня ТТГ у матери, то есть от характера функционирования ее щитовидной железы в I триместре беременности. Факты рождения детей с дефектами интеллектуального развития у женщин с патологией щитовидной железы известны давно, однако только в конце прошлого столетия группа авторов четко сформулировала положение о роли материнской гипотироксинемии в формировании ментальных нарушений у потомства [13–17].

Фетоплацентарный барьер является относительно непроницаемым для гормонов щитовидной железы и ТТГ матери, что ставит фетальную гипофизарно-тиреоидную систему в автономное положение. В плаценте функционируют дейодиназы, среди которых наибольшей активностью обладает 5-дейодиназа 3-го типа (D3), катализирующая дейодирование T_4 матери до реверсивного T_3 , который в высокой концентрации содержится в амниотической жидкости. Высвобождающийся в этой реакции йод может переноситься к плоду и использоваться для синтеза его тиреоидных гормонов. Таким образом, тиреоидные гор-

моны беременной могут стать дополнительным источником йода для плода, что приобретает наибольшее значение в условиях йодного дефицита [18].

Повышение уровня тироксинсвязывающего глобулина вместе с повышением объема циркулирующей плазмы, которое происходит на протяжении всей беременности вплоть до родов, приводит к некоторому увеличению уровня общего T_4 и снижению уровня свободного, биологически активного гормона. Снижение уровня $свT_4$, в свою очередь, сопровождается увеличением уровня ТТГ и дополнительной стимуляцией щитовидной железы. При достаточном количестве основного субстрата для синтеза тиреоидных гормонов, то есть йода, эти изменения легко компенсируются, и уровень $свT_4$ остается неизменным. Считается, что в норме продукция T_4 во время беременности возрастает примерно на 30–50%. У женщин, проживающих в йоддефицитной местности, во время беременности уровень свободного тироксина остается сниженным на 10–15% от такового вне беременности. Одним из компенсаторных механизмов относительной гипотироксинемии является увеличение синтеза биологически более активного трийодтиронина (T_3) и, таким образом, повышение соотношения $T_3/T_4 > 0,025$ [19, 20]. В связи с повышенной продукцией тиреоидных гормонов по механизму отрицательной обратной связи подавляется продукция ТТГ, уровень которого на протяжении первой половины беременности оказывается сниженным. По мере увеличения срока беременности происходит снижение количества хорионического гонадотропина, и уровень ТТГ возвращается к нормальным значениям, в то время как уровень тиреоидных гормонов остается повышенным до конца беременности. В ряде случаев уровень ТТГ может оставаться сниженным весь период беременности, как это было получено в нашем исследовании.

Другим не менее важным фактором, оказывающим влияние на функцию щитовидной железы в период беременности, являются эстрогены, под влиянием которых стимулируется образование в печени тироксинсвязывающего глобулина, что, как следствие, приводит к стимуляции щитовидной железы. Кроме того, показано, что эстрогены стимулируют щитовидную железу посредством повышения чувствительности тиреотрофов гипофиза к тиролиберину [21]. При достаточном количестве основного субстрата для синтеза тиреоидных гормонов, то есть йода, эти изменения легко компенсируются, и уровень $свT_4$ остается неизменным.

Очень важно отметить, что термин «относительная гестационная гипотироксинемия» на сегодняшний день пока имеет лишь теоретическое обоснование, поскольку для этого состояния отсутствуют конкретные диагностические критерии. Под ним обычно подразумевают феномен, при котором по различным причинам уровень T_4 у беременной женщины не достигает должного для этого физиологического состояния, но при этом сохраняется в пределах нормы для здоровых лиц вне беременности. Именно с этим феноменом и связывается патогенез нарушений психомоторного развития плода в условиях йодного дефицита.

Таким образом, у практически здоровых беременных и у пациенток со сложными нарушениями сердечного ритма во втором триместре беременности, получающих йодную профилактику в адекватной дозе, структурно функциональное состояние щитовидной железы находится в пределах физиологической нормы. Однако, несмотря на то что у всех обследуемых уровень ТТГ находится в пределах референсных значений, сложные нарушения сердечного ритма у беременных без органических изменений сердечно-сосудистой системы и других органов и систем достоверно чаще возникают при более высоких значениях уровня ТТГ. ●

эндокринология



¹ ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет имени
А.И. Евдокимова»,
кафедра акушерства
и гинекологии
лечебного
факультета
² Научный центр
неврологии РАМН

Комплексное лечение пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями

Д. м. н., проф. И.Б. МАНУХИН¹, д. б. н. Т.Н. ФЕДОРОВА²,
д. м. н., проф. М.А. ГЕВОРКЯН¹, к. м. н. Е.И. МАНУХИНА¹,
Е.М. КУЗНЕЦОВА¹

Лечение пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями остается актуальной проблемой. Для повышения эффективности лечения необходимо комплексное воздействие на все звенья патогенеза гиперандрогении. Включение препаратов с антиоксидантным действием позволяет повысить эффективность антиандрогенной терапии.

Проблемам терапии клинических проявлений гиперандрогении (ГА) в современной врачебной практике уделяется повышенное внимание по причине их широкого распространения. По данным литературы, в мире у 15–30% женщин имеются клинические признаки ГА, и в последние годы частота ГА возрастает [1]. Гиперандрогения может приводить не только к нарушению менструальной и генеративной функции, но и к развитию андрогензависимых дерматопатий (акне, себорея, гирсутизм и алопеция). Кожные проявления ГА являются постоянным стрессовым факто-

ром в жизни пациентки, приводящим к психоэмоциональным реакциям, ограничениям во всех сферах жизнедеятельности, и, как следствие, существенно снижают качество жизни [2]. В этой связи представляется актуальным дальнейшее изучение данной проблемы и поиск более эффективной терапии дерматопатий. К наиболее частым причинам ГА можно отнести синдром поликистозных яичников (СПКЯ), врожденную дисфункцию коры надпочечников, а именно его неклассическую форму (НК-ВДКН), и идиопатические формы дерматопатий, связанные с нарушением метаболизма андрогенов на уровне рецепторов [1].

Изучена роль инсулинорезистентности и, как следствие, гиперинсулинемии в усугублении симптомов дерматопатии, которая заключается в усилении зависимо от лютеинизирующего гормона (ЛГ) синтеза андрогенов и подавлении в печени синтеза глобулина, связывающего половые стероиды (секс-стероид-связывающий глобулин, СССГ) [3]. В схему стандартной терапии пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями входят препараты, действие которых направлено на уменьшение продукции андрогенов, увеличение скорости метаболического клиренса тестостерона (комбинированные оральные контрацептивы (КОК)), блокаду андрогенных рецепторов (нестероидные антиандрогены), подавление активности или блокаду ферментов, вовлеченных в периферический метаболизм тестостерона в дигидротестостерон [4]. Несмотря на то что акне, алопеция и гирсутизм являются наиболее часто встречающимися дер-



матологическими симптомами гиперандрогении, их патогенез до конца не изучен и представляется многофакторным.

В последние годы ряд исследований был посвящен изучению роли окислительного стресса в патофизиологии андрогензависимых дерматопатий [5]. Выявлено снижение активности антиоксидантного фермента каталазы и повышения содержания малонового диальдегида в крови пациенток с акне и алопецией [6, 7].

Окислительный стресс характеризуется повышенной скоростью образования свободных кислородных радикалов и снижением активности антиоксидантной системы, что приводит к увеличению уровня токсичных радикальных соединений и возможной гибели клеток.

Роль окислительного стресса в патофизиологии дерматопатий не определена. Ряд авторов считают окислительный стресс проявлением воспалительной реакции, в результате которой происходит истощение эндогенной антиоксидантной защиты и снижение репаративных возможностей организма [8, 9].

Известно также, что для синдромов, сопровождающихся ГА, характерно относительное или абсолютное снижение уровня эстрадиола, что может снижать антиоксидантную способность организма, так как эстрогены обладают антиоксидантными свойствами [10–12].

В настоящее время в литературе отсутствуют данные о комплексном изучении гормонального и окислительного статуса у пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями. Коррекция всех метаболических нарушений у данной группы пациенток может повысить эффективность комплексной терапии дерматопатий.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности комплексной терапии пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями с применением гепатопротектора с антиоксидантными свойствами адеметионина.

Материалы и методы

В исследование были включены 128 пациенток в возрасте от 16 до 32 лет (средний возраст составил $24 \pm 1,4$) с симптомами андрогензависимых дерматопатий (акне, гирсутизм и алопеция) в качестве основной жалобы. В контрольную группу были включены 30 практически здоровых женщин (средний возраст – $22 \pm 1,1$). Степень тяжести гирсутизма оценивалась по шкале Ферримана – Галвея (1961), акне – по классификации Американской академии дерматологии (2007), алопеции – по классификации Людвига (1977).

Всем пациенткам проводили общеклиническое обследование (сбор анамнеза, оценка антропометрических показателей), инструментальное (трансвагинальная эхография) и лабораторное исследование (определение в сыворотке крови гонадотропных гормонов, половых стероидов, СССГ, инсулина, глюкозы, с определением индекса инсулинорезистентности НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – математическая гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину)), генетический анализ крови на выявление наиболее частых мутаций гена, кодирующего синтез фермента 21-гидроксилазы (СYP21), с целью определения источника ГА (овариальная и/или надпочечниковая), а также сопутствующих метаболических нарушений.

Критериями диагностики явились: СПКЯ – нарушение менструального цикла по типу олигоменореи с возраста менархе; возникновение дерматопатий с менархе; хроническая ановуляция, ультразвуковые признаки поликистозных яичников; гиперандрогения (повышенные концентрации тестостерона ($T > 2,5$ нмоль/л); НК-ВДКН – поздний возраст менархе ($15,6 \pm 1,3$ года); нарушения овуляторного менструального цикла с длительностью 28–36 дней и начало клинических проявлений дерматопатий после

влияния различных стрессорных факторов (ранние потери беременности, осложненные роды, повышенные физические и эмоциональные нагрузки); повышение уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) выше скрининговых значений (2 нг/мл или 7 нмоль/л) при двукратном измерении; выявление мутаций при генетическом анализе СYP21; идиопатических форм ГА – регулярный менструальный цикл; изолированное повышение концентрации дигидротестостерона (ДГТ) при нормальных концентрациях других фракций андрогенов; появление клинических симптомов дерматопатий после выраженных психических и физических стрессов, наличие наследственной отягощенности. Выбор критериев диагностики основан и согласуется с данными многочисленных исследований отечественных и зарубежных авторов [10, 13, 14]. У пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями до и после лечения и в группе контроля состояние окислительного статуса оценивали с помощью Fe^{2+} -индуцированного окисления липопротеинов низкой и очень низкой плотности, выделенных из сыворотки крови пациенток, – хемилюминесцентный тест [15]. По хемилюминесцентной (ХЛ) кривой, регистрируемой на хемилюминометре LKB-1251 (Швеция), определяли уровень гидроперекисей липидов (h, мВ), резистентность липопротеинов к окислению (тау, с), суммарную окисляемость липопротеинов (Н, мВ), а также скорость окисления (V, отн. ед.) (угол наклона кривой возгорания ХЛ). Исследование проводилось в лаборатории нейрохимии Научного центра неврологии РАМН. Преимуществами этого метода являются его специфичность по отношению к перекисному окислению липопротеинов (ПОЛ) (прямой метод), высокая чувствительность и информативность [16].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 5.0, досто-



верность получаемых различий оценивали с помощью непараметрических критериев Вилкоксона и Манна – Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

В качестве стандартной терапии пациенткам с дерматопатиями назначался низкодозированный комбинированный оральный контрацептив Джес, 1 таблетка которого содержит 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола. Пациентки получали по 1 таблетке в сутки в течение 6 месяцев. Упаковка препарата Джес содержит 24 гормональных таблетки и 4 таблетки плацебо, что обеспечивает 3 дополнительных дня антиандрогенного воздействия и снижает риск рецидива дерматопатий в безгормональный период.

Кроме того, пациентки получали нестероидный блокатор рецепторов андрогенов флутамид (в дозировке 250 мг/сут ежедневно) в течение 6 месяцев. Флутамид подавляет синтез андрогенов за счет снижения активности цитохрома P450c17, участвующего в продукции половых стероидов в надпочечниках и яичниках. Очень важно, что флутамид не оказывает отрицательного влияния на липидный спектр крови и может успешно применяться у пациенток с инсулинорезистентностью. Лечение проводили под контролем функции печени 1 раз в 3 месяца. Пациенткам с тяжелыми фор-

мами дерматопатий и НК-ВДКН назначали дополнительно дексаметазон 0,5 мг/сут.

При выявлении у пациенток сопутствующей инсулинорезистентности был назначен инсулиновый сенситайзер метформин (группа бигуанидов) в дозировке 1500 мг/сут ежедневно. Препарат повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, способствуя нормализации уровня инсулина в крови. Длительность лечения составила 6 месяцев.

В дополнение к терапии назначался гепатопротекторный препарат с антиоксидантным действием адеметионин в течение 1 месяца по 800 мг/сут.

Для оценки эффективности антиоксидантной терапии пациентки с андрогензависимыми дерматопатиями были разделены на 2 группы: первая группа включала 68 пациенток, которые получали в комплексе с основной терапией антиоксидантную терапию; во вторую группу вошли 60 пациенток, не получавших антиоксидантную терапию (группа сравнения).

Результаты и их обсуждение

По результатам комплексного обследования СПКЯ был выявлен у 60 пациенток, НК-ВДКН – у 20 пациенток, идиопатическая форма дерматопатий – у 48 пациенток. Избыточная масса тела (индекс массы тела $29 \pm 1,6$ кг/м²) определена у 41,6% ($n = 25$) обследованных пациенток с СПКЯ, преимущественно с выраженными формами дерматопатий.

У пациенток с СПКЯ после проведения антиандрогенной терапии анализ гормонального гомеостаза показал достоверное снижение уровня ЛГ, общего тестостерона, повышение уровня СССГ и, как следствие, снижение индекса свободных андрогенов. Однако степень регресса дерматологических проявлений не всегда коррелировала с динамикой снижения уровня андрогенов, что обусловлено особенностями их периферического метаболизма.

Кроме положительной динамики гормональных показателей, отмечено значительное уменьшение объема яичников в группе СПКЯ у пациенток с нормальной массой тела (с $20,6 \pm 1,3$ см³ до $12,1 \pm 0,8$ см³) и у пациенток с сопутствующим ожирением (с $23,6 \pm 1,2$ см³ до $13,3 \pm 1,4$ см³) и площади гиперэхогенной стромы.

Анализ результатов исследования показал, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность наблюдались чаще у пациенток с СПКЯ с ожирением – у 93,3% – и только у 25% пациенток с СПКЯ и нормальной массой тела.

В группе пациенток с идиопатической формой гиперандрогении и с НК-ВДКН инсулинорезистентности выявлено не было. Данный факт подтверждает то, что основной источник гиперандрогении при НК-ВДКН – надпочечники, а при идиопатических формах – нарушение периферического метаболизма андрогенов.

Как видно из рисунка, показатель индекса инсулинорезистентности НОМА достоверно снизился через 6 месяцев терапии метформином по сравнению с исходным как в подгруппе СПКЯ с нормальной массой тела ($1,5 \pm 0,45$, $p < 0,05$), так и с ожирением ($2,1 \pm 0,8$, $p < 0,01$).

У пациенток с верифицированным диагнозом НК-ВДКН после проведенного лечения выявлено достоверное снижение уровня основных андрогенов (Т, 17-ОНР, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГАЭ-С)).

У пациенток с идиопатической формой ГА наблюдалось незначительное уменьшение уровня ДГТ после 6 месяцев лечения при достоверном уменьшении уровня общего тестостерона, что является следствием снижения стероидогенеза на фоне приема КОК ($p < 0,05$). Отсутствие достоверного снижения концентрации ДГТ объясняет первостепенную роль фермента 5-альфа-редуктазы в периферическом метаболизме и патофизиологии идиопатических форм ГА. Концентрации

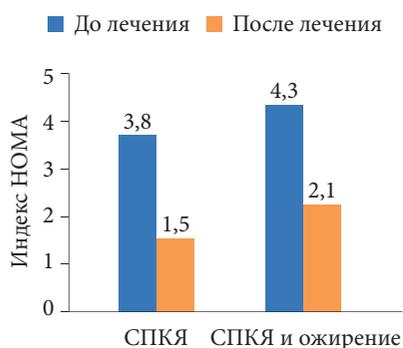
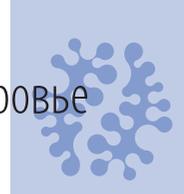


Рис. Динамика изменения индекса НОМА на фоне проводимой терапии у пациенток с СПКЯ с нормальной массой тела и сопутствующим ожирением



СССГ были достоверно выше после лечения, что обусловлено приемом КОК.

Оценка окислительного статуса пациенток до введения в терапию препарата с антиоксидантными свойствами выявила их определенные особенности (табл.). Как видно из представленных данных, у всех обследованных до лечения отмечалось повышение скорости окисления липопротеинов (V) ($2,68 \pm 0,7$) относительно группы контроля ($2,11 \pm 0,43$). Этот процесс сопровождался значительным снижением длительности латентного периода ХЛ у пациенток ($46,2 \pm 12,8$ с). Полученные данные о снижении длительности латентного периода ХЛ указывают на истощение эндогенной антиоксидантной системы.

Данные настоящего исследования согласуются с результатами исследований, проведенных S. Briganti и M. Picardo (2003), O. Arican и соавт. (2005) и N.S. Abdel Fattah и соавт. (2010), показавшими увеличение уровня малонового диальдегида и снижение уровня супероксиддисмутазы, что также говорит о снижении эндогенной антиоксидантной защиты у пациенток с акне и алопецией [6, 7, 17]. Уровень липидных гидроперекисей (h) $90,6 \pm 14,2$ мВ у пациенток был сопоставим с таковым у практически здоровых женщин – $81,2 \pm 11,1$ мВ (различия статистически не значимы). Не получено достоверных различий между сравниваемыми группами и по суммарной окисляемости липопротеинов (H) (у пациенток значение H составляло 1053 ± 161 мВ, а у здоровых лиц – 977 ± 102 мВ), что свидетельствовало об умеренной выраженности процессов ПОЛ, по сравнению с органическими заболеваниями [18].

Таким образом, у пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями отмечаются определенные нарушения окислительного статуса, выражающиеся в значимом снижении активности эндогенной антиоксидантной защиты и повышении скорости окисляемости липопротеинов. Полученные дан-

Таблица. Параметры Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции липопротеинов сыворотки крови пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями и здоровых лиц

Группа	h, мВ	tau, с	H, мВ	V, отн. ед.
Контроль	$81,2 \pm 11,1$	$77,3 \pm 9,0$	$977,2 \pm 101,7$	$2,11 \pm 0,43$
Основная группа	$90,6 \pm 14,2$	$46,2 \pm 12,8^*$	1053 ± 161	$2,68 \pm 0,7^*$
Значение p	0,151	0,001	0,143	0,015

ные указывают на необходимость включения препаратов антиоксидантного действия в схемы основного лечения.

Установлено, что после проведенного лечения у пациенток с включением адемeтионина отмечается снижение скорости окисления липопротеинов и уровня липидных гидроперекисей до уровня в контрольной группе. Этот процесс сопровождается увеличением длительности латентного периода ХЛ, что свидетельствует о повышении активности эндогенной антиоксидантной защиты.

После проведенного курса основной антиандрогенной терапии в группе сравнения показатель активности эндогенной антиоксидантной защиты (tau) продолжал оставаться достоверно сниженным по сравнению с группой контроля и значимо не изменялся по сравнению с уровнем до основного лечения. Таким образом, базисная терапия не оказывает существенного влияния на активность процессов ПОЛ и уровень эндогенной антиоксидантной защиты у пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями. Наоборот, выявлена тенденция к ухудшению параметров по основным показателям, то есть скорости окисления липопротеинов (V) и длительности латентного периода ХЛ (tau), что еще раз подчеркивает необходимость включения антиоксидантов в комплексную антиандрогенную терапию.

Эффективность лечения с редукцией симптомов дерматопатий через 6 месяцев была отмечена у 75% (n = 51) пациенток 1-й группы, а во 2-й группе – у 50% пациенток (n = 30), следовательно,

комплексная терапия с включением антиоксиданта адемeтионина позволила повысить эффективность лечения дерматопатий на 25%.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о высокой эффективности комплексной антиандрогенной терапии. 24-дневный гормональный режим КОК усиливает антигонадотропное действие оральных контрацептивов, в результате снижается продукция андрогенов в яичниках, повышается концентрация СССРГ.

Включение флутамида как блокатора периферических рецепторов андрогенов способствует более быстрому и стойкому достижению эффекта. В исследованиях R. George и соавт. (2008), а также в исследованиях A. Pizzo и соавт. (2008) также отмечено положительное влияние флутамида на течение андрогензависимых дерматопатий [19, 20].

Нарушения окислительного статуса у пациенток с дерматопатиями выражаются в значимом снижении активности эндогенной антиоксидантной системы и повышении скорости окисляемости липопротеинов. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о способности адемeтионина снижать уровень липидных гидроперекисей до уровня в контрольной группе и повышать активность эндогенной антиоксидантной системы, то есть подтверждают антиоксидантное действие адемeтионина.

Таким образом, введение адемeтионина в комплексное лечение пациенток способствует повышению эффективности лечения андрогензависимых дерматопатий. ●



Выявление сахарного диабета на ранних стадиях

Д. м. н. И.В. МИСНИКОВА

В статье поднимается проблема раннего выявления сахарного диабета (СД) 2 типа, обосновывается необходимость внедрения в повседневную практику современных эффективных скрининговых программ. Детально рассматриваются факторы риска развития СД, обсуждаются диагностические критерии и выбор диагностического оборудования для выявления ранних нарушений углеводного обмена и СД 2 типа.

В настоящее время в мире наблюдается неуклонный рост распространенности сахарного диабета (СД). По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), в 2012 г. СД страдают 371 млн человек, а к 2030 г., по оценкам экспертов IDF, их число возрастет до 552 млн [1]. Рост распространенности заболевания происходит в основном за счет СД 2 типа, на который приходится 85–95% всех случаев заболевания. При этом у 50% СД протекает скрыто. Самый высокий процент невыявленного СД отмечен в странах Центральной и Южной Африки (81,2% от общего числа заболевших), за ними следуют страны Ближнего Востока и Северной Африки (52,9%). В Европе на долю скрыто протекающего СД приходится до 38,6% от общего числа больных сахарным диабетом. По мнению экспертов IDF, Россия занимает пятое место в мире по числу больных СД после Китая,

Индии, США и Бразилии. Эпидемиологические исследования, проведенные в ряде областей, в частности в Московской области, свидетельствуют о том, что распространенность скрыто протекающего СД достигает 7% [2]. В то же время, согласно официальной статистике (данные Государственного регистра больных сахарным диабетом), распространенность СД среди взрослого населения Российской Федерации составляет около 3%. Социальная значимость СД 2 типа связана не только с его растущей распространенностью, но и с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью среди больных СД. Согласно прогнозам IDF, в 2012 г. около 4,8 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет умрут от причин, прямо или косвенно связанных с СД, что составит 8,2% в общей структуре смертности населения этого возраста. Отметим, что распространенность ранних нарушений углеводного обмена также продолжает

прогрессивно увеличиваться [3]. Исследования последних лет подтвердили, что нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН) не только увеличивают риск развития СД 2 типа, но и повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний. Так, результаты метаанализа, в который были включены 18 исследований (175 152 участника), продемонстрировали: НГН (уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) 6,1–6,9 ммоль/л) и НТГ были ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых событий – относительный риск 1,20 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,28) и 1,20 (95% ДИ 1,07–1,34) соответственно. При этом достоверных гендерных различий в повышении риска отмечено не было. E. Selvin и соавт. в ходе исследования, включившего 15-летний период наблюдения за 15 792 лицами среднего возраста из 4 регионов США, установили, что уже небольшое повышение уровня гликированного гемоглобина фракции A1c (HbA1c) (> 6%) приводит к повышению риска развития не только СД 2 типа, но и ишемической болезни сердца, инсульта и смерти [4]. При оценке корреляции между риском смерти и уровнем HbA1c была выявлена J-образная зависимость, то есть риск смерти повышался не только



при увеличении HbA1c более 5,5%, но и при снижении этого показателя менее 5%. Ранние нарушения углеводного обмена также повышают риск развития ретинопатии. Так, риск этого осложнения достоверно возрастает у лиц с HbA1c > 5,5% [5].

В связи с вышесказанным обоснованной представляется необходимость смены парадигмы: переход от диагностики СД 2 типа, основанной на обращении к врачу при наличии симптомов заболевания, и назначения лечения больным, у которых уже выявлены поздние осложнения СД, к работе по активному выявлению лиц с ранними нарушениями углеводного обмена и проведению эффективных профилактических мероприятий для предотвращения возникновения заболевания.

Учитывая то, что СД 2 типа часто имеет длительный бессимптомный период протекания, большое значение приобретает организация скрининга для выявления нарушений углеводного обмена. В 1968 г. J. Wilson и G. Jungner в отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предложили 10 критериев, определяющих целесообразность проведения скрининга [6]:

1. Заболевание должно представлять важную медицинскую проблему.
2. Для больных с установленным диагнозом должен быть разработан и утвержден метод лечения.
3. Возможности диагностики и лечения заболевания должны быть доступны.
4. У заболевания есть латентная стадия или стадия с ранними клиническими симптомами, которые можно выявить при скрининге.
5. Для заболевания должен существовать соответствующий тест/метод исследования.
6. Метод исследования должен быть приемлем для использования в популяции.
7. Необходимо адекватно понимать естественное течение болезни.
8. Должна существовать согласованная политика с выделением групп пациентов, которым необходимо назначать лечение.

9. Экономические расходы на выявление случаев заболевания должны быть сбалансированы с общим объемом расходов на медицинскую помощь.

10. Скрининг должен представлять собой непрерывный процесс, а не разовую акцию.

Очевидно, что СД 2 типа соответствует всем вышеперечисленным требованиям. Впоследствии M. Gray, член Национального скринингового комитета Великобритании (National Screening Committee, NSC), к этим десяти критериям добавил пункт об обязательном наличии результатов контролируемых рандомизированных исследований, подтверждающих то, что скрининговые программы приводят к снижению смертности от заболевания в популяции.

Внедрение скрининговых программ позволяет выявить сахарный диабет и предиабет на ранних стадиях и своевременно назначить адекватное лечение и профилактические мероприятия, что снижает вероятность развития диабетических осложнений.

Существуют следующие виды скрининга: сплошной, селективный и оппортунистический. Сплошной скрининг применяется только в популяциях с очень высоким риском СД 2 типа (индейцы пима, проживающие в Аризоне, жители государства Науру (Тихоокеанский регион)). Селективные скрининги проводятся среди лиц, относящихся к группе риска развития СД 2 типа, после обследований населения на наличие факторов риска. Оппортунистические скрининги проводятся среди лиц, обратившихся в лечебное учреждение по поводу другого заболевания, и у которых при этом была выявлена принадлежность к группе риска развития СД 2 типа.

Скрининг и последующий учет лиц с ранними нарушениями углеводного обмена могут быть организованы на базе центров здоровья и кабинетов профилактики лечебно-профилактических учреждений. Важно, чтобы подобная работа имела не эпизодический характер, а проводилась на посто-

янной основе. Для проведения эффективного скрининга необходима организация работы по активному выявлению лиц, относящихся к группе риска развития СД 2 типа. В настоящее время основные факторы риска развития СД 2 типа хорошо известны и подразделяются на модифицируемые и немодифицируемые. Одним из основных факторов риска СД 2 типа является возраст [7]. Во многом это связано с тем, что с возрастом идет накопление других факторов риска развития СД 2 типа [8]. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) по оказанию медицинской помощи больным сахарным диабетом, к группе риска СД относятся все лица, достигшие 45 лет. Следовательно, обследование для исключения нарушений углеводного обмена должны проходить все лица этой возрастной группы. При нормальных результатах скрининг у этой категории обследуемых повторяется каждые 3 года; при наличии других факторов риска – ежегодно. Длительное время считалось, что СД 2 типа возникает после 40 лет и до этого возраста встречается крайне редко. В последние годы отмечается возрастание распространенности СД 2 типа в более молодом возрасте. Более того, недавние публикации, посвященные эпидемиологической ситуации по СД 2 типа в США и ряде европейских стран, свидетельствуют о катастрофическом росте распространенности СД 2 типа у детей и подростков [9]. Тем не менее, несмотря на то что развитие гипергликемии является многофакторным процессом, ряд исследователей считают именно возраст одним из важных независимых факторов, приводящих к снижению чувствительности к инсулину и нарушению секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы [10]. Увеличение уровня глюкозы плазмы с возрастом у лиц без нарушений углеводного обмена отмечено в нескольких работах. В частности, по данным V.R. Kutty и соавт., в индийской популяции наблюдался рост уровня



ГПН с возрастом, причем в молодом возрасте (20–29 лет) уровень ГПН был выше у мужчин, а в пожилом возрасте (> 69 лет) – у женщин [11]. В исследовании, проведенном в Московской области, было установлено, что у лиц без нарушений углеводного обмена имеется достоверная положительная корреляция между возрастом и уровнем глюкозы плазмы через 2 часа после приема глюкозы: $r = 0,30$ у мужчин и $r = 0,13$ у женщин ($p < 0,001$) [12].

Еще одним немодифицируемым фактором риска СД 2 типа является наследственная предрасположенность. Известно, что риск заболеть СД 2 типа у лиц, имеющих одного или более родственников первой линии с СД, выше в 2–6 раз, чем у тех, чьи родные не страдают этим заболеванием [13]. Родственники больных относятся к группе риска развития СД 2 типа, так как высока вероятность наличия у них генетической предрасположенности к диабету и, возможно, они имеют схожие пищевые предпочтения и образ жизни [14, 15].

Риск развития СД повышает также принадлежность к определенной этнической группе (афроамериканцы, латиноамериканцы, коренные американцы, жители Тихоокеанского региона).

К модифицируемым факторам, повышающим риск возникновения метаболических нарушений и, в частности, СД, относится абдоминальное ожирение [16, 17]. В Финляндии в процессе наблюдательного исследования среди заболевших СД в течение 10 лет 90% имели индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м^2 [18]. Для оценки степени метаболического риска применяется расчет ИМТ, а также окружности талии (ОТ). Использование только ИМТ для идентификации лиц группы риска может привести к искажению оценки степени риска. Так, лица, активно занимающиеся физическими упражнениями, могут иметь повышенный ИМТ за счет развития мышечной массы [19]. Более объективную оценку наличия абдоминального ожирения дает измерение ОТ. В настоящее время нет единого подхо-

да к диагностике абдоминального ожирения. Национальная образовательная программа по холестерину (National Cholesterol Education Program, NCEP) США предлагает следующие критерии абдоминального ожирения: $\text{ОТ} \geq 102 \text{ см}$ – для мужчин и $\geq 88 \text{ см}$ – для женщин. IDF в 2005 г. предложила более строгие критерии (для европейцев): $\geq 94 \text{ см}$ – для мужчин и $\geq 80 \text{ см}$ – для женщин.

Избыточное потребление калорий является основной причиной эпидемии ожирения и СД 2 типа, однако качество пищи также может играть существенную роль. В исследовании здоровья медсестер (Nurses' Health Study, NHS) было обнаружено, что качество жиров и углеводов играет важную роль в возникновении СД 2 типа, независимо от ИМТ выше нормы и других факторов риска [20]. В частности, более высокое содержание трансгенных жиров и простых углеводов было ассоциировано с увеличением риска СД 2 типа, в то время как увеличение потребления растительной клетчатки и полиненасыщенных жиров – со снижением риска СД 2 типа. Включение в рацион двух порций из цельного зерна приводит к снижению риска СД 2 типа на 21% [21]. Употребление подслащенных напитков увеличивает риск диабета. При этом было показано, что у людей, употреблявших 1–2 порции подслащенных напитков в день, риск СД увеличивается на 26%, по сравнению с теми, кто их практически не употреблял. Кроме увеличения массы тела, употребление подслащенных напитков может способствовать росту кардиометаболического риска и через другие механизмы, такие как увеличение потребности в инсулине, дислипидемия и хроническое воспаление. Большое количество быстро абсорбируемых углеводов (сахарозы) в таких напитках приводит к резкому подъему уровня глюкозы крови и повышенному выбросу инсулина [22]. В настоящее время активно изучается роль повышенного потребления фруктозы в нарушении метаболизма.

Фруктоза преимущественно метаболизируется до липидов в печени, что приводит к увеличению печеночного липогенеза, дислипидемии и резистентности к инсулину. Это может также способствовать развитию висцерального ожирения. Употребление трансгенных жиров увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и, возможно, ведет к нарастанию инсулинорезистентности и хроническому воспалению.

Гиподинамия также относится к факторам риска развития СД 2 типа, в то время как физическая активность обладает протекторным действием. Уменьшение риска развития СД при усиленной физической активности связывают с усилением чувствительности тканей к инсулину, причем этот эффект, по-видимому, не зависит от пола, возраста и наличия ожирения.

Сердечно-сосудистые заболевания и СД 2 типа тесно связаны между собой. Процент больных диабетом среди кардиологических пациентов достаточно высок и продолжает расти в связи с увеличением распространенности метаболических нарушений среди населения. Так, четверть больных, поступивших в стационар в связи с инфарктом миокарда, имели СД 2 типа [23]. Больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых диагностирован СД 2 типа, имеют более pessimистичный прогноз по сравнению с больными без диабета. Совсем недавно были опубликованы американские рекомендации Рабочей группы по профилактике (U.S. Preventive Services Task Force), в которых отмечена необходимость исключения СД 2 типа у всех пациентов с артериальной гипертензией [24]. При этом, по мнению экспертов Рабочей группы по профилактике, скрининг следует ограничить только больными с артериальной гипертензией, игнорируя другие факторы риска, что нам представляется весьма спорным. Однако не вызывает сомнения утверждение, согласно которому диабет при наличии артериальной гипертензии должен пройти тест для исключения СД 2 типа.



Женщины, у которых в анамнезе имелся гестационный диабет, также относятся к группе риска развития СД 2 типа. По данным метаанализа 205 публикаций за период с 1960 по 2009 г., риск заболеть СД 2 типа у женщин, перенесших гестационный диабет, повышается в 7,4 раза [25].

Результаты исследования «Риск атеросклероза в сообществах» (Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC) продемонстрировали, что с риском СД 2 типа ассоциирован повышенный уровень лептина. Лептин продуцируется жировой тканью, его уровень в крови прямо пропорционален количеству жира в организме. Лептин влияет на рецепторы в гипоталамусе, уменьшая аппетит. Повышенный уровень лептина коррелирует с уровнем инсулина натощак. В то же время снижение веса приводит к уменьшению уровня лептина и уровня инсулина натощак. С повышенным риском развития СД 2 типа ассоциированы также определенные маркеры воспаления (интерлейкин-6, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли, фибриноген).

Еще одним фактором риска развития СД является гемохроматоз, характеризующийся избыточным накоплением железа в органах и тканях [26]. В исследовании, проведенном в Финляндии, было показано, что повышенное содержание железа (ниже уровней при гемохроматозе) является фактором риска развития СД [27]. Важно, что взаимосвязь между уровнем ферритина сыворотки и развитием СД существует независимо от уровня факторов воспаления. Предположительно, повышенное отложение железа в печени способствует развитию инсулинорезистентности, либо повышение уровня ферритина является маркером метаболических нарушений, приводящих к СД 2 типа.

Для выявления лиц группы риска развития СД используются опросники, которые заполняются участниками исследования либо самостоятельно, либо с помощью специально подготовленных кадров (интервьюирование). Существует значительное количество специ-

Таблица. Опросники для выявления групп риска развития сахарного диабета 2 типа

Название	Факторы риска, оцениваемые в опроснике
Голландский опросник [28]	Возраст, пол, наличие ожирения, использование гипотензивных препаратов + семейный анамнез, физическая активность, ИМТ
Кембриджский опросник [29]	Возраст, пол, ИМТ, наследственность в отношении сахарного диабета, использование гипотензивной или стероидной терапии, курение
Датский опросник [30]	Возраст, пол, ИМТ, наследственность в отношении сахарного диабета, артериальная гипертония, физическая активность
Финский опросник [31]	Возраст, ИМТ, окружность талии, использование гипотензивной терапии, гипергликемия в анамнезе, физическая активность, употребление фруктов, овощей и ягод, наследственность в отношении сахарного диабета
Опросник ADA [32]	Возраст, пол, рождение ребенка с большим весом, этническая принадлежность, уровень образования, ожирение, гиподинамия, наследственность в отношении сахарного диабета

альных опросников (табл.), создание которых основано на оценке основных факторов риска развития СД 2 типа.

При выборе опросника нужно всегда учитывать особенности региона и контингента обследуемых для наибольшей адекватности и достоверности полученного материала. Широкое распространение получил опросник, разработанный Финской диабетической ассоциацией (FINDRISC). В Финляндии разработан и успешно реализуется государственный план по профилактике СД 2 типа FIN-D2D, включающий многоступенчатый скрининг с использованием на начальном этапе опросника FINDRISC. Опросник FINDRISC рекомендован к использованию рабочей группой Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) в 2007 г. и используется во многих странах.

Опросники могут распространяться через врачей амбулаторной службы (терапевтов, врачей общей практики, эндокринологов), специалистов центров здоровья и центров профилактики. При выявлении высокого риска по результатам заполнения опросника человек должен обратиться в кабинет профилактики СД, который может быть организован на базе центра здоровья или центров профилак-

тики в каждом муниципальном образовании. Медицинский работник оценивает риск развития СД и, если он действительно высокий, проводит тест для выявления СД. Выявляемость нарушений углеводного обмена во многом зависит от используемых диагностических критериев нарушений углеводного обмена и метода исследования (определение только гликемии натощак или использование орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ)). Критерии диагностики СД едины во всех современных классификациях, диагностические критерии ранних нарушений углеводного обмена отличаются у ВОЗ и ADA. По критериям ВОЗ, диагноз НГН устанавливается при уровне ГПН $\geq 6,1$ и < 7 ммоль/л, по версии ADA – $\geq 5,6$ и < 7 ммоль/л. Снижение верхней границы нормы для ГПН ведет к увеличению регистрируемой распространенности ранних нарушений углеводного обмена в популяции. По данным популяционного исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), проведенного в США, частота НГН по критериям ADA составила 24%, а по критериям ВОЗ – 7%.

Выбор диагностического теста может оказать существенное влияние на результаты скрининга. По мнению экспертов ВОЗ, использование ОГТТ в качестве диагностического теста является лучшим выбором при проведении



Анализатор для определения гликозилированного гемоглобина в крови НемоСюе НbА1с 501

скрининга [33]. В рекомендациях ВОЗ 2006 г. отмечены следующие преимущества ОГТТ: 1) диагностика только по уровню ГПН не дает возможности выявить около 30% случаев СД 2 типа; 2) ОГТТ – единственный способ выявления НТГ. При этом ВОЗ допускает использование в качестве диагностического теста определение только гликемии натощак или через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы при ограниченных возможностях проведения скрининга. Нужно учитывать, что при определении глюкозы только в какой-либо одной точке (натощак или через 2 часа после нагрузки глюкозой) результаты оценки распространенности нарушений гликемии могут значительно отличаться. Так, эпидемиологическое исследование, проведенное в Московской области, показало, что при скрининге, основанном на диагностике нарушений углеводного обмена только по уровню гликемии натощак (по критериям ВОЗ 2006 г.), почти у каждого пятого пациента СД 2 типа остается невыявленным.

В рекомендациях ВОЗ 2006 г., составленных при участии экспертов IDF, ОГТТ в обязательном порядке рекомендуется проводить лицам с ГПН от 6,1 до 6,9 ммоль/л, то есть при выявлении НГН по критериям ВОЗ. Рекомендации ВОЗ 2006 г. приняты и в России. Однако эпидемиологическое исследование, проведенное в Московской

области, показало, что риск выявления СД 2 типа (по второй точке в ОГТТ) и НТГ возрастает при ГПН более 5 ммоль/л, поэтому при скрининге целесообразно проводить ОГТТ лицам, имеющим ГПН более 5,0 ммоль/л [34].

В январе 2010 г. ADA опубликовала стандарты помощи больным СД 2 типа, в которых HbA1c был впервые предложен в качестве диагностического критерия СД 2 типа и ранних нарушений углеводного обмена наряду с ГПН и уровнем глюкозы плазмы через 2 часа в ОГТТ. При этом диагноз СД 2 типа устанавливался при HbA1c $\geq 6,5\%$, а ранние нарушения углеводного обмена – при HbA1c от 5,7% до 6,4%. В 2011 г. ВОЗ официально признала HbA1c одним из диагностических критериев СД, однако пока воздержалась от рекомендаций по использованию HbA1c в качестве критерия диагностики ранних нарушений углеводного обмена.

Для проведения эффективного скрининга принципиальное значение имеет выбор диагностического оборудования. Определение гликемии в диагностических целях должно проводиться только на сертифицированных биохимических анализаторах. Портативные глюкометры для этих целей не используются из-за достаточно большой погрешности определения. Именно поэтому результаты исследования распространенности СД, в которых использовались портативные глюкометры, нельзя в полной мере назвать достоверными. При этом использование стационарных анализаторов, расположенных в лаборатории, также может затруднять проведение скрининга и даже искажать его результаты. Во-первых, принципиальное значение имеет проведение анализа непосредственно сразу же после забора образца крови, так как известно, что концентрация глюкозы в образце крови, взятом для анализа, не стабильна. Эритроциты, тромбоциты и особенно лейкоциты продолжают потреблять глюкозу, в результате чего концентрация глюкозы в крови снижается. Единственный

способ избежать снижения гликемии в результате гликолиза – это провести анализ непосредственно после забора крови или центрифугирование образца крови. Во-вторых, проведение анализа крови в лаборатории не дает возможности принять быстрое решение о необходимости ОГТТ исходя из уровня ГПН. В этом случае необходим повторный визит обследуемого после получения результатов из лаборатории.

Автоматический анализатор HemoCue Glucose 201+ (Швеция) является портативным, но, тем не менее, обладает лабораторными точностью и качеством определения уровня глюкозы, поэтому сертифицирован не только для контроля гликемии при уже установленном диагнозе, но и для диагностики СД и ранних нарушений углеводного обмена. Оборудование "point-of-care", то есть диагностика в месте наблюдения пациента, дает врачу возможность в режиме реального времени проводить исследования и принимать решения. В настоящее время компания HemoCue (Швеция) выпустила на рынок автоматический портативный анализатор гликозилированного гемоглобина HbA1c 501.

Резюмируя вышесказанное, отметим: распространенность СД 2 типа значительно превосходит регистрируемую и действительно достигла в ряде районов России масштабов эпидемии; имеется достаточно большое число лиц со скрыто протекающими ранними нарушениями углеводного обмена, у которых многократно повышен риск СД; частота и тяжесть сердечно-сосудистых осложнений значительно больше у больных СД 2 типа по сравнению с популяционным риском, что делает наличие СД 2 типа угрозой для здоровья населения. В этой связи представляется необходимым внедрение современных эффективных программ скрининга для выявления нарушений углеводного обмена, что поможет выявить СД 2 типа на ранних стадиях и будет способствовать снижению распространенности его поздних осложнений. ☉



МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ

26–28 марта 2013 года

Московский международный форум кардиологов – это:

- Участие свыше 2000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран СНГ, Европы, Азии и США.
- Научные заседания (пленарные заседания, симпозиумы, лекции, мастер-классы, школы практического врача) в 8 залах на протяжении трех дней.
- Доклады и лекции ведущих ученых России, Европы и США.
- Регистрация и участие без оплаты.
- Широкая социальная и культурная программа.
- Выставка с участием 80 фармацевтических компаний и производителей медицинской техники.
- Партнерство с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца.

Подробная информация
на официальном сайте Форума
www.cardioproggress.ru





ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»

Болевая диабетическая нейропатия: международный опыт комбинированной терапии

К. м. н. Е.В. ДОСКИНА

К началу XXI века рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) превзошел самые неутешительные прогнозы. Диабетическая болевая нейропатия (ДН) является одним из наиболее распространенных осложнений СД. В лечении ДН габапентин занимает лидирующую позицию, так как является структурным аналогом нейротрансммиттера гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), играющей существенную роль в модуляции и трансмиссии боли. Габапентин взаимодействует с моноаминовыми рецепторами, уменьшает приток кальция в пресинаптический нейрон, стабилизирует мембраны и увеличивает порог деполяризации, усиливает синтез ГАМК. Анальгезирующий эффект препарата реализуется на уровне спинного мозга. Показано, что при сочетании габапентина и комплекса нейротропных витаминов – В₁, В₆ и В₁₂ – возможно достижение более быстрого эффекта при использовании меньших доз препаратов.

Сахарный диабет (СД) можно назвать «болезнью цивилизации». К началу XXI века заболеваемость СД перешагнула планку самых неутешительных прогнозов. По данным Международной диабетической федерации (IDF, International Diabetes Federation), в настоящее время СД страдают 366 млн человек. Полинейропатия на сегодняшний день рассматривается как заболевание всего организма с реализацией патологического процесса на уровне периферической нервной системы в виде множественного поражения периферических

нервов. Среди различных видов полинейропатии эндокринная нейропатия занимает лидирующую позицию – ее частота составляет 40% (рис. 1) [1]. Диабетическая нейропатия (ДН) является одним из наиболее распространенных осложнений СД. По данным эпидемиологических исследований, в зависимости от используемых методов обследования частота выявления ДН при СД варьирует от 5% до 100%. Такой разброс значений обусловлен различиями в используемых критериях диагностики ДН. Частота верификации ДН при впервые

выявленном СД 2 типа составляет 7,5%. Однако через 25 лет после установления диагноза более 50% пациентов имеют те или иные проявления ДН. Основным фактором риска развития ДН является декомпенсация СД (рис. 2) [2].

В ходе исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) было продемонстрировано, что достижение компенсации СД с начала заболевания снижает риск развития ДН на 69%, а обеспечение компенсации СД на любом этапе заболевания – на 57% [3]. В настоящее время индивидуализированы целевые значения гликемии (табл. 1) [4]. При планировании целей лечения необходимо учитывать следующие показатели:

- возраст пациента;
- наличие тяжелых осложнений СД и сопутствующие патологии;
- ожидаемая продолжительность жизни;
- тяжелые гипогликемии в анамнезе и риск их развития в будущем и др.

ДН повышает смертность больных СД, в основном это происходит за счет такой формы ДН, как кардиальная автономная нейропатия, косвенно – из-за осложнений, в частности, синдрома диабетической стопы и его последствий. Нейропатия лежит в основе 50–75%



всех нетравматических ампутаций при СД [5–7]. Частота выявления ДН зависит от ряда факторов: «стажа» диабета, компенсации заболевания, пола пациента, возраста пациента, антропометрических показателей пациента, сопутствующих заболеваний и др. Так, было доказано, что длительность СД коррелирует с частотой выявления ДН (рис. 3) [8].

При прогрессировании ДН наблюдается определенная стадийность. Если первые две стадии – раздражение (парестезии) и повреждение (онемение и нарушение рефлексов) – являются обратимыми, то третья и четвертая – дегенерация (структурные изменения нервов) и некроз – необратимы. Таким образом, раннее выявление СД 2 типа, а следовательно, и его осложнений, как и своевременное назначение терапии, позволит предотвратить переход ДН в более тяжелую стадию. При этом курация пациента с СД должна быть комплексной и включать наблюдение эндокринологом, неврологом, кардиологом, офтальмологом, подиологом и другими специалистами. Так, согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [4], в диагностике и лечении ДН должны соблюдаться этапность и преемственность (табл. 2). Важно учитывать, что наиболее тяжелым и травмирующим, по мнению пациента с ДН, является ощущение боли. По данным исследования MONICA/KORA [9, 10], при СД повышена распространенность полинейропатии и нейропатической боли (рис. 4).

Согласно определению экспертов Международной ассоциации по изучению боли (IASP, International Association for Study of Pain), «боль – неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения». Боль – не только особый психофизиологический феномен, но и важнейший симптом многих различных по природе и тяжелых ост-

рых и хронических заболеваний и патологических процессов. Боль в процессе онтогенеза – постоянный спутник и важнейшая составляющая жизни человека.

Боль сигнализирует о возникновении повреждений целостности наружных и внутренних тканей и органов. Она информирует также о грозящей опасности дальнейших нарушений. Боль вызывает отрицательное психоэмоциональное состояние и стимулирует устранение этого негативного ощущения. Длительно существующая боль сопровождается изменением физиологических параметров (повышение уровня артериального давления, пульса, расширение зрачков, изменение концентрации ряда гормонов и т.д.).

Однако следует учитывать, что на приеме врач может столкнуться как с болевыми, так и безболевыми вариантами поражений при СД [11]. Среди болевых форм нейропатий выделяют острую и хроническую [12]. Продолжительность

острой болевой формы составляет 6 месяцев. Появляются колющие, стреляющие, ноющие боли в стопах и голени; чувство жжения, онемения, стягивания стоп. Интенсивность болевого синдрома может усиливаться в вечернее и ночное время. Для хронической нейропатии характерно наличие

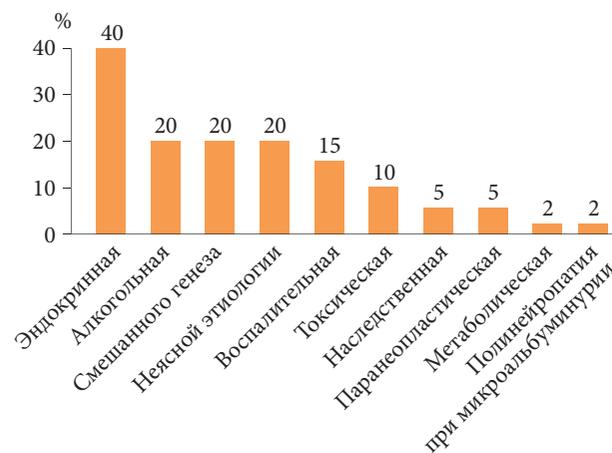
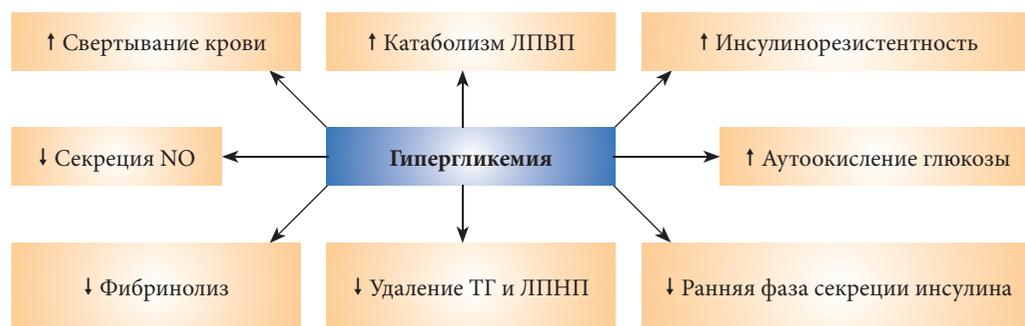


Рис. 1. Распространенность различных этиологических видов нейропатий (по данным при госпитализации)



ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, NO – оксид азота, ТГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Рис. 2. Негативные эффекты гипергликемии

Таблица 1. Индивидуализированный выбор целевых значений показателя HbA1c в лечении сахарного диабета

Наличие осложнений	Возраст		
	молодой	средний	пожилой и/или ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или высокий риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%



Осложнения сахарного диабета

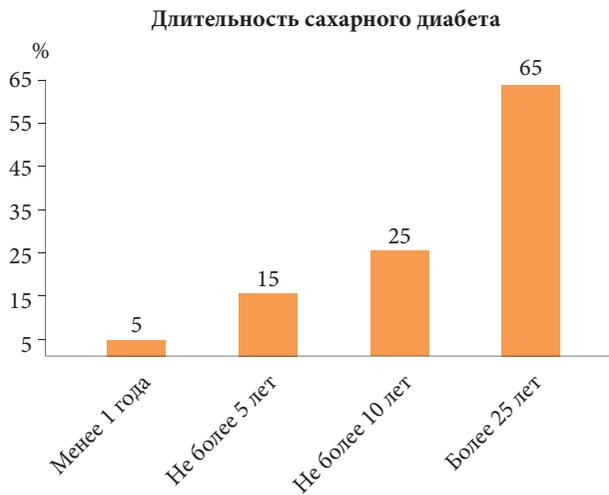


Рис. 3. Частота диабетической нейропатии в зависимости от длительности сахарного диабета

болевого симптоматики в течение свыше полугода. Клиническая картина болевого синдрома разнообразна по интенсивности и частоте. Характерные жалобы больного, данные анамнеза (давность симптоматики, наличие сопутствующей патологии), данные объективного осмотра помогают диагностировать ДН. Одним из основных исследований, проводимых врачом на амбулаторном приеме, является определение нарушения различных видов чувствительности. Для купирования болевого синдрома целесообразно комплексное воздействие, включающее проведение следующих мероприятий:

1. Нормализация показателей углеводного обмена.

Таблица 2. Этапность диагностики и лечения пациентов с диабетической нейропатией

Мероприятия	Компетенция специалиста
Выявление групп риска	Эндокринолог, диабетолог
Обязательные методы исследования	Эндокринолог, диабетолог, невролог
Определение клинической формы	Эндокринолог, диабетолог, невролог
Выбор специфического метода лечения	Эндокринолог, диабетолог, невролог, кардиолог, гастроэнтеролог, уролог, андролог, психиатр и др.

Таблица 3. Препараты, используемые для купирования нейропатической боли

Группа	Препараты	Суточная доза	Вероятность побочных эффектов
Антиконвульсанты	Габапентин	900–3600 мг	+
	Карбамазепин	200–800 мг	++
	Ламотриджин	200–400 мг	++
	Клоназепам	1–6 мг	++
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин	25–150 мг	+++
	Имипрамин	25–250 мг	+++
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Пароксетин	20–40 мг	++
	Циталопрам	20–40 мг	++
	Сертралин	50–200 мг	++
Ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина	Венлафаксин	37,5–150 мг	++
Опиоидные анальгетики	Трамадол	50–400 мг	++ (возможно привыкание)
Антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA)	Амантадин	200–400 мг	++
	Мемантин	20–40 мг	++

2. Применение медикаментозных методов купирования болевого синдрома, включающее использование препаратов следующих групп:

- местные анестетики;
 - опиоидные препараты;
 - центральные миорелаксанты;
 - антидепрессанты;
 - антиконвульсанты и др.
3. Использование немедикаментозных методов воздействия, к которым относятся
- ✓ методы, усиливающие активность антиноцицептивных систем:
 - акупунктура;
 - чрескожная электронейростимуляция;
 - стимуляция спинного мозга;
 - физиотерапия;
 - биологическая обратная связь;
 - психотерапия;
 - ✓ методы блокады и нейрохирургические методы лечения (разрушение зоны вхождения заднего корешка), блокирующие поступление ноцицептивной афферентации и др.
- В таблице 3 систематизированы данные по использованию основных групп препаратов для купирования и лечения нейропатической боли у пациентов с СД.
- Препараты группы антиконвульсантов применяются в лечении нейропатической боли с 1960-х гг., когда с этой целью был впервые использован карбамазепин. Позднее, в 1993 г., Управление США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, Food and Drug Administration) одобрило применение препарата габапентина при парциальных судорогах, в 1997 г. доказана эффективность этого препарата при лечении нейропатической боли. В период с 1998 по 2003 г. терапию габапентином получили 8,7 млн человек. Важно отметить, что не зафиксировано ни одного случая осложнений, угрожающих жизни пациента. Механизм действия препарата основан на следующих «точках воздействия» [13]:
- усиление синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (нейромедиатор, участвующий



- в процессах центрального торможения);
- модулирующее действие на NMDA-рецепторы;
- блокада альфа-2-дельта-субъединицы кальциевых каналов, препарат не связывается с другими субъединицами кальциевого канала;
- снижение высвобождения моноаминов (адреналина, ацетилхолина, серотонина и др.);
- уменьшение синтеза и транспорта глутамата (медиатор боли);
- уменьшение частоты потенциалов действия периферических нервов;
- взаимодействие с моноаминовыми рецепторами;
- уменьшение притока ионов кальция в пресинаптический нейрон;
- стабилизация мембран;
- увеличение порога деполяризации.

Биодоступность препарата габапентина Габагаммы (антиконвульсант последнего поколения) уменьшается с увеличением дозы препарата, таким образом, при суточной дозе 900 мг биодоступность составляет 60% (табл. 4).

Сотрудниками кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО на протяжении 3 месяцев проводилось обследование и лечение пациентов с СД. В исследовании наблюдалось 57 пациентов с СД 2 типа, с диагностированной ДН. Длительность СД составила от 2 до 25 лет. Средний возраст включенных в исследование пациентов составлял $59,7 \pm 11$ лет. На начальном этапе все пациенты прошли обучение в специализированной школе для больных СД, где пристальное внимание было уделено правилам подиатрического ухода. На протяжении всего периода наблюдения пациенты активно мониторировали уровень гликемии натощак и через 2 часа после основных приемов пищи. В таблице 5 обобщены данные по получаемой пациентами пероральной сахароснижающей терапии. На фоне активной сахароснижающей терапии лишь 36,8% паци-

ентов достигли целевых значений уровня HbA1c, остальные пациенты отметили лишь положительную динамику. По данным анализа предшествующего лечения, в 43,8% случаев проводилась ежегодная терапия препаратами группы альфа-липоевой кислоты, 35% пациентов систематически получали лечение витаминами группы В. При этом 8,8% пациентов отметили, что им ни разу не проводилось лечения, направленного на устранение проявлений или профилактики ДН. Из наблюдаемых пациентов только 42,1% систематически наблюдались у невролога и подиатра, а 57,9% – только у эндокринолога.

Пациенты методом случайных чисел были разделены на 2 группы. В первой группе пациентам проводилась терапия препаратом Габагамма («Вёрваг Фарма», Германия), во второй – использовалось сочетание препаратов Габагамма и Мильгамма («Вёрваг Фарма», Германия). Инъекционный курс Мильгаммы составил 10 дней с дальнейшим переходом на прием драже Мильгамма композитум (в стандартной дозе). Препарат группы габапентина – Габагамма – применялся в течение 8 недель. Первые 4 неде-

ли проводилось титрование дозы по стандартной схеме (табл. 6) [14]. Максимальная доза была достигнута к 4-й неделе лечения и составила 1200 мг утром и 1800 мг вечером.

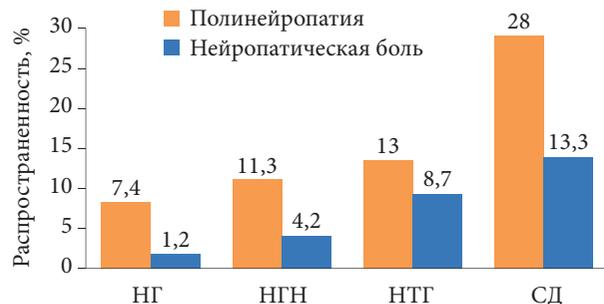


Рис. 4. Распространенность полинейропатии и нейропатической боли при нормальной гликемии (НГ), нарушении гликемии натощак (НГН), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарном диабете (СД)

Таблица 4. Дозозависимая биодоступность препарата Габагамма

Доза препарата Габагамма, мг	Биодоступность, %
4800	27
3600	33
2400	34
1200	47
900	60

Таблица 5. Пероральная сахароснижающая терапия и коррекция доз

Название препарата	Доза		Количество пациентов, получавших терапию	Примечания
	начальная	через 8 недель		
Гликлазид	30 мг	240 мг	30%	Из них через 8 недель дозу 60 мг получали 11,8%, 120 мг – 58,8%, 240 мг – 29,4%
Эксенатид	5 мкг	20 мкг	8,7%	Из них через 8 недель дозу 10 мкг получали 60%, 20 мкг – 40%
Метформин (Метфогамма)	500 мг	1700 мг	26,3%	Из них 500 мг получали 6,6%, 850 мг – 0%, 1000 мг – 20,1%, 1700 мг – 73,3%
Метформин + гликлазид	1 таб.	5 таб.	17,5%	Из них через 8 недель 1 таб. получали 5%, 2 таб. – 10%, 3 таб. – 15%, 4 таб. – 50%, 5 таб. – 20%
Вилдаглиптин + метформин	50/500 мг	50/1000 мг – 2 раза	17,5%	Из них через 8 недель дозу 50/500 мг 2 раза получали 30%, 50/850 мг 2 раза – 10%, 50/1000 мг 1 раз – 10%, 50/1000 мг 2 раза – 50%

Таблица 6. Принципы титрования дозы препарата Габагамма

День титрования дозы	Время приема Габагаммы и доза (мг) в зависимости от ИМТ						Суточная доза, мг
	утро		день		вечер		
	ИМТ норма	ИМТ ↑/ ожирение	ИМТ норма	ИМТ ↑/ ожирение	ИМТ норма	ИМТ ↑/ ожирение	
1					300	400	300/400
2			300	400	300	400	600/800
3	300		300	400	300	400	900/800
4, 5, 6	300	400	300	400	600	400	1200/1200
7, 8, 9, 10	300	400	600	400	600	800	1500/1600
11, 12, 13, 14	600	400	600	800	600	800	1800/2000
15	Возможно увеличение суточной дозы до 3600 мг в 3 приема						

ИМТ – индекс массы тела (индекс Кетле, рассчитывается по формуле: $I = m/h^2$, где m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах), ИМТ ↑ – увеличенная масса тела.

При анализе побочных явлений у 11% пациентов отмечены головокружение и сонливость, что соответствует данным международных исследований [15]. Однако при постепенном титровании дозы и применении более высокой дозы препарата в вечернее время частота нежелательных явлений уменьшалась. На рисунке 5 представлены данные о частоте побочных явлений, наблюдаемых у пациентов, участвовавших в исследовании. На наш взгляд, из противосудорожных препаратов наиболее рационально применение Габагаммы в дозе 1800 мг/сут и выше, поскольку, в отличие от карбамазепина, габапентин хорошо переносится, почти не вызывает сонливости и оказывает достаточный терапевтический эффект – уровень доказательности А для ДН с болевым синдромом. Габапентин является структурным аналогом

нейротрансмиттера ГАМК, играющей существенную роль в модуляции и трансмиссии боли. Он взаимодействует с рецепторами моноаминов, уменьшает приток кальция в пресинаптический нейрон, усиливает стабилизацию мембран и увеличивает порог деполяризации, усиливает синтез ГАМК. Анальгезирующий эффект препарата реализуется на уровне спинного мозга.

С патогенетической точки зрения у пациентов с СД оправдано применение нейротропных витаминов группы В, которые блокируют механизмы гипергликемической памяти и образование конечных продуктов гликирования. Тиаминдифосфат – производное тиамин (витамин В₁) – является коферментом ряда ферментов, участвующих в углеводном обмене. Недостаток тиамин ведет к нарушению окисления углеводов, а в тканях – к накоплению недоокисленных продуктов обмена, изменению пластического и энергетического обеспечения жизненных функций организма.

Согласно данным недавно проведенного в Латинской Америке многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного клинического исследования [16], у пациентов с умеренно выраженной ДН

комбинация габапентина в сочетании с витаминами В₁ и В₁₂ обеспечивала значительно более выраженный анальгетический эффект, чем прием прегабалина. В этом исследовании 323 пациента наблюдались в течение 12 недель, из них 52% пациентов получали комбинацию габапентина с витаминами группы В, 48% получали прегабалин. Эффективность обезболивания оценивалась по показателям визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и шкалы LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs – Лидский опросник для оценки симптомов нейропатии). Было отмечено, что в группе габапентина ослабление боли наблюдалось при величине дозы 900 мг в сутки ($p < 0,001$), в группе прегабалина – при использовании дозы 150 мг в сутки. Частота побочных эффектов в группе комбинации «габапентин + витамины группы В» была ниже, чем в группе прегабалина, – у 65 (44,52%) из 146 пациентов и у 76 (52,41%) из 145 пациентов соответственно. Анальгетический эффект в обеих группах к концу 12-й недели терапии был одинаковым и изменился с 6,5 мм до 2,5 мм по шкале ВАШ ($p < 0,562$). Таким образом, при одинаковой выраженности анальгетического эффекта профиль безопасности комбинации габапентина с витаминами группы В превосходил профиль безопасности прегабалина [16]. Учитывая, что сочетание витаминов группы В обеспечивает торможение ноцицептивных нейронов в дорсальных ядрах спинного мозга и в ядрах таламуса за счет стимуляции норадренергических и серотонинергических антиноцицептивных систем [17], а также данные зарубежных исследований, в нашем исследовании к терапии габапентином 11 пациентам был добавлен нейротропный комплекс – комбинация витаминов В₁, В₆ и В₁₂. Уже через 9–10 дней отмечена положительная динамика – уменьшение болевого синдрома, улучшение чувствительности – болевой и тактильной. В таблице 7 суммирована динамика жалоб пациентов.

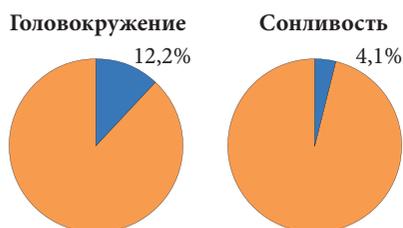
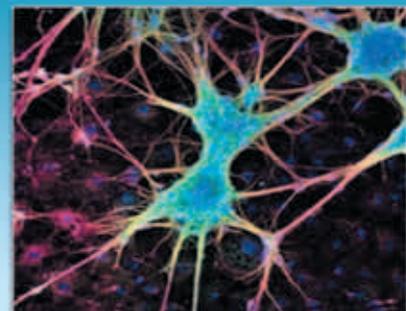


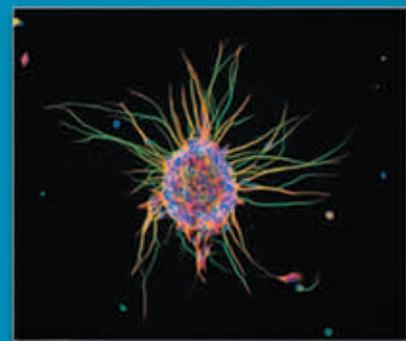
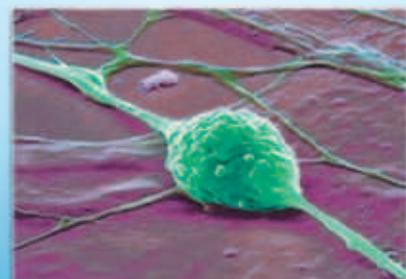
Рис. 5. Частота побочных явлений



Габagamма®

Быстро устраняет нейропатическую боль

- ✓ **Международный стандарт терапии***
- ✓ **Гибкая схема титрования**



Реклама

* Guidance on the Use of Gabapentin VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel



Осложнения сахарного диабета

Таблица 7. Динамика субъективной симптоматики нейропатии на фоне монотерапии габапентином в сравнении с комбинированной терапией «габапентин + комплекс витаминов группы В»

Симптом	Габапентин + комплекс витаминов В				Габапентин			
	Интенсивность проявлений		ППЭ	МЭ	Интенсивность проявлений		ППЭ	МЭ
	до начала лечения	через 8 недель			до начала лечения	через 8 недель		
Боль	Часто	Иногда	9-й день	21–30-й день	Часто	Иногда	15–30-й день	38–50-й день
Жжение	Практически постоянно	Иногда	10-й день	6-я неделя	Практически постоянно	Иногда	15–30-й день	6-я неделя
Парестезии	Часто	Редко	20-й день	6–8-я неделя	Часто	Редко	20-й день	6–8-я неделя
Онемение	Часто	Редко	10-й день	6–8-я неделя	Часто	Редко	10-й день	6–8-я неделя

ППЭ – первый положительный эффект, МЭ – максимум эффекта.

Таблица 8. Основные свойства препаратов Габагамма и Мильгамма

Габагамма	Мильгамма
Влияет на нейрофизиологические процессы формирования нейропатической боли	Витамин В ₁₂ : <ul style="list-style-type: none"> участие в синтезе миелиновой оболочки уменьшение болевых ощущений, связанных с поражением периферической нервной системы
Оптимальная терапия у крупных пациентов с дозировкой 400 мг	Витамин В ₆ : <ul style="list-style-type: none"> обеспечивает синаптическую передачу – участвует в синтезе нейротрансмиттеров (катехоламинов, гистамина) оказывает анальгетическое действие (подавление синтеза медиаторов воспаления) препятствуя процессам гликирования на этапе «позднего гликозилирования», пиридоксамин способен эффективно ингибировать образование конечных продуктов повышенного гликозилирования (AGE, advanced glycation endproducts)
Наличие вариантов дозировок препарата Габагамма (300 и 400 мг) позволяет точно подобрать оптимальную дозировку каждому пациенту и предотвращает возникновение нежелательной сонливости	Витамин В ₁ : <ul style="list-style-type: none"> участвует в проведении нервного импульса обеспечивает аксональный транспорт, определяющий регенерацию нервной ткани регулирует «болевою» активность нерва

Средняя доза габапентина в группе пациентов, получавших комбинацию «габапентин + витамины группы В», была ниже, чем в группе монотерапии габапентином, и составила 900 мг (300–300–300 мг). Габапентин и комплекс витаминов В, воздействующие на патогенетические аспекты формирования проявлений ДН, при

совместном применении существенно ускоряют анальгетическое действие друг друга за счет взаимной кумуляции эффекта: значительное ослабление боли и жжения в группе пациентов, принимавших комбинированную терапию, наблюдалось уже на 10-й день терапии. Пациенты, получавшие только габапентин,

отметили ослабление боли и жжения только на 15–30-й день терапии. В таблице 8 систематизированы основные «направления воздействия» терапии, а также некоторые другие характеристики изучаемых препаратов.

Помимо медикаментозных воздействий огромную роль в профилактике поздних осложнений СД имеют следующие немедикаментозные методы:

- ✓ систематическое и адекватное обучение больных в специализированной школе;
- ✓ активный самоконтроль уровня гликемии не только натощак, но и постпрандиально;
- ✓ уход за ногами;
- ✓ работа с семьей пациента с целью повышения приверженности лечению. Так, еще Гиппократ писал: «Врач должен не только сам делать все от него зависящее, но и уметь направить на пользу больного его самого, его домашних и все его окружение»;
- ✓ применение методов разгрузки стоп;
- ✓ использование хорошо подобранной обуви, исключающей механическое повреждение кожи стоп;
- ✓ применение ортопедических приспособлений, стелек, обуви, которые уменьшают повышенное давление на проблемные участки стоп, то есть значительно снижают угрозу развития язвенных дефектов стоп, натоптышей и, в конечном счете, ампутаций конечностей;
- ✓ активное наблюдение больных группы высокого риска развития язвенных дефектов, специализированная подиатрическая и терапевтическая помощь также значительно снижают частоту ампутаций нижних конечностей у больных СД.

Таким образом, комплексное применение медикаментозного и немедикаментозного воздействия позволит предупредить потерю трудоспособности и раннюю инвалидизацию вследствие неврологических осложнений СД, а также повысить качество жизни пациента с СД. 🌐

Литература
→ С. 63

**Календарный план мероприятий непрерывного повышения
квалификации медицинских работников на I полугодие 2013 года
Главное медицинское управление Управления делами
Президента Российской Федерации**

- 23 января**
Хронические цереброваскулярные заболевания
Руководитель: профессор В.И. Шмырев, главный невролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ
Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
- 6 февраля**
Фармакотерапия бронхолегочных заболеваний с позиций доказательной медицины
Руководитель: профессор В.Е. Ноников, главный пульмонолог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий пульмонологическим отделением ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ
Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
- 13 февраля**
Здоровье иммунной системы. Возможности оценки и пути коррекции
Руководители: профессор Ю.П. Резников, главный внештатный специалист по клинической иммунологии ГМУ УД Президента РФ, научный руководитель по иммунологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ; профессор Л.А. Горячкина, главный аллерголог ГМУ УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ
Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
- 14 марта**
Ежегодная конференция «Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины»
Руководители: профессор А.С. Лопатин, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ; профессор В.С. Козлов, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ
Место проведения: Центральный дом ученых, Москва, ул. Пречистенка, д. 16
- 15–18 апреля**
Российский мастер-класс с международным участием «Современная функциональная ринохирургия»
Руководитель: профессор А.С. Лопатин, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
Место проведения: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Первая университетская больница № 1, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6/1
- 23–24 апреля**
Российская научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая дерматология как междисциплинарная проблема»
Научно-консультативный комитет: Е.Л. Ноников, В.Ф. Казаков, Е.В. Липова, С.И. Роговская, А.М. Соловьева, А.И. Неробеев
Место проведения: Центральный дом ученых, Москва, ул. Пречистенка, д. 16
- 24 апреля**
Ежегодная конференция «Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины»
Руководитель: профессор Л.А. Горячкина, главный аллерголог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ
Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
- 5 июня**
Офтальмология
Руководитель: чл.-корр. РАМН С.Э. Аветисов, главный специалист по офтальмологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН
Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9
- 27–29 июня**
X Конгресс Российского общества ринологов, приуроченный к 20-летию образования общества
Руководитель: профессор А.С. Лопатин, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
Место проведения: комплекс «Измайлово», корпус Альфа, Москва, Измайловское ш., д. 71, корп. 1А

Адреса проведения мероприятий:
уточнять на сайте или по указанным телефонам

Техническая поддержка –
ООО «МедЗнания»; тел.: 8 (495) 614-40-61;
факс: 8 (495) 614-43-63.
Подробная программа – на сайте
www.medq.ru



МБУЗ МО
«МОНИКИ им.
М.Ф. Владимирского»,
Москва

Возможности применения препарата Мильгамма композитум в лечении нейропатии в общей врачебной практике

К. м. н. Н.Н. ШЕВЦОВА, к. м. н. В.А. ЛОСЕВА

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – тяжелое осложнение сахарного диабета. Лечение ДПН – один из наиболее важных вопросов современной диабетологии. В статье рассматриваются современные возможности лечения ДПН с использованием патогенетической и симптоматической терапии.

В настоящее время, по данным различных эпидемиологических исследований, отмечается быстрое увеличение количества больных сахарным диабетом (СД). По расчетам специалистов, к 2025 г. их число может превысить 380 млн (около 6% населения земного шара). Предполагается, что заболеваемость СД будет возрастать как в развитых, так и в развивающихся странах. Благодаря современным методам лечения многие пациенты с СД живут полноценной жизнью, сохраняя высокую профессиональную активность. Однако нередко СД приводит к ранней инвалидизации и смерти по причине развития поздних сосудистых осложнений заболевания, в числе которых микроангиопатии (ретинопатия и нефропатия), макроангиопатии (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей) и нейропатии, чем обусловлена большая социальная значимость СД. В настоящее время принята следующая классификация нейропатии:

- I. Поражение центральной нервной системы.
 1. Энцефалопатия.
 2. Миелопатия.
 - II. Поражение периферической нервной системы.
 1. Диабетическая полинейропатия:
 - сенсорная форма (симметричная, несимметричная);
 - моторная форма (симметричная, несимметричная);
 - сенсомоторная форма (симметричная, несимметричная).
 2. Диабетическая мононейропатия (изолированное поражение проводящих путей черепных или спинномозговых нервов).
 3. Автономная (вегетативная) нейропатия:
 - сердечно-сосудистая форма;
 - гастроинтестинальная форма;
 - урогенитальная форма;
 - бессимптомная гипогликемия;
 - другие.
- Диабетическая полинейропатия (ДПН) – одно из наиболее часто встречающихся поздних осложнений СД 1 и 2 типов [1], в его основе лежит сегментарная демие-

линизация и аксональная дегенерация. По данным различных авторов, частота ДПН колеблется от 15 до 100% и прогрессивно нарастает по мере увеличения длительности и степени тяжести СД [2]. Риск развития ДПН повышается на 10–15% на каждый ммоль/л подъема уровня гликемии натощак или 1% уровня HbA1c [3]. Существуют две взаимодополняющие теории развития ДПН: метаболическая и сосудистая. Некоторые ученые предполагают, что на ранних стадиях развития нейропатии преобладают метаболические факторы, а на поздних стадиях – сосудистые изменения [4]. В основе метаболической теории лежит активизация полиолового пути обмена глюкозы, ведущего к повышению синтеза сорбитола из глюкозы под действием фермента альдозоредуктазы. Далее под действием сорбитолдегидрогеназы из сорбитола образуется фруктоза. В норме только 1–2% глюкозы превращается в сорбитол, а в условиях гипергликемии активность этого перехода увеличивается в 7–10 раз. В некоторых исследованиях показано, что стимуляция этого пути приводит к снижению интраневрального кровотока и развитию хронической гипоксии. Активизация полиолового пути влияет на внутриклеточное об-



разование оксида азота, вызывая снижение концентрации данного высокоактивного радикала, вследствие чего уменьшается интраневральный кровоток и происходит замедление скорости проведения возбуждения по нервному волокну.

При микроциркуляторных нарушениях увеличивается образование конечных продуктов гликирования, приводящих к нарушению структуры базальной мембраны капилляров [4].

В то же время в больших количествах образуются липопротеиды низкой плотности, которые накапливаются в сосудистой стенке; происходит пролиферация гладкомышечных клеток. Под влиянием перекисного окисления липидов образуются свободные радикалы, которые обладают деструктивным действием в отношении эндотелия, а также уменьшают синтез простаглицлина, обладающего сосудорасширяющими свойствами и являющегося

физиологическим ингибитором агрегации тромбоцитов [5].

При СД снижается уровень основных жирных кислот, что способствует недостаточной и неадекватной регенерации нерва и его различным структурным изменениям, в частности аксональной атрофии.

Некоторые авторы [6] описывают клинические случаи, при которых у пациентов на фоне длительно существующей гипергликемии не отмечалось каких-либо признаков ДПН. В связи с этим возникло предположение о возможности существования генетической предрасположенности к данному осложнению СД.

Отмечено, что частые эпизоды тяжелой гипогликемии также могут быть ассоциированы с демиелинизацией нервного волокна и изменениями передних рогов серого вещества спинного мозга [6].

Клинически ДПН проявляется характерной неврологической симптоматикой, отражающей

чувствительные, двигательные и вегетативно-трофические нарушения. ДПН характеризуется наличием жгучих, симметричных, стойких болей, чаще в дистальных отделах нижних конечностей. Со временем в процесс вовлекаются и верхние конечности (рис.) [7].

Одновременно с болевым синдромом или предшествуя ему возникает нарушение чувствительности: симметричное, дистальное в виде «носков» и «перчаток». Нарушения чувствительности разнообразны: гипестезия (снижение поверхностной чувствительности), дизестезия (извращение чувствительности, при котором, например, холод воспринимается как тепло и т.п.), гиперестезия с оттенком гиперпатии (повышением порогов восприятия). Нередко обнаруживаются нарушения температурной и вибрационной чувствительности, а также мышечно-суставного чувства. Самым частым

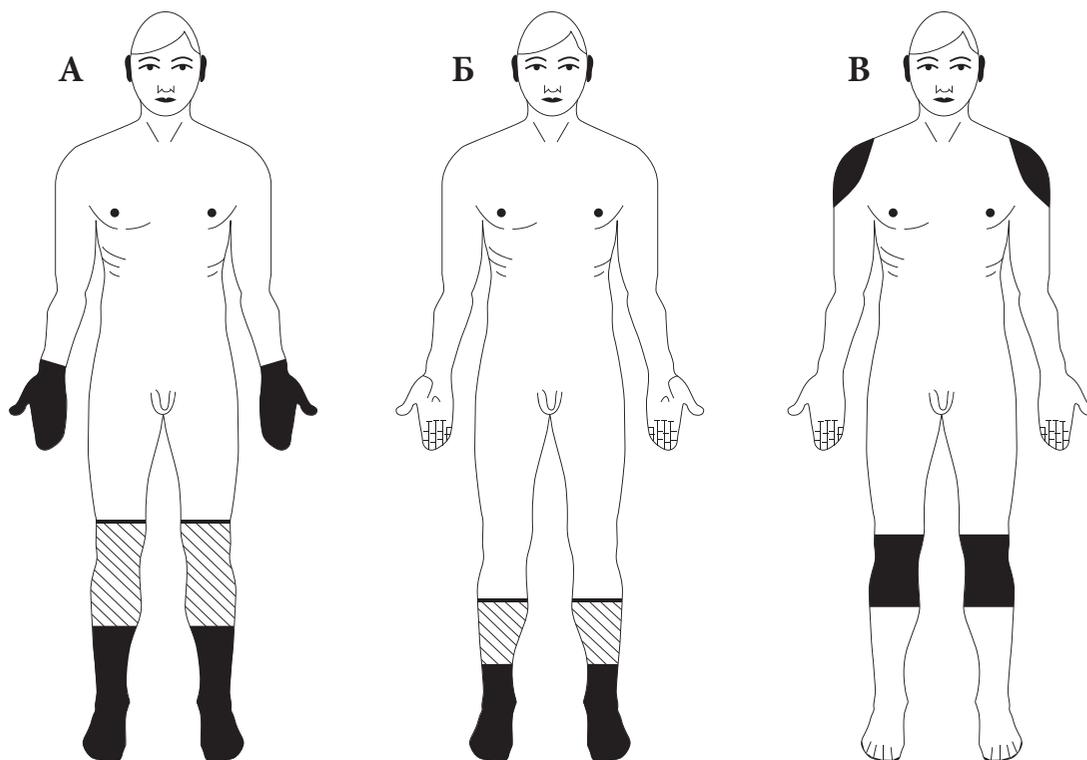


Рис. Распределение симптомов при различных вариантах диабетической нейропатии: А – дистальная полинейропатия с вовлечением толстых волокон, Б – дистальная полинейропатия с вовлечением тонких волокон, В – проксимальная полинейропатия

эндокринология



и ранним объективным симптомом ДПН является снижение или исчезновение сухожильных и периостальных рефлексов, чаще коленных и ахилловых. Помимо общеизвестных клинико-неврологических проявлений ДПН клиницисты довольно часто сталкиваются с проблемой полимонейропатии, когда пациент поступает с периферическим поражением одного или двух черепных нервов или одного из нервов конечностей на фоне ДПН. Следует обратить внимание на то, что в 10–18% случаев пациенты впервые узнают, что больны СД, когда оказываются в отделениях гнойной хирургии с осложненными формами диабетической стопы [8].

Лечебно-профилактические мероприятия при ДПН должны начинаться как можно раньше. При этом основным методом профилактики и лечения ДПН является компенсация углеводного обмена. Показанием к назначению медикаментозной терапии является наличие у пациента болевой формы ДПН (острой или хронической). Однако в исследовании EURODIAB IDDM Complications (Европейское исследование осложнений инсулинзависимого сахарного диабета) показано, что должная нормализация гликемии при СД после длительного периода гипергликемии не предупреждает развитие ДПН, это явление называют «гипергликемической памятью» [9].

Доказано, что высокие уровни глюкозы могут определять риск будущих осложнений диабета. Даже последующее продолжительное снижение уровня глюкозы в крови не влияет на скорость развития осложнений. Этот феномен также наблюдается у больных СД 2 типа, и для них концепция гипергликемической памяти может быть даже более важной с учетом отсроченного установления диагноза. В большинстве случаев СД 2 типа диагностируют лишь через 8–10 лет после появления первых признаков заболевания, сопровождающихся гипергликемией различной степени тяжести.

Существование феномена гипергликемической памяти предполагает патогенетический подход к терапии ДПН, при котором лечение должно быть направлено на блокирование образования AGE-продуктов в нервной ткани.

Механизмы гипергликемической памяти реализуются в митохондриях, сопровождая процессы окислительного стресса. Активная форма глюкозы метилглиоксаль является важным гликирующим веществом в физиологических системах и обладает высокой тропностью к белкам митохондрий. В результате гликирования белков образуются конечные продукты гликирования (AGE-(advanced glycation endproduct)-продукты), которые нарушают функционирование дыхательной цепи в митохондриях шванновских клеток нервных волокон. Избыточное образование AGE-продуктов – необратимый процесс [9].

Конечные продукты гликирования связываются со специфическим рецептором RAGE, определяющим гипергликемическую память и приводящим к окислительному стрессу. Образование связей AGE-продуктов с RAGE-рецепторами приводит к нарушению окислительно-восстановительного баланса клеток и избыточному образованию активных форм кислорода (свободных радикалов), которые вызывают повреждение митохондриальной ДНК и являются пусковым механизмом гибели нервных клеток.

Таким образом, существование феномена гипергликемической памяти предполагает патогенетический подход к терапии ДПН, при котором лечение должно быть направлено на блокирование образования AGE-продуктов в нервной ткани.

G. Jermendy (1995) отмечает снижение концентрации тиамин (витамина В₁) у больных с ДПН

[10]. Физиологически активная форма пиридоксина (витамина В₆) – пиридоксальфосфат – обладает коферментным и метаболическим эффектами, влияя на структуру и функцию нервной ткани, обеспечивает нормализацию белкового обмена и препятствует накоплению избыточных количеств нейротоксичного аммиака, что приводит к оптимизации деятельности нервной системы. Пиридоксин также увеличивает запасы магния внутри клетки, что является важным фактором, участвующим в энергетических процессах и нервной деятельности. Анальгетическое действие В₆ обусловлено его влиянием на обмен нейромедиаторов (участвует в синтезе катехоламинов). Наиболее целесообразным представляется комбинированное применение витаминов группы В, так как при совместном их введении возникает эффект синергизма, обеспечивающий усиление терапевтического действия тиамин, пиридоксин и цианокобаламина. В серии экспериментов показано, что применение комбинации тиамин, пиридоксин и цианокобаламина позволяет в значительной степени купировать болевой синдром.

Сенсационное открытие было сделано в 1952 г. японскими учеными, которые, изучая механизмы проникновения тиамин в клетку и его биотрансформацию в организме, синтезировали липофильное соединение бенфотиамин, не разрушающийся тиаминазами кишечника, полностью всасывающийся в кровь и длительно циркулирующий в организме, что очень важно для пролонгации терапевтического эффекта [11]. Исследо-

Мильгамма композитум

сохраняет нервные волокна



Защищает нервную ткань и сосуды от конечных продуктов гликирования¹



Улучшает скорость проведения нервного импульса²



Восстанавливает все виды чувствительности²



1. Hans-Peter Hammes et al., Nature Medicine, 2003 (3); 294-299

2. Stracke et al., A Benfotiamine-Vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 1996, 104 (1996): 311-316



вания у здоровых добровольцев показали, что бенфотиамин обладает большей внутриклеточной биодоступностью по сравнению с тиаминем. Поступление бенфотиамина в ткани способствует активизации ферментных систем, участвующих в утилизации глюкозы и нейтрализации конечных продуктов гликирования. Бенфотиамин повышает также эффективность синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), что ослабляет дегенеративные процессы в нервной ткани и улучшает кровоток в нервных волокнах. Исследованиями R. Bitsch и соавт. (1991) [12], К.Н. Schreeb и соавт. (1997) [13] доказано, что 40 мг бенфотиамина по своему эффекту превосходят 100 мг традиционного тиамина мононитрата. При назначении двух этих препаратов в эквивалентных дозах биологическая эффективность бенфотиамина в 10 раз превышала биологическую активность водорастворимой формы тиамина. А.И. Vinik и соавт. (2000) в экспериментах на крысах со стрептозотоциновым диабетом показали влияние бенфотиамина на проявление автономной нейропатии [1]. Также изучалось влияние бенфотиамина на развитие ретинопатии, нефропатии и на эндотелиальную функцию – доказано, что применение бенфотиамина предотвращало пролиферацию сосудов глазного дна, значительно снижало микроальбуминурию [14] и проявления неврологических нарушений и вибрационной чувствительности.

Данные клинических двойных слепых плацебоконтролируемых исследований также подтверждают эффективность бенфотиамина и пиридоксина в лечении нейропатий. Двадцати пациентам с диабетической нейропатией назначали бенфотиамин в дозе 320 мг, пиридоксин и цианокобаламин. Результаты терапии оценивались по шкале неврологических нарушений и вибрационной чувствительности. У пациентов уже через три недели лечения отмечалось достоверное улучшение по этим

показателям по сравнению с группой контроля [15]. Таким образом, витамины группы В, проявляя выраженное нейротропное действие, оправданно могут использоваться как патогенетическая терапия ДНП.

Одним из наиболее известных нейротропных блокаторов AGE-продуктов является комбинированный препарат Мильгамма композитум («Вёрваг Фарма»), который содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина. Препарат удобен в применении, его форма выпуска – драже – способствует повышению приверженности пациентов лечению, особенно в амбулаторных условиях.

В большинстве работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных применению Мильгаммы композитум в лечении ДНП, этот препарат применялся в стандартной дозе – по 3 драже в сутки (300 мг бенфотиамина + 300 мг пиридоксина) [7, 14, 16]. Уже после 3-недельного применения Мильгаммы композитум у больных на 30–50% снижалась интенсивность болей в нижних конечностях (по шкале McGill), при этом в большинстве случаев удавалось снизить дозу ранее принимаемых анальгетических средств или вообще отказаться от их приема. Отмечено ослабление субъективных ощущений, характерных для полинейропатии: частота онемения и покалываний в нижних конечностях уменьшилась с 50 до 7% в отношении каждого симптома [7, 16].

На сегодняшний день в клинической практике используют двухэтапный курс лечения ДНП. На начальном этапе лечения ДНП для достижения быстрого терапевтического эффекта проводят курс из 10 инъекций Мильгаммы (100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина, 1000 мкг цианокобаламина, 20 мг лидокаина). Тиамин в этой комбинации в дополнение к специфическим положительным эффектам пиридоксина и цианокобаламина в отношении функционального состояния пе-

риферической нервной системы оказывает достаточно быстрый анальгетический эффект. Далее переходят на пероральный прием Мильгаммы композитум (100 мг бенфотиамина, 100 мг пиридоксина), что позволяет усилить и пролонгировать терапевтический эффект. Мильгамму композитум следует назначать на 4–6 недель по 3 драже в сутки, что обеспечивает эффективное патогенетическое обоснованное воздействие при ДНП. В дальнейшем целесообразно рекомендовать повторные профилактические курсы приема Мильгаммы композитум 2 раза в год в качестве профилактического средства для предотвращения развития поздних осложнений СД.

Нейропатия – тяжелое и прогрессирующее осложнение СД, значительно снижающее качество жизни пациентов. Потеря чувствительности в дистальных отделах конечностей способствует образованию язв на стопах и инфекциям, что может привести к ампутации конечности. Таким образом, патогенетическое и симптоматическое лечение диабетической нейропатии совершенно необходимо для предупреждения таких последствий. Основа лечения всех осложнений СД, в том числе и ДНП, – компенсация углеводного обмена. Однако, учитывая возможность демиелинизации нервного волокна на фоне длительной гипогликемии или, напротив, возможность отсутствия клиники ДНП на фоне длительно существующей гипергликемии, требуется назначение препаратов, эффект которых проявляется независимо от гликемического контроля. Экспериментальными и клиническими работами доказано, что применение нейротропных блокаторов образования AGE-продуктов (Мильгамма композитум) эффективно облегчает боль и ослабляет другие симптомы нейропатии. Таким образом, их применение может быть рекомендовано в дополнение к основному лечению СД и контролю гликемии. ☀

8-й региональный научный форум

24–26 апреля 2013

М В К и м . П . А л а б и н а



ДИТЯ И МАМА
с а м а р а

ДИТЯ И МАМА САМАРА 2013



WWW.MD.RTE-EXPO.RU

ОРГАНИЗАТОРЫ:



Министерство здравоохранения
Самарской области

rte
exhibitions

Москва Тел.: +7 (495) 921 44 07 | E-mail: md@rte-expo.ru
Самара Тел.: +7 (846) 270 41 00 | E-mail: md@rte-samara.ru



Литература

С.В. ЮРЕНЕВА, Л.М. ИЛЬИНА

Постменопауза: статья старше – не значит снизить качество своей жизни

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal // www.nice.org.uk.
2. Riddell L.J., Inman V. Body weight and weight loss: are health messages reaching their target? // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 16. № 4. P. 683–687.
3. Whitlock G., Lewington S., Sherliker P. et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies // *Lancet.* 2009. Vol. 373. № 9669. P. 1083–1096.
4. Teixeira P.J., Going S.B., Houtkeeper L.B. et al. Pretreatment predictors of attrition and successful weight management in women // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004. Vol. 28. № 9. P. 1124–1133.
5. Mosca L., Ferris A., Fabunmi R. et al. Tracking women's awareness of heart disease: an American Heart Association national study // *Circulation.* 2004. Vol. 109. № 5. P. 573–579.
6. Mosca L., Linfante A.H., Benjamin E.J. et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines // *Circulation.* 2005. Vol. 111. № 4. P. 499–510.
7. Greendale G.A., Gold E.B. Lifestyle factors: are they related to vasomotor symptoms and do they modify the effectiveness or side effects of hormone therapy? // *Am. J. Med.* 2005. Vol. 118. Suppl. 12B. P. 148–154.
8. Thurston R.C., Sowers M.R., Sutton-Tyrrell K. et al. Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women // *Menopause.* 2008. Vol. 15. № 3. P. 429–434.
9. Thurston R.C., Matthews K.A., Hernandez J. et al. Improving the performance of physiologic hot flash measures with support vector machines // *Psychophysiology.* 2009. Vol. 46. № 2. P. 285–292.
10. Gaspard U. Hyperinsulinaemia, a key factor of the metabolic syndrome in postmenopausal women // *Maturitas.* 2009. Vol. 62. № 4. P. 362–365.
11. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (2-й пересмотр) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009. Т. 8. № 6. Прил. 2.
12. Sutton-Tyrrell K., Zhao X., Santoro N. et al. Reproductive hormones and obesity: 9 years of observation from the Study of Women's Health Across the Nation // *Am. J. Epidemiol.* 2010. Vol. 171. № 11. P. 1203–1213.
13. Janssen I., Powell L.H., Crawford S. et al. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. № 14. P. 1568–1575.
14. Torrens J.I., Sutton-Tyrrell K., Zhao X. et al. Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in midlife women: study of Women's Health Across the Nation // *Menopause.* 2009. Vol. 16. № 2. P. 257–264.
15. Wildman R.P., Tepper P.G., Crawford S. et al. Do changes in sex steroid hormones precede or follow increases in body weight during the menopause transition? Results from The Study of Women's Health Across the Nation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 9. P. E1695–1704.
16. Tepper P.G., Randolph J.F. Jr., McConnell D.S. et al. Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 8. P. 2872–2880.
17. Zang H., Carlstrom K., Arner P. et al. Effects of treatment with testosterone alone or in combination with estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 86. № 1. P. 136–144.
18. Quinkler M., Sinha B., Tomlinson J.W. et al. Androgen generation in adipose tissue in women with simple obesity – a site specific role for 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 5 // *J. Endocrinol.* 2004. Vol. 183. № 2. P. 331–342.
19. Matsui S., Yasui T., Tani A. et al. Association of circulating adiponectin with testosterone in women during the menopausal transition // *Maturitas.* 2012.
20. Wang P., Mariman E., Renes J. et al. The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue // *J. Cell. Physiol.* 2008. Vol. 216. № 1. P. 3–13.
21. Lee C.G., Carr M.C., Murdoch S.J. et al. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. № 4. P. 1104–1110.
22. Lemieux S., Bedard A., Piche M.E. et al. Visceral adipose tissue accumulation and cardiovascular disease risk profile in postmenopausal women with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2011. Vol. 74. № 3. P. 340–345.
23. Muscogiuri G., Chavez A.O., Gastaldelli A. et al. The crosstalk between insulin and renin-angiotensin-aldosterone signaling systems and its effect on glucose metabolism and diabetes prevention // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2008. Vol. 6. № 4. P. 301–312.
24. Raine-Fenning N.J., Brincat M.P., Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause: implications for treatment // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2003. Vol. 4. № 6. P. 371–378.
25. Hall G., Phillips T.J. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005. Vol. 53. № 4. P. 555–568.
26. Guida B., Nino M., Perrino N.R. et al. The impact of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010. Vol. 24. № 2. P. 191–195.
27. Francischetti E.A., Tibirica E., da Silva E.G. et al. Skin capillary density and microvascular reactivity in obese subjects with and without metabolic syndrome // *Microvasc. Res.* 2011. Vol. 81. № 3. P. 325–330.
28. Loffler H., Aramaki J.U., Effendy I. The influence of body mass index on skin susceptibility to sodium lauryl sulphate // *Skin Res. Technol.* 2002. Vol. 8. № 1. P. 19–22.
29. Yosipovitch G., DeVore A., Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007. Vol. 56. № 6. P. 901–916.
30. Ali I., Wojnorowska F. Physiological changes in scalp, facial and body hair after the menopause: a cross-sectional population-based study of subjective changes // *Br. J. Dermatol.* 2011. Vol. 164. № 3. P. 508–513.
31. Labrie F., Luu-The V., Labrie C. et al. Intracrinology and the skin // *Horm. Res.* 2000. Vol. 54. № 5–6. P. 218–229.
32. Mohamed-Ali V., Pinkney J.H., Coppack S.W. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998. Vol. 22. № 12. P. 1145–1158.
33. Poeggeler B., Schulz C., Pappolla M.A. et al. Leptin and the skin: a new frontier // *Exp. Dermatol.* 2010. Vol. 19. № 1. P. 12–18.
34. Scheinfeld N.S. Obesity and dermatology // *Clin. Dermatol.* 2004. Vol. 22. № 4. P. 303–309.
35. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update:



Литература

- a guideline from the American heart association // *Circulation*. 2011. Vol. 123. № 11. P. 1243–1262.
36. Hsia J., Rodabough R.J., Manson J.E. et al. Evaluation of the American Heart Association cardiovascular disease prevention guideline for women // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2010. Vol. 3. № 2. P. 128–134.
37. Sternfeld B., Wang H., Quesenberry C.P. et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation // *Am. J. Epidemiol.* 2004. Vol. 160. № 9. P. 912–922.
38. Sternfeld B., Bhat A.K., Wang H. et al. Menopause, physical activity, and body composition/fat distribution in midlife women // *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2005. Vol. 37. № 7. P. 1195–1202.
39. Lombard C.B., Deeks A.A., Teede H.J. A systematic review of interventions aimed at prevention of weight gain in adults // *Public. Health Nutr.* 2009. Vol. 12. № 11. P. 2236–2246.
40. Wen C.P., Wai J.P., Tsai M.K. et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study // *Lancet*. 2011. Vol. 378. № 9798. P. 1244–1253.
41. Knowler W., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.
42. Boeing H., Bechthold A., Bub A. et al. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases // *Eur. J. Nutr.* 2012. Vol. 51. № 6. P. 637–663.
43. Cosgrove M.C., Franco O.H., Granger S.P. et al. Dietary nutrient intakes and skin-aging appearance among middle aged american women // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 86. № 4. P. 1225–1231.
44. Lobo R.A. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones // *Maturitas*. 2008. Vol. 60. № 1. P. 10–18.
45. Augoulea A., Mastorakos G., Lambrinouadaki I. et al. Role of postmenopausal hormone replacement therapy on body fat gain and leptin levels // *Gynecol. Endocrinol.* 2005. Vol. 20. № 4. P. 227–235.
46. Salpeter S.R., Walsh J.M., Ormiston T.M. et al. Meta-analysis: effect of hormone replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women // *Diabetes. Obes. Metab.* 2006. Vol. 8. № 5. P. 538–554.
47. Norman R.J., Flight I.H., Rees M.C. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and postmenopausal women: weight and body fat distribution // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. № 2. CD001018.
48. Mattiasson I., Rendell M., Tornquist C. et al. Effects of estrogen replacement therapy on abdominal fat compartments as related to glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women // *Horm. Metab. Res.* 2002. Vol. 34. № 10. P. 583–588.
49. Gambacciani M., Ciapponi M., Cappagli B. et al. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy // *Maturitas*. 2001. Vol. 39. № 2. P. 125–132.
50. Tanko L.B., Christiansen C. Effects of 17beta-oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women // *J. Intern. Med.* 2005. Vol. 258. № 6. P. 544–553.
51. Jandeleit-Dahm K.A., Tikellis C., Reid C.M. et al. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes // *J. Hypertens.* 2005. Vol. 23. № 3. P. 463–473.
52. Dinger J., Heinemann K. Abstracts of the 13th World Congress on the Menopause. June 8–11, 2011. Rome, Italy // *Climacteric*. 2011. Vol. 14. Suppl. 1. P. 4–231.
53. White W.B., Hanes V., Chauhan V. et al. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension // *Hypertension*. 2006. Vol. 48. № 2. P. 246–253.
54. Preston R.A., White W.B., Pitt B. et al. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women // *Am. J. Hypertens.* 2005. Vol. 18. № 6. P. 797–804.
55. Доброхотова Ю.Э., Корсунская И.М., Зеленская Е.М. и др. Анжелик: клиническая эффективность и влияние на некоторые лабораторные показатели // *Гинекология*. 2006. Т. 8. № 3. С. 51–53.
56. Моргулис Ю.В., Потехаев Н.Н., Корсунская И.М. Терапевтическая коррекция состояния кожи у женщин после хирургической менопаузы // *РМЖ*. 2008. № 19. С. 1257–1261.
57. Salpeter S.R., Cheng J., Thabane L. et al. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women // *Am. J. Med.* 2009. Vol. 122. № 11. P. 1016–1022.
58. Salpeter S.R., Buckley N.S., Liu H. et al. The cost-effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women // *Am. J. Med.* 2009. Vol. 122. P. 42–52.

И.В. КУЗНЕЦОВА

**Яичниковый и маточный менструальный цикл:
функциональные нарушения и методы
негормональной коррекции**

1. Nikolaou D., Templeton A. Early ovarian ageing: a hypothesis. Detection and clinical relevance // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. № 6. P. 1137–1139.
2. Blumel J.E., Cruz M.N., Aparicio N.J. Menopausal transition, physiopathology, clinical and treatment // *Medicina (B. Aires)*. 2002. Vol. 62. № 1. P. 57–65.
3. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпрессинформ, 2004.
4. Сметник В.П. Медицина климактерия. Ярославль: Издательство Литера, 2006. С. 656–686.
5. Genazzani A.R. For what period can HRT be safely administrated? // *The 11th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility*. Paris, 2008. P. 8A–9A.
6. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. М.: МИА, 2003.
7. Sanchez-Mateos S., Alonso-Gonzalez C., Gonzalez A. et al. Melatonin and estradiol effects on food intake, body weight, and leptin in ovariectomized rats // *Maturitas*. 2007. Vol. 58. № 1. P. 91–101.
8. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S. et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2011. Vol. 113. № 1. P. 3–13.
9. Carratù B., Sanzini E. Biologically-active phytochemicals in vegetable food // *Ann. Ist. Super. Sanita*. 2005. Vol. 41. № 1. P. 7–16.
10. Куркин В.А. Современные аспекты химической классификации биологически активных соединений лекарственных растений // *Фармация*. 2002. № 2. С. 8–16.



Литература

11. Kronenberg F., Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials // *Ann. Intern. Med.* 2002. Vol. 137. № 10. P. 805–813.
12. Genazzani A.R. Non hormonal treatment of hot flushes // *Congress book of 7th Congress of European Society of Gynecology*. Paris, 2007. P. 49.
14. Marques A., Bahamondes L., Aldrighi J.M. et al. Quality of life in Brazilian women with endometriosis assessed through a medical outcome questionnaire // *J. Reprod. Med.* 2004. Vol. 49. № 2. P. 115–120.
15. Harada T., Momoeda M., Taketani Y. et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. № 3. P. 675–681.

И.В. КУЗНЕЦОВА

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в диагностике и лечении хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом

1. Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C. et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. № 10. P. 2698–2704.
2. Momoeda M., Taketani Y., Terakawa N. et al. Is endometriosis really associated with pain? // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2002. Vol. 54. Suppl. 1. P. 18–21.
3. Van Gorp T., Amant F., Neven P. et al. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004. Vol. 18. № 2. P. 349–371.
4. Bischoff F.Z., Heard M., Simpson J.L. Somatic DNA alterations in endometriosis: high frequency of chromosome 17 and p53 loss in late-stage endometriosis // *J. Reprod. Immunol.* 2002. Vol. 55. № 1–2. P. 49–64.
5. Lebovic D.I., Baldocchi R.A., Mueller M.D. et al. Altered expression of a cell-cycle suppressor gene, Tob-1, in endometriotic cells by cDNA array analyses // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 78. № 4. P. 849–854.
6. Taylor R.N. Endometriosis // *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management* / Ed. by J.F. Strauss III, R.L. Barbieri. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004. P. 691–711.
7. Osteen K., Bruner-Tran K. Endometriosis in clinical practice. Ch. 8. UK, 2005. P. 105–112.
8. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом. Синдром. Диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 520 с.
9. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2006. Т. 5. № 1. С. 82–87.
10. Luo X., Xu J., Chegini N. Gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) alters the expression and activation of Smad in human endometrial epithelial and stromal cells // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003. Vol. 1. P. 125.
11. Лубнин Д.М., Тихомиров А.Л. Принципы лечения миомы матки: от агонистов ГнРГ до эмболизации маточных артерий // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005. Т. 4. № 4. С. 76–82.
12. Ушакова Е.Л. Применение Люкрин депо при эндометриозе, миоме матки и других заболеваниях // *Бесплодный брак: Руководство для врачей* / Под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 30–37.
13. Crosignani P., Olive D., Bergqvist A. et al. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians // *Hum. Reprod. Update.* 2006. Vol. 12. № 2. P. 179–189.

Р.И. СТРЮК, А.М. МКРТУМЯН, В.А. СМИРНОВА

Гиперадренергия как фактор риска неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с нарушением жирового обмена

1. Wolf M., Sandler L., Muñoz K. et al. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 4. P. 1563–1568.
2. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* 1988. Vol. 37. № 12. P. 1595–1607.
3. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Издательство СПбГМУ, 1999.
4. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24. № 4. P. 683–689.
5. Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. et al. Insulin resistance in essential hypertension // *N. Engl. J. Med.* 1987. Vol. 317. № 6. P. 350–357.
6. Ferrannini E., De Fronzo R.A. The association of hypertension, diabetes and obesity: a review // *J. Nephrol.* 1989. № 1. P. 3–15.
7. Díez J.J., Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease // *Eur. J. Endocrinol.* 2003. Vol. 148. № 3. P. 293–300.
8. López-Bermejo A., Botas P., Funahashi T. et al. Adiponectin, hepatocellular dysfunction and insulin sensitivity // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2004. Vol. 60. № 2. P. 256–263.
9. Landsberg L. Role of the sympathetic adrenal system in the pathogenesis of the insulin resistance syndrome // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999. Vol. 892. P. 84–90.
10. Луценко Н.С. Беременность и роды у женщин с ожирением. Киев: Здоровья, 1986. 285 с.
11. Стрюк Р.И., Длуская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003. 160 с.

Р.И. СТРЮК, А.М. МКРТУМЯН, А.Б. КУСОВА

Существует ли взаимосвязь между аритмией и функциональным состоянием щитовидной железы у беременных

1. Древаль А.В., Шестакова Т.П., Нечаева О.А. Заболевания щитовидной железы и беременность. М.: Медицина, 2007.
2. Мельниченко Г.А., Мурашко Л.Е., Клименко Н.И. и др. Заболевания щитовидной железы и беременность // *РМЖ*. 1999. Т. 7. № 3. С. 145–150.
3. Фадеев В.В., Лесникова С.В., Мельниченко Г.А. Функциональное состояние щитовидной железы у беременных женщин-носительниц антител к тиреоидной пероксидазе // *Проблемы эндокринологии*. 2003. № 5. С. 23–29.
4. Варламов Т.Н., Керова А.Н., Абуд И.Ю. и др. Дисфункция щитовидной железы и беременность // *Гинекология*. 2001. Т. 3. № 2. С. 64–66.



Литература

5. Саликова С.П. Аритмии у беременных: клиника, диагностика, лечение: Дисс. ... канд. мед. наук. Оренбург, 1996.
6. Meller J., Collaman M.E. Rhythm disorders and pregnancy. New York: Alarm R. Liss, 1987.
7. Lown B., Tykocinski M., Garfein A. et al. Sleep and ventricular premature beats // *Circulation*. 1973. Vol. 48. № 4. P. 691–701.
8. Villareal R.P., Woodruff A.L., Massumi A. Gender and cardiac arrhythmias // *Tex. Heart Inst. J.* 2001. Vol. 28. № 4. P. 265–275.
9. Белецкий Ю.В., Кустева А.В., Пилипенко Н.В. и др. Прогностическое значение синусной аритмии сердца и плода // *Акушерство и гинекология*. 1989. № 11. С. 37–41.
10. Бенедиктов И.И., Сысоев Д.А., Сальников Л.В. Особенности адаптационного процесса вегетативной нервной системы у беременных с синдромом вегетососудистой дистонии // *Вестник*. 1998. № 4. С. 20–23.
11. Беременность и заболевания щитовидной железы: эндокринологические, акушерские и перинатальные аспекты. Пособие для врачей / Под ред. В.И. Краснопольского и др. М.: ИнтелТек, 2005.
12. Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Можарова Л.Г. и др. Кардиологические аспекты менопаузы // *Сердце*. 2003. № 6. С. 300–303.
13. Morreale de Escobar G., Obregón M.J., Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. № 11. P. 3975–3987.
14. Haddow J.E., Palomaki G.E., Allan W.C. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. № 8. P. 549–555.
15. Klein R.Z., Mitchell M.L. Maternal hypothyroidism and child development. A review // *Horm. Res.* 1999. Vol. 52. № 2. P. 55–59.
16. Pop V.J., Kuijpers J.L., van Baar A.L. et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1999. Vol. 50. № 2. P. 149–155.
17. Zurakowski D., Di Canzio J., Majzoub J.A. Pediatric reference intervals for serum thyroxine, triiodothyronine, thyrotropin, and free thyroxine // *Clin. Chem.* 1999. Vol. 45. № 7. P. 1087–1091.
18. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности. Диагностика, лечение, профилактика. Пособие для врачей. М.: ИнтелТек, 2003.
19. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Йоддефицитные заболевания и беременность // *РМЖ*. 1999. Т. 7. № 18. С. 866–869.
20. Glinoer D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency // *Clin. Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 40. № 1. P. 102–116.
21. Тенпермен Дж., Тенпермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: пер. с англ. М.: Мир, 1989.
22. Inzucchi S.E., Burrov G.N. The thyroid gland and reproduction. Reproductive endocrinology. Philadelphia: WB Saunders, 1999.
2. Монахов С.А. Дифференцированная терапия акне с учетом тяжести кожного процесса и спектра психоэмоциональных расстройств: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
3. Манухина Е.И. Оптимизация терапии гирсутизма у пациенток с синдромом поликистозных яичников: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002.
4. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология, клинические лекции. М.: Гэотар-Медиа, 2012. С. 213–224.
5. Abdel Fattah N.S., Shaheen M.A., Ebrahim A.A. et al. Tissue and blood superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in different clinical severities of acne vulgaris // *Br. J. Dermatol.* 2008. Vol. 159. № 5. P. 1086–1091.
6. Abdel Fattah N.S., Ebrahim A.A., El Okda E.S. Lipid peroxidation/antioxidant activity in patients with alopecia areata // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011. Vol. 25. № 4. P. 403–408.
7. Arican O., Kurutas E.B., Sasmaz S. Oxidative stress in patients with acne vulgaris // *Mediators Inflamm.* 2005. № 6. P. 380–384.
8. Полонская Н.А. Комплексное лечение угревой болезни среднетяжелого и тяжелого течения комбинированным химическим пилингом в сочетании с низкими дозами изотретиноина: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
9. Repaci A., Gambineri A., Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011. Vol. 335. № 1. P. 30–41.
10. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 11. P. 4237–4245.
11. Homburg R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome // Springer US. 2009. 238 p.
12. Polycystic ovary syndrome / Ed. by G. Kovacs, R. Norman. Cambridge, 2007. P. 42–48.
13. Чагай Н.Б., Фадеев В.В. Сложности дифференциальной диагностики и терапии неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников у пациенток репродуктивного возраста // *Проблемы репродукции*. 2009. № 3. С. 93–98.
14. Pall M., Azziz R., Beires J. et al. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. № 2. P. 684–689.
15. Федорова Т.Н. Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемического повреждения: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003.
16. Владимиров Ю.А., Арчаков А.М. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972.
17. Briganti S., Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2003. Vol. 17. № 6. P. 663–669.
18. Багыева Г.Х. Клинико-генетический и биохимический анализ болезни Паркинсона: механизмы предрасположенности, экспериментальные модели, подходы к терапии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. С. 24.
19. George R., Clarke S., Thiboutot D. Hormonal therapy for acne // *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2008. Vol. 27. № 3. P. 188–196.
20. Pizzo A., Borrielli I., Mastroeni M.T. et al. Low-dose flutamide in the treatment of hyperandrogenism in adolescents // *Minerva Pediatr.* 2008. Vol. 60. № 6. P. 1357–1366.
1. Azziz R., Sanchez L.A., Knochenhauer E.S. et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 2. P. 453–462.

И.Б. МАНУХИН, Т.Н. ФЕДОРОВА, М.А. ГЕВОРКЯН, Е.И. МАНУХИНА, Е.М. КУЗНЕЦОВА
Комплексное лечение пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями



Литература

И.В. МИСНИКОВА

Выявление сахарного диабета на ранних стадиях

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 5th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2011. 137 p. // www.idf.org/diabetesatlas.
2. Древаль А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А. и др. Распространенность сахарного диабета 2 типа и других нарушений углеводного обмена в зависимости от используемых критериев их диагностики // Сахарный диабет. 2010. № 1. С.116–121.
3. Ford E.S., Zhao G., Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55. № 13. P. 1310–1317.
4. Selvin E., Steffes M.W., Zhu H. et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 9. P. 800–811.
5. Cheng Y.J., Gregg E.W., Geiss L.S. et al. Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy prevalence in the U.S. population: Implications for diabetes diagnostic thresholds // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 11. P. 2027–2032.
6. Wilson J., Jungner G. Principles and practice of screening of disease. Geneva: World Health Organization, 1968. P. 9–149.
7. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. № 5. P. 1047–1053.
8. Geiss L.S., Pan L., Cadwell B. et al. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997–2003 // Am. J. Prev. Med. 2006. Vol. 30. № 5. P. 371–377.
9. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D., Bell R.A., D'Agostino R.B. Jr. et al. Incidence of diabetes in youth in the United States // JAMA. 2007. Vol. 297. № 24. P. 2716–2724.
10. Basu R., Breda E., Oberg A.L. et al. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance // Diabetes. 2003. Vol. 52. № 7. P. 1738–1748.
11. Kutty V.R., Soman C.R., Joseph A. et al. Random capillary blood sugar and coronary risk factors in a south Kerala population // J. Cardiovasc. Risk. 2002. Vol. 9. № 6. P. 361–367.
12. Древаль А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А. Влияние возраста и массы тела на глюкозу плазмы в ходе орального глюкозотолерантного теста у лиц без нарушений углеводного обмена // Терапевтический архив. 2009. № 10. С. 34–37.
13. Harrison T.A., Hindorff L.A., Kim H. et al. Family history of diabetes as a potential public health tool // Am. J. Prev. Med. 2003. Vol. 24. № 2. P. 152–159.
14. Valdez R. Detecting undiagnosed type 2 diabetes: family history as a risk factor and screening tool // J. Diabetes Sci. Technol. 2009. Vol. 3. № 4. P. 722–726.
15. Nishigaki M., Kobayashi K., Hitomi T. et al. Perception of offspring risk for type 2 diabetes among patients with type 2 diabetes and their adult offspring // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. № 12. P. 3033–3034.
16. Gregg E.W., Cadwell B.L., Cheng Y.J. et al. Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity levels in the U.S. // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. № 12. P. 2806–2812.
17. Koh-Banerjee P., Wang Y., Hu F.B. et al. Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men // Am. J. Epidemiol. 2004. Vol. 159. № 12. P. 1150–1159.
18. Hu G., Lindström J., Valle T.T. et al. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164. № 8. P. 892–896.
19. Janssen I., Katzmarzyk P.T., Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk // Am. J. Clin. Nutr. 2004. Vol. 79. № 3. P. 379–384.
20. Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J. et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. № 11. P. 790–797.
21. De Munter J.S., Hu F.B., Spiegelman D. et al. Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and systematic review // PLoS Med. 2007. Vol. 4. № 8. P. e261.
22. Hu F.B., Willett W.C. Optimal diets for prevention of coronary heart disease // JAMA. 2002. Vol. 288. № 20. P. 2569–2578.
23. Tenerz A., Lönnberg I., Berne C. et al. Myocardial infarction and prevalence of diabetes mellitus. Is increased casual blood glucose at admission a reliable criterion for the diagnosis of diabetes? // Eur. Heart J. 2001. Vol. 22. № 13. P. 1102–1110.
24. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // Ann. Intern. Med. 2008. Vol. 148. № 11. P. 846–854.
25. Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D. et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9677. P. 1773–1779.
26. Yaouanq J.M. Diabetes and haemochromatosis: current concepts, management and prevention // Diabete Metab. 1995. Vol. 21. № 5. P. 319–329.
27. Salonen J.T., Tuomainen T.P., Nyyssönen K. et al. Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study // BMJ. 1998. Vol. 317. № 7160. P. 727.
28. Baan C.A., Ruige J.B., Stolk R.P. et al. Performance of a predictive model to identify undiagnosed diabetes in a health care setting // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. № 2. P. 213–219.
29. Heldgaard P.E., Griffin S.J. Routinely collected general practice data aids identification of people with hyperglycaemia and metabolic syndrome // Diabet. Med. 2006. Vol. 23. № 9. P. 996–1002.
30. Glümer C., Carstensen B., Sandbaek A. et al. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. № 3. P. 727–733.
31. Implementation of Type 2 Diabetes Prevention Plan in Pirkanmaa, South Ostrobothnia, North Ostrobothnia, Northern Savo and Central Finland Hospital districts. Tampere: Finnish Diabetes Association, 2006. 62 p.
32. Herman W.H., Smith P.J., Thompson T.J. et al. A new and simple questionnaire to identify people at increased risk for undiagnosed diabetes // Diabetes Care. 1995. Vol. 18. № 3. P. 382–387.
33. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data // BMJ. 1998. Vol. 317. № 7155. P. 371–375.
34. Мисникова И.В., Древаль А.В., Барсуков И.А. Новый подход к проведению скрининга для выявления ранних нарушений углеводного обмена // Проблемы эндокринологии. 2011. № 1. С. 80–85.



Литература

Е.В. ДОСКИНА

Болевая диабетическая нейропатия: международный опыт комбинированной терапии

1. *Ахвердиева М.К.* Диабетическая вегетативная кардиальная нейропатия // Южно-Российский медицинский журнал. 2004. № 2. С. 15–26.
2. *Hanefeld M.* Postprandial hyperglycaemia: noxious effects on the vessel wall // Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2002. № 129. P. 45–50.
3. *Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R. et al.* Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 5. P. 1090–1096.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 5-й вып. М., 2011.
5. *Дедов И.И., Анциферов А.С.* Основные задачи здравоохранения по выполнению Сент-Винсентской декларации, направленной на улучшение качества лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. 1992. Т. 2. № 1. С. 4–12.
6. *Betteridge D.J.* Epidemiology of the cardiac complications of type 2 diabetes mellitus // Medicographia. 2001. Vol. 23. P. 95–99.
7. *Metzger B.E., Coustan D.R.* Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. Suppl. 2. P. B161–B167.
8. *Балаболкин М.И.* Эндокринология. М.: Универсум паблишинг, 1996. С. 28–29.
9. *Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al.* Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // Pain Med. 2009. Vol. 10. № 2. P. 393–400.
10. *Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al.* Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 3. P. 464–469.
11. International Guidelines on the Out-patient Management of Diabetic Peripheral neuropathy. Abingdon: The Medicine Group (Education) Ltd., 1998.
12. *Kempler P.* Neuropathies. Budapest: Springer, 2002.
13. *Зинченко В.П., Долгачева Л.П.* Внутриклеточная сигнализация. Пущино, 2003.
14. Guidance on the Use of Gabapentin. VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel.
15. *Sandercock D., Cramer M., Wu J. et al.* Gabapentin extended release for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 2. P. e20.
16. *Alpizar M., Mimenza A.J.* Gabapentin/vitamins B1/B12: an efficacious and safe combination for painful diabetic peripheral neuropathy control S479 // EASD 2012.

17. *Reyes-García G., Medina-Santillán R., Terán-Rosales F. et al.* Characterization of the potentiation of the antinociceptive effect of diclofenac by vitamin B complex in the rat // J. Pharmacol. Toxicol. Methods. 1999. Vol. 42. № 2. P. 73–77.

Н.Н. ШЕВЦОВА, В.А. ЛОСЕВА

Возможности применения препарата Мильгамма композитум в лечении нейропатии в общей врачебной практике

1. *Vinik A.I., Park T.S., Stansberry K.B. et al.* Diabetic neuropathies // Diabetologia. 2000. Vol. 43. № 8. P. 957–973.
2. *Ziegler D.* Treatment of neuropathic pain // Textbook of diabetic neuropathy. New York: Thieme, 2002. P. 211–224.
3. *Haupt E.* 4th International Symposium on Diabetic Neuropathy. Noordwijkerhout, 1997.
4. *Аметов А.С., Карпова Е.В.* Роль Мильгаммы композитум в лечении диабетической полинейропатии // РМЖ. 2010. № 23. С. 1437–1440.
5. *Young M.J., Boulton A.J., MacLeod A.F. et al.* A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // Diabetologia. 1993. Vol. 36. № 2. P. 150–154.
6. *Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al.* The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // Neurology. 1993. Vol. 43. № 4. P. 817–824.
7. *Левин О.С.* Полинейропатии. Клиническое руководство. М.: МИА, 2005. 496 с.
8. *Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б.* Новые возможности лечения диабетической периферической невропатии // Фарматека. 2010. № 3. С. 58–63.
9. *Бегма А.Н., Бегма И.В.* Значение нейротропной терапии в предотвращении развития трофических язв при диабетической полинейропатии // Трудный пациент. 2011. № 12. С. 28.
10. *Jermendy G.* The effectiveness of Milgamma in treatment of diabetic polyneuropathy // Medicus Universalis. 1995. Vol. 15. P. 217–220.
11. *Аметов А.С., Солуянова Т.Н.* Применение Мильгаммы композитум в лечении поздних осложнений сахарного диабета // РМЖ. 2009. Т. 17. № 10. С. 687–691.
12. *Bitsch R., Wolf M., Möller J. et al.* Bioavailability assessment of the lipophilic benfotiamine as compared to a water-soluble thiamin derivative // Ann. Nutr. Metab. 1991. Vol. 35. № 5. P. 292–296.
13. *Schreeb K.H., Freudenthaler S., Vormfelde S.V. et al.* Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997. Vol. 52. № 4. P. 319–320.
14. *Мктрумян А.М., Подачина С.В.* Мильгамма композитум – препарат выбора в лечении диабетической нейропатии // РМЖ. 2008. Т. 16. № 28. С. 1887–1891.
15. *Estrada D.E., Ewart H.S., Tsakiridis T. et al.* Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alpha-lipoic acid/thioctic acid: participation of elements of the insulin signaling pathway // Diabetes. 1996. Vol. 45. № 12. P. 1798–1804.
16. *Шилов А.Ш., Авшалумов А.М.* Мильгамма и Мильгамма композитум в лечении диабетической полинейропатии // Фарматека. 2009. № 2. С. 128–133.

3 - 4 ИЮНЯ
2013 г.

Здание Правительства Москвы
ул. Новый Арбат, д. 36/9

В рамках **Конгресса** пройдет работа
*ежегодной сессии для руководителей и
сотрудников региональных
сосудистых центров и первичных
сосудистых отделений*

- Основные принципы организации реабилитационных мероприятий у пациентов с церебральным инсультом в условиях сосудистых отделений.
- Подготовка кадров для работы в сосудистых отделениях.
- Диагностика в реабилитации пациентов с церебральным инсультом.
- Эффективность реабилитации.

V Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2013

**«МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ
КОГНИТИВНЫХ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ
РАССТРОЙСТВ»**

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

Hi+Med
ИНСТРУМЕНТЫ
ДИАГНОСТИКИ


MEDIA MEDICA

Поликлиника
Информационный ресурс для специалистов
и пациентов

Анналы
НЕВРОЛОГИИ

Stroke

Фармакологическая
информационная система

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «ДИАЛОГ»
т/ф (495) 631-73-83

dialog2008@inbox.ru
tv_press@inbox.ru
www.expdialog.ru



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

□ Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека □ Результаты изучения генома человека – практическому здравоохранению □ Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения □ Персонализированная медицина □ Рациональная фармакотерапия в педиатрии □ Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей □ Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека □ Депрессивные и болевые расстройства в общей медицинской практике – актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения □ Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

□ Кардиология □ Акушерство и гинекология □ Педиатрия (гастроэнтерология)
□ Гастроэнтерология □ Фтизиатрия □ Педиатрия (догоспитальная помощь)
□ Внутренние болезни □ Клиническая фармакология □ Педиатрия (кардиология)
□ Химиотерапия и антибиотики □ Стоматология □ Педиатрия (неврология и нейрогенетика)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

□ Кардиология □ Стоматология □ Гастроэнтерология
□ Внутренние болезни □ Клиническая фармакология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

■ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.12	28.12.12
Тезисы	01.09.12	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.12	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.12	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.12	07.03.13

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

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

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: www.medlife.ru

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

Новый глюкометр
OneTouch® SelectSimple™
(УанТач СелектСимпл)

Оптимально для
пациентов на пероральных
сахароснижающих препаратах

Ничего лишнего

- Без кнопок
- Без кодирования
- Звуковые сигналы при высоком и низком уровне глюкозы



Частые сигналы
и мигающая
стрелка при
уровне
 $\leq 3,8$ ммоль/л

Редкие сигналы
и мигающая
стрелка
при уровне
 $\geq 13,3$ ммоль/л

Глюкометр OneTouch® SelectSimple™
работает вместе с тест-полосками
OneTouch® Select®



БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ
линия LifeScan в России:
8-800-200-83-53
www.lifescan.ru

Johnson & Johnson

ONETOUCH®
SelectSimple™

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ