

Содержание



АКУШЕРСТВО

Особливості гострих респіраторних вірусних захворювань у вагітних

О.В. Ісламова 25

Принципы этиотропной коррекции влагалищного дисбаланса у беременных с бактериальным вагинозом

К.В. Воронин, Бэн Саада Нахла, И.С. Гарагуля и др. 40

ГИНЕКОЛОГИЯ

Лікування вагінальних інфекцій препаратом Кліон-Д 100

Г.І. Резніченко, Н.Ю. Резніченко, В.М. Плотнікова 13

Сравнительная оценка активности составляющих препаратов

Полижинакс и Тержинакс in vitro 22

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Особенности урогенитального трихомоноза в гестационном и перинатальном периодах

Г.И. Мавров, Т.В. Осинская 5

Конференция «Фармакотерапия в сексологии, андрологии и урологии»

Лечение инфекций мочевыводящих путей и урогенитального хламидиоза

Д.Д. Иванов, О.В. Ромащенко 17

Перспективы использования фитотерапии в урологической практике

Курт Набер, Л.А. Синякова, С.А. Возианов 28

Устойчивость бактерий

к антибиотикам и ее эволюция

А.Г. Дьяченко 32

20 октября — Всемирный день борьбы с остеопорозом

..... 42

Гормональная контрацепция и костная ткань

Н.В. Григорьева 44

Нобелівський комітет оголосив імена лауреатів премії у галузі фізіології та медицини 2012 р.

..... 65

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Книжная полка 64

Анонс 20



ПОЛИЖИНАКС
ПОЛИЖИНАКС ВИРГО
НЕОМИЦИН+ПОЛИМИКСИН В+НИСТАТИН

БАЛАНС между
ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ
и БЕРЕЖНЫМ
ОТНОШЕНИЕМ
к экосистеме
влагалища



-  надежно и бережно действует при бактериальном вагините и кандидозе
-  действует на возбудителей наиболее распространенных инфекций
-  оказывает противовоспалительное действие без гормонов
-  для лечения и профилактики послеоперационных и послеродовых осложнений

Состав: 1 вагинальная капсула содержит неомицина сульфат 35 000 МО, полимиксина В сульфат 35 000 МО, нистатин 100 000 МО. Фармакотерапевтическая группа. Противомикробные и антисептические средства для применения в гинекологии. Код АТС G01A A50**. Показания. Лечение вагинита, вызванного условно-патогенными микроорганизмами, в том числе: бактериальный вагинит, вызванный бифидобактериями; вагинальный кандидоз; вагинальный кандидоз, вызванный дрожжевыми грибами рода Candida; вагинит, вызванный смешанной инфекцией. С целью профилактики инфекционных осложнений. Полижинакс рекомендуется перед началом любого хирургического вмешательства на половых органах, перед аборт, установлением внутриматочного средства, перед и после диатермокоагуляции шейки матки, перед проведением внутриматочных и экстраматочных исследований, перед родами. Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Способ применения и дозы. Внутрь применять интравагинально вечером перед сном 1 капсулу в сутки. Курс лечения - 12 дней, профилактический курс - 6 суток. Не прекращать лечение во время менструации. Побочные реакции. При применении препарата в рекомендуемых дозах риск возникновения побочных эффектов минимален. Побочные эффекты антибиотикотерапии обнаруживаются очень редко при вагинальном применении. При локальном применении препарата аллергические реакции (сыпняк, крапивница), реакции местного раздражения и контактный дерматит бывают очень редко.

Представительство в Украине:
Киев 01001, ул. Малая Житомирская, 6
Тел.: (044) 278 06 38, innotech@innotech.com.ua

1. Инструкция для медичного застосування Поліжинаксу та Поліжинаксу Вірго
2. HAS 2009. Contention de la grossesse. Avis du 1er avril 2009. Polyginax® capsule vaginale et Polyginax® Virgo capsule vaginale.
3. Nosoco tech. Mesures in-vitro de l'activité de 2 antibiotiques et d'un antifongique vis-à-vis de 17 souches bactériennes. Evaluation de leur association au sein de plusieurs spécialités pharmaceutiques à usage gynécologique. Lyon 25 février 2009.

Учредитель

Игорь Иванченко

Руководитель проекта

Татьяна Артюнина

Издатель

«Медицинские аспекты
здоровья женщины»

Генеральный директор

Анастасия Чаплыженко

Медицинский директор

Валерий Кидонь

Отдел рекламы

Анастасия Чаплыженко
Chaplyzhenko@id-zu.com

Шеф-редактор

Мария Арефьева
m_arefyeva@inbox.ru
Arefieva@id-zu.com

Ответственный секретарь

Алла Яворская

Медицинские редакторы

Марина Малей
Ольга Жигунова

Литературные редакторы

Алла Яворская
Анастасия Классен
Елена Заболотная

Дизайн/верстка

Елена Заболотная

Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 391-31-40
parubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 17.10.2012
Заказ № 17/10
Печать — ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы,
не разделяя точки зрения авторов.
За достоверность фактов, цитат, имен,
географических названий и иных сведений
отвечают авторы. Материалы с пометкой  публикуются на правах рекламы.
Публикация с пометкой  содержит
информацию о лекарственных средствах
и предназначена для специалистов
здравоохранения и фармацевтических
работников. Правовой режим информации,
изложенной в этом издании или
предоставленной для распространения
на специализированных мероприятиях,
в первую очередь определяется
Законом Украины от 25.06.1993 г. №3322-ХІІ
«О научно-технической информации».
Ответственность за содержание рекламных и
информационных материалов несут податели.
Перепечатка материалов допускается только
с разрешения редакции.
Защищено авторским правом.
Рукописи не возвращаются.

Адрес редакции:

04123, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж
тел.: (044) 391-31-41

© Иванченко И.Д., 2006.



Редакционная коллегия

Бенюк Василий Алексеевич

д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3 НМУ им. А.А. Богомольца

Венцовский Борис Михайлович

член-кор. НАМН Украины, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии №1 НМУ им. А.А. Богомольца

Веропотвелян Петр Николаевич

к.мед.н., заслуженный врач Украины, заведующий амбулаторным отделом
патологии репродуктивной функции человека ОКУ «Межобластной центр
медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

Веропотвелян Николай Петрович

к.мед.н., главный врач ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики
и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

Воробьева Людмила Ивановна

д.мед.н., профессор, руководитель отдела онкогинекологии
Национального института рака АМН Украины

Гнатко Елена Петровна

д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2
НМУ им. А.А. Богомольца

Давыдова Юлия Владимировна

д.мед.н., заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии
и постнатальной реабилитации Института педиатрии,
акушерства и гинекологии НАМН Украины

Дубоссарская Зинаида Михайловна

заслуженный деятель науки и техники Украины, д.мед.н., профессор
кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии
ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Дубоссарская Юлианна Александровна

д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии
и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Жабченко Ирина Анатольевна

д.мед.н., заведующая отделением патологии беременности и родов
Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Калюжная Людия Денисовна

д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Кузнецов Валерий Николаевич

д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика

Лившиц Людмила Аврамовна

д.мед.н., профессор, заведующая отделом геномики человека
Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины

Маньковский Борис Никитич

член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор,
заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Мегведь Владимир Исаакович

член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий отделением внутренней
патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Поворознюк Владислав Владимирович

д.мед.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-
двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины,

Смолянко Иван Иванович

д.мед.н., профессор, руководитель отдела опухолей грудной железы и ее
реконструктивной хирургии Национального института рака АМН Украины

Татарчук Татьяна Феофановна

член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующая отделом эндокринной
гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Ткаченко Руслан Афанасьевич

д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии
НМАПО им. П.Л. Шупика,

Шунько Елизавета Евгеньевна

д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Бигер Давид

профессор, Государственный медицинский центр «Тел Ашомер Шеба», Израиль

Гомель Виктор

профессор факультета акушерства и гинекологии (Medicine University of British
Columbia), Ванкувер, Канада



Особенности урогенитального трихомоноза в гестационном и перинатальном периодах

Г.И. Мавров, д.мед.н., профессор, директор ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», заведующий кафедрой дерматовенерологии ХМАПО

Т.В. Осинская, к.мед.н., ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», г. Харьков

Часть I. Трихомоноз беременных

Возбудителем мочеполового трихомоноза является влагалищная трихомонада — *Trichomonas vaginalis*, которая относится к семейству простейших (*Protozoa*), классу жгутиковых (*Flagellata*), роду трихомонад (*Trichomonas*). Из известных на сегодняшний день более 50 разновидностей трихомонад у человека паразитируют три вида: комменсалы *Trichomonas tenax* (в полости рта) и *Trichomonas hominis* (в желудочно-кишечном тракте), а также патогенная *T. vaginalis* (в мочеполовом тракте).

Впервые *T. vaginalis* была описана в 1836 г. парижским врачом А. Donne, однако только через 100 лет урогенитальный трихомоноз был официально признан венерическим заболеванием.

В настоящее время трихомоноз является самым распространенным венерическим заболеванием в структуре инфекций, передающихся половым путем (ИППП), с удельным весом около 40%. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется примерно 200 млн новых случаев трихомоноза. В Украине выявляется в среднем 240 тыс. больных в год. В экономически развитых странах частота инфицирования *T. vaginalis* клинически здоровых женщин составляет 2-10%, при этом влагалищная трихомонада обнаруживается менее чем у 5% мужчин при асимптомном течении заболевания. По данным различных авторов, среди воспалительных процессов мочеполового тракта частота трихомоноза колеблется от 60 до 85%. Примерно в 70% случаев заражение происходит при внебрачных половых связях. Женщины, имеющие случайные половые контакты, подвергаются заболеванию в 3,5 раза чаще, чем находящиеся в первом браке. Уровень заболеваемости трихомонозом среди заключенных и женщин, занимающихся коммерческим сексом, составляет 50-60%.

Наиболее частым проявлением трихомоноза у женщин являются вагиниты, вульвиты, уретриты, циститы, бартолиниты, эндоцервициты, эрозии шейки матки, эндометриты, аднекситы,

эрозивно-язвенные поражения слизистых и кожи. Также у этой категории пациенток отмечается повышенный риск развития бесплодия и рака шейки матки. Вместе с тем в 10-65% случаев трихомоноз протекает в субманифестных и асимптомных клинических формах, что снижает репрезентативность эпидемиологических исследований за счет уменьшения объема выборки, а также приводит к неконтрольному заражению половых партнеров и неблагоприятным отдаленным последствиям. Также не исключается экстрагенитальное обнаружение *T. vaginalis* в пустулах и папулах кожных покровов, верхнечелюстной (гайморовой) пазухе, лакунах и глоточных миндалинах, конъюнктиве глаз, ушных раковинах, перинефральных абсцессах, прямой кишке, легких новорожденных. Имеются сообщения о влиянии трихомонад на ЦНС и желудочно-кишечный тракт (гастриты, колиты). В недавних работах, посвященных изучению взаимодействия между вирусами и трихомонадами, выявлено, что последние могут быть переносчиками вирусов, в частности ВИЧ [3-6].

В то же время данные литературы об истинной заболеваемости, формах проявления трихомоноза у беременных, значении данной инфекции в патологии периода гестации достаточно противоречивы.

Впервые у беременных урогенитальные трихомонады были выявлены И.П. Лазаревичем в 1870 г. Возможность трихомонадной инвазии внутренних половых органов зависит от срока беременности, на котором имело место инфицирование. Если заражение произошло до формирования хориоамниотических оболочек, вероятность восходящего пути распространения инфекции достаточно высока, развивается воспаление плодных оболочек (хориоамнионит) и трихомонадный эндометрит. Беременность в таком случае в большинстве наблюдений прерывается в результате самопроизвольного выкидыша или мертворождения. Преждевременные роды и



самопроизвольные выкидыши у пациенток с трихомонадной инфекцией встречаются в два раза чаще, чем у женщин при отсутствии *T. vaginalis*. Если заражение трихомонозом произошло после формирования хориоамниотических оболочек, восходящая инфекция развивается редко. Внутренний зев шейки матки является границей восходящего распространения *T. vaginalis* благодаря сжатию мускулатуры шейки матки и резко щелочной реакции секрета эндометрия. Патогистологические изменения стенки влагалища у беременных и родильниц при трихомонозе гениталий характеризуются наличием признаков воспалительного процесса в тканях с образованием изъязвлений и папиллярных разрастаний.

Потеря защитных барьеров во время родов создает предпосылки у рожениц и родильниц для развития восходящего трихомонадного процесса с поражением органов малого таза, включая нижний отдел прямой кишки [1, 6-13].

Ниже приводим некоторые данные ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», полученные в результате изучения особенностей трихомонадной инфекции в период гестации.

При анализе путей выявления трихомоноза беременных было отмечено, что в основном диагностирование активно производится акушерами-гинекологами на ранних сроках гестации. Особо хочется подчеркнуть, что к венерологам смежные специалисты направляют беременных по поводу лечебно-диагностических мероприятий, касающихся других ИППП, и только в единичных случаях в связи с трихомонадной инфекцией. Это демонстрирует низкую эпиднастороженность в отношении трихомоноза, что, по нашему мнению, приводит к неэффективному лечению других ИППП почти в каждом втором случае, учитывая способность трихомонад являться резервуаром для бактерий и вирусов.

В результате наших исследований было установлено следующее:

- группу инфекционного риска по урогенитальному трихомонозу составили беременные с высоким уровнем акушерско-гинекологической патологии, так как распространенность *T. vaginalis* среди этих женщин была равна 55%;
- заболевание беременных трихомонозом почти в 90% случаев расценивалось как хронический процесс;
- только у трети женщин болезнь протекала как моноинфекция;
- у большинства (65%) беременных выявлено наличие сопутствующей урогенитальной инфекции, в частности грибковой (40%), уреаплазменной (30%), хламидийной (15%), микоплазменной (7%), условно-патогенной (14%), сифилитической (2%);
- патология урогенитального тракта встречалась у 85% женщин (жалобы на выделения,

зуд, жжение, дизурию; вульвовагиниты, аднекситы, уретриты, эндоцервициты, эрозии шейки матки);

- бессимптомное течение наблюдалось у одной трети беременных.

Хочется отметить, что у каждой второй женщины трихомоноз являлся исходным неблагоприятным фоном для течения гестационного периода и фактором риска развития его осложнений, при этом статистически чаще при смешанном процессе:

- преобладали такие осложнения, как фетоплацентарная недостаточность (30%), гестозы (27%), угроза прерывания (40%), гестационный пиелонефрит (23%), раннее излитие околоплодных вод (20%), синдром задержки внутриутробного развития (9%), преждевременные роды (3%);
- в 3% случаев встречались выкидыши, антенатальная гибель плода.

В результате наших исследований была установлена возможность восходящего инфицирования *T. vaginalis* околоплодных вод и амниотических оболочек с развитием хориоамнионита и возможным заражением плода. При морфологическом исследовании амниотической оболочки трихомонадный хориоамнионит характеризовался дистрофическими изменениями и массивным фибриноидным некрозом эпителия, неравномерностью базальной мембраны, склеротическими изменениями губчатого вещества, а также сосудистыми изменениями в виде десквамации эндотелия, гиалинизации и инфильтрации лимфоидными элементами стенок сосудов и периваскулярного склероза. Среди эпителиоцитов и полей фибриноида встречались *T. vaginalis* (одиночные некрупные клетки треугольной формы с наличием округлого ядра и базофильной цитоплазмой). Вокруг трихомонад в эпителии наиболее выражены некробиотические процессы и признаки воспаления с активной макрофагальной реакцией, направленной на элиминацию возбудителя (рис.).

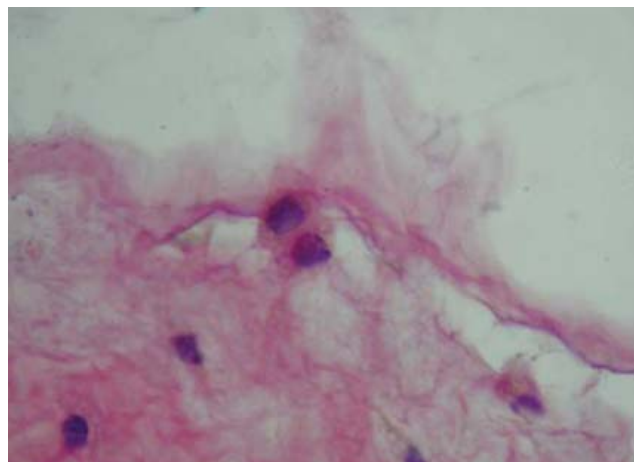


Рисунок. Наличие среди очагов фибриноидных изменений *T.vaginalis* (клеток с треугольными очертаниями и округлым ядром). Окрашивание гематоксилином и эозином, х 1000 (Мавров Г.И., Осинская Т.В.)



На основании полученных данных нами установлены следующие факторы риска перинатального инфицирования *T. vaginalis*:

- возраст инфицированных матерей от 21 до 30 лет;
- раннее начало половой жизни и низкий уровень индивидуальной профилактики ИППП;
- недиагностированная и несанированная трихомонадная инфекция до родов;
- инфицирование *T. vaginalis* амниотической жидкости и оболочек с развитием хориоамнионита;
- наличие других урогенитальных инфекций;
- акушерско-гинекологическая и соматическая патология;
- высокая частота гестационных осложнений;
- характер родоразрешения;
- пол новорожденных (чаще у девочек).

Для снижения частоты трихомонадных поражений у беременных, гестационных и перинатальных рисков применяются организационные формы, принципы общих и индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий как и при других ИППП. Учитывая своеобразие этиопатогенеза и эпидемиологических особенностей течения трихомоноза у данного контингента больных, они включают: устранение факторов риска и предупреждение инфицирования, раннее выявление инфекции на этапе планирования беременности, лечение больных и их половых партнеров для предотвращения прогрессирования заболевания и неблагоприятного влияния на исход беременности, индивидуальную профилактику, а также преемственность в работе акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, урологов и других специалистов.

Алгоритм основных рекомендаций по лечебно-профилактическим мероприятиям, направленным на борьбу с трихомонадной инфекцией у беременных

Диагностика

В связи с анатомо-физиологическими процессами, происходящими в период беременности, клинические проявления заболевания не являются надежными критериями для верификации диагноза трихомонадной инфекции. Залогом успешной диагностики трихомоноза является сочетание различных методов как классических, так и альтернативных (микроскопический, культуральный, серологический, методы молекулярной генетики). Однако именно культуральный метод, считающийся золотым стандартом, наиболее приемлем для верификации диагноза у беременных, поскольку является высокочувствительным и специфичным (выше 90%).

Обследование (с обязательным использованием бактериологического метода обнаружения *T. vaginalis*) следует проводить:

- мужчинам и женщинам, вступающим в брак и планирующим рождение детей;

- всем беременным (выделение групп инфекционного риска);
- беременным с жалобами со стороны урогенитального тракта;
- беременным с другими ИППП;
- беременным с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом;
- беременным, находящимся в близком контакте (в т.ч. половом) с инфицированным субъектом, включая семейные очаги.

Лечение

Результаты наших исследований свидетельствуют об обоснованности и необходимости лечения трихомоноза во время гестации, поскольку своевременно назначенная специфическая терапия приводит к клинко-этиологическому излечению, санации родовых путей, нормальному течению беременности, родов и послеродового периода, а также рождению здорового ребенка. Однако терапия трихомоноза во время беременности остается сложной проблемой из-за возможного неблагоприятного воздействия этиотропных препаратов на плод. В доступной нам литературе отсутствуют сообщения о лечении трихомонадной инфекции в I триместре беременности, т.е. в период органогенеза и плацентации, что связано с недостаточной информацией об отсутствии тератогенного действия специфических препаратов на эмбрион. В то же время лечение трихомоноза во время беременности и в послеродовом периоде необходимо. Поэтому поиск эффективных и безопасных для эмбриона лекарственных средств является актуальной задачей современной фармакологии.

В I триместре беременности рекомендуют ежедневное смазывание уретры и влагалища 4% водным раствором метиленового синего, бриллиантового зеленого или раствором марганцевого калия в разведении 1:10 000.

Во II триместре рекомендуется назначение этиотропной терапии. Основными препаратами для специфического лечения трихомонадной инфекции беременных остаются производные нитроимидазолов, используемые во II-III триместре. Метронидазол проявляет высокую активность, хорошо всасывается, проходит через плаценту и гематоэнцефалический барьер.

Во II триместре беременности женщинам назначают исключительно местную терапию с использованием вагинальных форм метронидазола (монокомпонентных, комбинированных) в течение 10 дней. Интравагинальный способ введения препарата хорош тем, что многослойный плоский эпителий влагалища обладает минимальной всасывающей способностью, что исключает повреждающее действие лекарственного вещества на плод. Данное положение подтверждается исследованиями американского центра генетических исследований, в ходе которых установлено, что при пероральном применении 1 г метронидазола через 2 ч в крови пациенток



обнаруживается 100% вводимой дозы, а при вагинальном применении — только 2% [2, 11].

Учитывая, что в 70% случаев трихомоноз у беременных представляет собой смешанный процесс в ассоциации с другими инфекциями, мы рекомендуем использование местных комбинированных препаратов, содержащих орнидазол, тернидазол (мератин комби, неотризол, тержинан и др.) в течение 10 дней. Такая продолжительность курса терапии обусловлена тем, что во II триместре уже развиваются окислительно-восстановительные реакции у плода, связанные с инаktivацией лекарственных средств.

Системно метронидазол в пероральной форме назначают только в III триместре беременности в связи с неэффективностью первичного местного лечения. При его применении учитываются характерные для гестационного периода снижение дезинтоксикационной и выделительной функции почек, замедление метаболизма и выведения химических соединений из организма.

Метронидазол во время беременности назначают по 2,0 г внутрь однократно перед сном; по 0,25 г 2 раза в день в течение 8 дней (курсовая доза 3-4 г). Орнидазол рекомендован в дозе по 1,5 г внутрь однократно перед сном.

Обязательному лечению подлежат источники заражения, а также лица, имевшие контакты с инфицированными.

Контроль излеченности

Первый контроль проводят через 2 нед после окончания лечения с обязательным использованием бактериологического метода исследования и последующим диспансерным наблюдением на протяжении 3 мес (обследование женщин до и после менструации в течение 2-3 менструальных циклов).

Выводы

Таким образом, отмечается достаточно высокая выявляемость трихомонадной инфекции у беременных с высоким уровнем акушерско-гинекологических заболеваний и осложнений, который в значительной степени зависит от используемых диагностических методов. Наши исследования подтверждают литературные данные, свидетельствующие о том, что трихомонадная инфекция является исходным неблагоприятным фоном для течения гестационного периода и фактором повышенного риска его осложнений. Исходя из этого, считаем целесообразным выделение в группу риска беременных, инфицированных *T. vaginalis*, с учетом особенностей соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности, родов и послеродового периода, а также обязательное проведение этиотропной санации у данной категории пациенток.

Литература

1. Галникіна С.О., Хміль С.В., Гумена І.Я. Дерматологічні аспекти вагітності. Частина 3 // Український журнал дерматології і венерології. — 2007. — № 4 (27). — С. 44-49.
2. Луценко Н.С., Терапина Л.Р. Течение гестационного процесса при различных методах лечения инфекции // Репродуктивное здоровье женщины. — 2005. — № 4 (24). — С. 2-4.
3. Мавров И.И. Половые болезни. Руководство для врачей, интернов и студентов. — Харьков: Факт, 2002. — 789 с.
4. Мавров Г.И. Инфекции, передающиеся половым путем, и проблема сексуального и репродуктивного здоровья нации / Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный, Г.П. Чинов // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2010. — № 1. — С. 5-15.
5. Нагорный В.А., Должиков А.А., Ермак Д.В. и др. Анализ инфекционных и некоторых неинфекционных факторов развития патологии послеродового периода // Тр. II съезда Российского общества патологоанатомов. — М., 2006. — С. 290-292.
6. Никитенко И.Н. Урогенитальный трихомониаз. Эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2009. — № 1. — С. 7-10.
7. Савичева А.М., Башмакова М.А., Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Инфекции у беременных (диагностика, лечение, профилактика) // Журнал акушерства и женских болезней. — 2002. — № 2 (61). — С. 71-77.
8. Сапожникова В.А. Трихомониаз беременных и родильниц : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня. канд. мед. наук : спец. 14.00.11. «Кожные и венерические болезни» / В.А. Сапожникова. — Томск, 1956. — 25 с.
9. Bramley M. Study of female babies of women entering confinement with vaginal trichomoniasis / M. Bramley // British Journal of Venereal Diseases. — 1976. — Vol. 52. — P. 58-62.
10. Cassie R., Stevenson A. Screening for gonorrhea, trichomoniasis, moniliasis and syphilis in pregnancy // Journal of Obstetrics and Gynecology of the British Commonwealth. — 1973. — Vol. 80. — P. 48-51.
11. Francis J. Bowden, Geoffrey P. Gamett. Trichomonas vaginalis epidemiology: parameterising and analysing a model of treatment interventions // Sex Transm. Infect. — 2000. — Vol. 76. — P. 248-256.
12. Heine R.P., McGregor J.A., Patterson E. et al. Trichomonas vaginalis: diagnosis and clinical characteristics in pregnancy // Infect Dis Obstet Gynecology. — 1994. — Vol. 1. — P. 228-234.
13. Saurina G.R., Mc Cormack W.M. Trichomoniasis in pregnancy // Sex Transm Dis. — 1997; 24: 361-2.



Часть II. Трихомоноз новорожденных

На фоне трихомоноза у взрослых проблема трихомонадной инфекции у детей, в частности новорожденных, ее влияния на гестационные и перинатальные исходы, на наш взгляд, незаслуженно отодвинута на задний план и не стала предметом научного анализа.

На современном этапе существуют достаточно вариабельные и противоречивые эпидемиологические данные, не позволяющие объективно оценить степень распространенности трихомонадной инфекции среди беременных женщин и рожденных ими детей. Несмотря на интенсивное изучение особенностей этого заболевания у взрослых, сегодня нет достаточных сведений и обобщающих данных об аспектах течения трихомоноза в период новорожденности и формах его проявления у детей с учетом возрастного периода и пола.

Воспалительные процессы в мочеполовых органах у детей были описаны уже в XVIII ст., при этом лейкорею не связывали с наличием инфекции. Причинами считали загрязнение, наличие гельминтов, инородных тел, экссудативные диатезы, онанизм, истощение и др.

В Украине среди детей ежегодно официально регистрируется около 400 новых случаев трихомоноза в возрастной группе от 0 до 14 лет и примерно 4 тыс. — от 15 до 17 лет. В Российской Федерации на долю трихомоноза у детей, преимущественно у девочек, приходится 0,12% общей заболеваемости. При этом девочки, матери которых больны урогенитальным трихомонозом, составляют около 23%. Распространенность трихомоноза в группе детей до 12 лет с половыми контактами в анамнезе колеблется от 0 до 19%. По мнению некоторых исследователей, заражение детей контактно-бытовым путем происходит в 26% случаев. Многие авторы отмечают возможность формирования семейных очагов трихомоноза, при которых инфицированными являются несколько членов семьи. Так, И.О. Малова (2000), анализируя заболеваемость среди девочек до 12 лет (не живущих половой жизнью), обнаружила, что трихомоноз был выявлен у их матерей в 94% случаев, отцов — в 53%, а также сестер — в 12% [1-7].

В силу анатомо-физиологических особенностей детского организма заболеваемость и течение трихомоноза зависят от пола (преимущественно болеют девочки) и возраста ребенка. В Украине трихомонадная инфекция в возрастной категории до 14 лет у девочек встречается в 14 раз чаще, чем у мальчиков (в 2008 г. официально зарегистрировано у 304 девочек и 22 мальчиков).

Трихомоноз у мальчиков протекает почти так же, как и у взрослых мужчин, но менее остро и с меньшими осложнениями, так как предстательная

железа и семенные пузырьки до периода полового созревания слабо развиты, железистый аппарат мочеиспускательного канала недоразвит. Наиболее частой локализацией манифестной трихомонадной инфекции у девочек являются наружные половые органы, реже — мочеиспускательный канал и прямая кишка, а клинические проявления не отличаются от воспалительных процессов, вызванных другими ИППП. В среднем на долю трихомонадного вульвовагинита у детей приходится от 0,8 до 4% случаев.

В течении трихомоноза у детей, как и большинства урогенитальных инфекций, за последние годы произошли определенные изменения. В последнее время реже стали регистрировать острые формы заболевания (до 20%), чаще — малосимптомные, вялотекущие (до 45%) и хронические (до 55%) с периодами ремиссий и обострений. Реже отмечается трихомонадная моноинфекция (31%), чаще *T. vaginalis* сочетаются с хламидиями (87%), уреаплазмами (29%), микоплазмами (7%), гонококками (4%), гарднереллами (2%), дрожжеподобными грибами (7%) [7-13].

Самые высокие показатели заболеваемости трихомонадной инфекцией у детей отмечаются в пубертатном возрасте, что связано с ранним началом половой жизни, хотя нельзя полностью исключать возможность бытового заражения. В Украине среди детей до 17 лет официально регистрируется около 4 тыс. случаев трихомоноза в год, при этом на возрастную категорию старше 14 лет приходится до 90% случаев. Особенность течения трихомоноза в данном возрастном периоде заключается в снижении общей способности к ограничению воспалительного очага, обусловленной дисбалансом иммунной системы на фоне пика роста и дифференцировки всех тканей детского организма, а также началом активной половой жизни. При хронизации воспалительного процесса в области гениталий могут развиваться нарушения менструального цикла, поражения матки и придатков, угрожающие правильному становлению репродуктивной функции в будущем [1-13].

Дети младшего возраста, не живущие половой жизнью, инфицируются трихомонадами, как правило, бытовым путем, а также в случае сексуального насилия над ними. В Российской Федерации среди девочек до 12 лет, не живущих половой жизнью, за 1994-1997 гг. данный диагноз был поставлен у 25% из 484 обследованных. Среди детей 2-8 лет уровень заболеваемости в 1994 г. по сравнению с предыдущим годом повысился в 1,7 раза как при половом, так и при неполовом пути заражения [7].

Чаще у девочек в возрасте 3-8 лет развивается трихомонадный вульвовагинит. Особенности



воспалительной реакции при этом, очевидно, могут быть объяснены состоянием «гормонального покоя», в частности гипофункцией яичников. В отличие от слизистой оболочки влагалища взрослой женщины, где имеется многослойный ороговевший эпителий, препятствующий внедрению урогенитальных трихомонад, у детей обнаруживается нежный мягкий эпителий влагалища со щелочной реакцией, который легко доступен для поражений простейшими. В этом возрасте чаще встречаются выраженные субъективные симптомы, что, как правило, сопровождается повышенной раздражительностью, плаксивостью, утомляемостью ребенка. Болезненное мочеиспускание беспокоит только половину детей с острым течением воспалительного процесса и около 5% – при хронической форме заболевания. Считается, что постоянный зуд половых органов у детей при трихомонозе может приводить к инфицированию их рук с последующим заносом патогенных простейших в полости носа, глаз и ушей [1-13].

Возможность обнаружения трихомонад в половых путях новорожденных впервые исследователи предположили в 50-х годах XX ст. Сегодня имеются единичные противоречивые сообщения об инфицировании новорожденных трихомонадами (от полного отрицания до возможности заражения в 55% случаев).

Инфицирование новорожденных трихомонадами происходит примерно в 5-7% случаев во время прохождения ребенка через родовые пути матери или бытовым путем через предметы обихода (общая постель, предметы туалета и т.п.). Допускается возможность проникновения урогенитальных трихомонад в полость матки, в т.ч. и гематоген-

ным путем. Данные о внутриутробном заражении плода противоречивы, однако в литературе имеются единичные сообщения об обнаружении *T. vaginalis* в околоплодной жидкости и легких новорожденных [12-22].

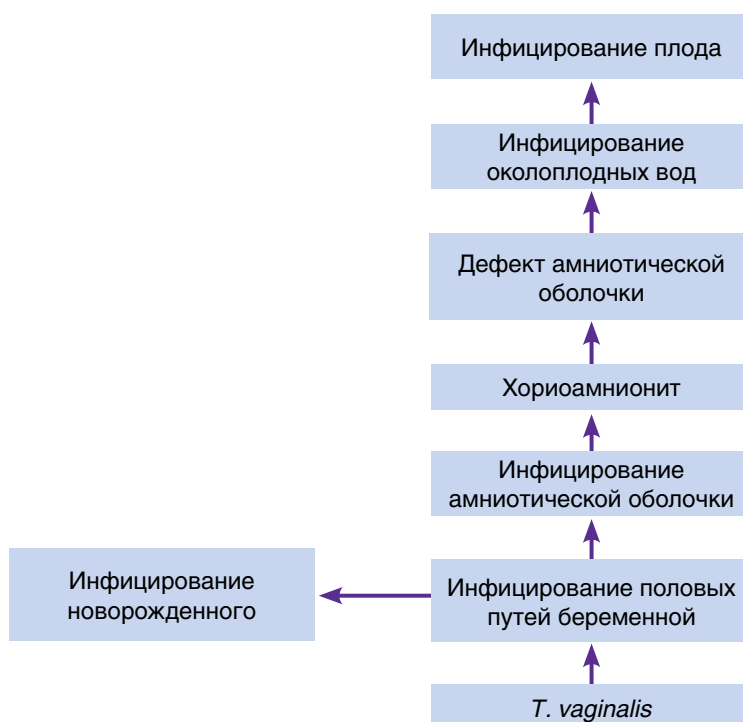
В результате наших исследований была установлена возможность восходящего инфицирования *T. vaginalis* околоплодных вод и амниотических оболочек с развитием хориоамнионита и возможным заражением плода [8]. *T. vaginalis* параллельно обнаружили в половых путях рожениц, околоплодных водах и амниотических оболочках, а также в половых путях новорожденных девочек, в частности у детей, рожденных с помощью кесарева сечения (схема).

Некоторые авторы считают, что заболеваемость трихомонозом у детей в период новорожденности и первых двух лет жизни невысока, и даже допускают возможность спонтанного выздоровления. Однако возбудитель иногда сохраняется в мочеполовых органах детей от 3 до 9 мес [12-22].

По данным литературы, трихомонадная инфекция у новорожденных мальчиков в связи с анатомическим строением гениталий является довольно редким заболеванием. У девочек в возрасте до 2-3 нед практически не отмечаются ярко выраженные симптомы вульвовагинита, что очевидно связано с:

- особенностями эпителиального покрова вульвы и влагалища (недостаточное количество гликогена, кислая вагинальная среда);
- влиянием материнских эстрогенов, приводящих к «самоочищению» влагалища;
- участием материнских антител, прошедших через плацентарный барьер.

Схема. Восходящее перинатальное инфицирование *T. vaginalis*





Начиная с возраста 3-4 нед, трихомонадный вульвовагинит протекает остро, с выраженными признаками воспаления. Наблюдается гиперемия, отек слизистой оболочки в области наружных половых органов и гименального кольца. Характерны обильные желто-зеленые пенистые выделения, вызывающие дерматит кожи промежности и бедер [4, 7, 9].

Результаты собственных наблюдений

На базе ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины» нами были установлены следующие особенности заболеваемости урогенитальным трихомонозом у детей:

- группу риска по данному заболеванию составили новорожденные от матерей с высоким уровнем акушерско-гинекологической патологии, так как распространенность *T. vaginalis* среди них была равна 22%;
- по сроку гестации среди инфицированных преобладали доношенные новорожденные (38-41 нед), родившиеся в удовлетворительном состоянии (согласно оценке по шкале Апгар);
- количество детей с I степенью недоношенности (36-37 нед) составило 3%;
- почти каждый шестой инфицированный ребенок родился со сниженным весом до 3 кг (2500-2999 г);
- задержка внутриутробного роста и развития, а также врожденные пороки встречались у 5% детей.

Мы не наблюдали влияния трихомонадной инфекции на течение и заболеваемость у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Особо хочется подчеркнуть, что в результате наших исследований не было выявлено специфических клинических проявлений трихомонадной инфекции у новорожденных девочек в раннем неонатальном периоде.

Для данного заболевания характерны следующие симптомы:

- отечность половых губ и вульвы;
- относительно больших размеров клитор;
- obturation входа во влагалище вязкой слизью;
- обильные слизистые вагинальные выделения;
- наличие в вагинальных мазках эпителиальных клеток;
- наличие в вагинальных мазках единичных лейкоцитов и эритроцитов;
- кислая реакция содержимого влагалища;
- отсутствие патологических изменений со стороны уретры;
- нагрубание молочных желез.

Вышеперечисленные признаки с одинаковой частотой встречались как у инфицированных, так и у практически здоровых новорожденных из группы контроля, что затрудняет дифференциальную диагностику, в частности при проявлениях десквамативного

вульвовагинита — транзитного состояния новорожденных (полового криза).

В связи с этим единственным способом верификации трихомонадной инфекции у новорожденных остается лабораторная диагностика с обязательным использованием бактериологического метода идентификации *T. vaginalis*, поскольку в наших исследованиях были получены отрицательные бактериоскопические результаты.

Проведенные нами исследования позволяют предложить алгоритм основных рекомендаций по лечебно-профилактическим мероприятиям, направленным на борьбу с трихомонадной инфекцией у новорожденных. Они основаны на преемственной, четкой и эффективной организации системы оказания медицинской помощи, охватывающей все профильные службы здравоохранения — венерологическую, акушерско-гинекологическую, урологическую, терапевтическую, педиатрическую.

Согласно Приказу МЗ Украины от 07.06.2004 г. № 286 «Об усовершенствовании дерматовенерологической помощи населению Украины», лечение новорожденных девочек заключается в местной терапии путем промывания влагалища через тонкий катетер настоем ромашки, шалфея, раствором фурацилина. Однако, по нашему мнению, положительный результат санирования детей может быть получен только при назначении этиотропных препаратов (производных имидазола). Согласно методическим материалам по лечению трихомонадной инфекции (Украина, 2009; Россия, 2005; Европейские стандарты диагностики и лечения ИППП, 2004), рекомендуемым препаратом для детей до 12 лет (весом до 45 кг) является орнидазол в суточной дозе 25 мг/кг массы тела в один прием на ночь перорально в течение 5-10 дней. Эффективность этиологического лечения детей орнидазолом составляет 95-97%. Тинидазол рекомендован в дозе 50-60 мг/кг массы тела 1 раз в сутки перорально в течение 3-5 дней. Метронидазол назначают в суточной дозе 15 мг/кг, разделенной на 2 приема, в течение 7-10 дней. Однако этот препарат из разряда рекомендуемых лекарственных средств для терапии трихомоноза переведен в разряд альтернативных из-за снижения чувствительности к нему возбудителей заболевания и частого развития у детей побочных эффектов (тошноты, головной боли, вагинального кандидоза) при длительном применении. Для детей старше 12 лет (весом более 45 кг) используют схемы лечения для взрослых. При осложненной трихомонозе назначают терапию как и при неосложненной форме, но она должна длиться не менее 14 дней. Местная санация у девочек (теплые сидячие ванночки и промывание влагалища настоем ромашки, шалфея, раствором марганца) носит лишь вспомогательный характер. Для местной терапии нами успешно используется вагинальный гель с метронидазолом. Излеченными считаются только



те больные, у которых клиническое выздоровление сочетается с этиологическим.

Алгоритм основных рекомендаций по лечебно-профилактическим мероприятиям, направленным на борьбу с трихомонадной инфекцией у новорожденных, предполагает:

- обследование на наличие *T. vaginalis* и при ее обнаружении санацию вступающей в брак пары, планирующей рождение детей, а также беременных и инфицированных в семейных очагах;
- определение групп инфекционного риска среди новорожденных;
- обследование детей, матери которых на момент родов или в анамнезе имели урогенитальный трихомоноз, с обязательным бактериологическим исследованием;
- обследование новорожденных, матери которых на момент родов или в анамнезе имели другие ИППП, с обязательным использованием бактериологического метода обнаружения *T. vaginalis*;
- обследование детей, матери которых на момент родов или в анамнезе имели кольпит неясной этиологии, с обязательным проведением бактериологического исследования на *T. vaginalis*;
- обследование новорожденных, у которых родители или другие субъекты, находящиеся в близком контакте с ними, включая детей от предыдущих беременностей, страдают урогенитальным трихомонозом, с обязательным использованием бактериологического метода исследования;
- верификация наличия *T. vaginalis* у детей с симптомами вульвовагинита, дизурическими явлениями, дерматитом промежности с обязательным применением культурального метода;
- обследование новорожденных на наличие трихомонадной инфекции при подозрении сексуального насилия над ними;
- этиологическое лечение инфицированных новорожденных;
- санацию родителей или других субъектов, находящихся в близком контакте с ними, включая детей от предыдущих беременностей, страдающих урогенитальным трихомонозом;
- контроль излеченности с обязательным использованием культурального метода и последующим диспансерным наблюдением;
- соблюдение санитарно-гигиенических норм, стерилизационного режима лечебного учреждения, а также проведение просветительной работы среди родителей, работников детских учреждений и медицинского персонала.

Выводы

Сегодня отмечается высокая выявляемость трихомонадной инфекции среди новорожденных девочек, у матерей которых наблюдался высокий

уровень акушерско-гинекологических заболеваний, при заражении во время родов и возможном внутриутробном инфицировании. У детей в раннем неонатальном периоде, как правило, отсутствуют клинические проявления трихомоноза, поэтому единственным способом верификации трихомонадной инфекции у этой категории больных остается лабораторная диагностика с обязательным проведением бактериологического исследования на *T. vaginalis*. В дальнейшем при выявлении данного возбудителя пациентам обязательно назначают этиологическое лечение.

Литература

1. Кисина В.И. Урогенитальные инфекции, передаваемые половым путем, у детей: клинические аспекты диагностики и лечение // Лечащий врач. — 2004. — № 5.
2. Клименко Б.В., Авазов З.Р., Барановская В.Б., Степанова М.С. Трихомоноз мужчин, женщин и детей. — СПб, 2001. — 184 с.
3. Коколина В.Н. Гинекология детского возраста. — М.: Медпрактика, 2003. — 268 с.
4. Котлова Ю.В. Случаи диагностики и лечения трихомониаза у недоношенных новорожденных детей / Ю.В. Котлова, Т.И. Курочкина, В.Г. Сергиенко [и др.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2009. — № 13 (1/2). — С. 350-352.
5. Мавров Г.И., Степаненко В.И., Чінов Г.И. та ін. Урогенітальний трихомоніаз: новітні підходи до діагностики і лікування (методичні рекомендації). — К., 2004. — 22 с.
6. Мавров Г.И. Епідеміологічні і соціологічні дослідження у хворих дітей деяких регіонів України на інфекції, що передаються статевим шляхом / Г.И. Мавров, В.М. Волкославська, Р.Ф. Айзатулов [та ін.] // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. М.О. Торсуева. — 2007. — № 1-2 (14). — С. 46-49.
7. Малова И.О. Урогенитальные инфекции у девочек младшего возраста (до 12 лет): эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, профилактика: Автореф. дис. докт. мед. наук. — М., 2000. — 44 с.
8. Осинская Т.В. Случай трихомоноза беременной женщины и ее новорожденной девочки / Т.В. Осинская // Дерматология та венерология. — 2009. — № 4 (46). — С. 62-65.
9. Патология полового развития девочек и девушек: [учебное пособие] / Ю.А. Крупко-Большова, А.И. Корнилова, А.С. Егоров и др.; под ред. Ю.А. Крупко-Большовой, А.И. Корниловой. — [2-е изд.]. — К.: Здоровье, 1990. — 232 с.
10. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. Под ред. В.И. Кулакова, проф. Е.В. Уваровой. — М.: Триада. — X., 2004. — С. 50-56.
11. Хаммершлаг М.Р. Заболевания, передаваемые половым путем, у детей // ИППП. — 1999. — Т. 3. — С. 4-11.
12. Ameri J. // Trop. Med. — 2008. — Vol. 78 (1). — P. 117-119.
13. Balaka B et al. // Arch. Pediatrics. — 2005. — Vol. 12 (5). — P. 514-519.
14. Bowden F.J., Garnett G.P. Trichomonas vaginalis epidemiology and analyzing a model of treatment intervention // Sex Transm. Infect. — 2000. — Aug; 76 (4). — P. 248-256.
15. Cotch M.F., Pastorek J.G. Trichomonas vaginalis associated with low birth weight and preterm delivery. The vaginal Infections and Prematurity Study Group // Sex. Transm. Dis. — 1997. — Vol. 24. — P. 353-360.
16. Grice A.C. Vaginal infection causing spontaneous rupture of the membranes and premature delivery // Aust N Z J Obstet Gynaecol. — 1974; 14: 156-168.
17. McLaren L.S., Davis L.E., Healy G.R., James C.G. Isolation of Trichomonas vaginalis from the respiratory tract of infants with respiratory diseases // Pediatr. — 1983. — Vol. 71, № 6. — P. 888-890.
18. Saurina G.R., McCormack W.M. Trichomoniasis in pregnancy // Sex Transm Dis. — 1997; 24: 361-2.
19. McLaren L.S., Davis L.E., Healy G.R., James C.G. Isolation of Trichomonas vaginalis from the respiratory tract of infants with respiratory diseases // Pediatr. — 1983. — Vol. 71, № 6. — P. 888-890.
20. Sparks R.A., Williams G.L., Boyce J.M.H., Fitzgerald T.C., Shelley G. Antenatal screening for candidiasis, trichomoniasis, and gonorrhea // Br J Vener Dis. — 1975; 61: 110-5.
21. Thin R.N.T., Michael A.N. Sexually transmitted disease in antenatal patients // Br J Vener Dis. — 1970; 46: 126-8.
22. Zawadowski J. // Wiad. Parazyt. — 1969. — Vol. 15. — P. 473.



Лікування вагінальних інфекцій препаратом Кліон-Д 100

Г.І. Резніченко, д.мед.н., професор кафедри акушерства і гінекології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти»

Н.Ю. Резніченко, к.мед.н., кафедра дерматовенерології та косметології з циклом естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету

В.М. Плотнікова, к.мед.н., доцент кафедри акушерства і гінекології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти»

Важливою проблемою сучасної гінекології є інфекційно-запальні захворювання жіночих статевих органів, оскільки останніми роками спостерігається суттєве зростання їх частоти, що негативно віддзеркалюється на стані репродуктивної функції жінки, мікроекології організму, народжуваності, соціальній адаптації та якості життя [1, 2, 4]. Щорічно підвищується частота вульвовагінітів, цервіцитів і уретритів, що мають змішану етіологію, поширеність яких сягає 89,5% [3, 5].

Актуальність цієї проблеми зумовлена не лише значною розповсюдженістю даної патології, але й існуючими особливостями: безсимптомний чи малосимптомний перебіг запального процесу, стерта клінічна картина загострення захворювання, поява первинно хронічних форм, тривалий рецидивуючий перебіг, низька ефективність лікування [6, 7].

Здебільшого терапія інфекційних вульвовагінітів змішаної етіології супроводжується такими труднощами, як необхідність проведення поглибленого бактеріологічного дослідження, резистентність мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, складність правильного вибору препарату для лікування, необхідність контролю всього комплексу змішаної патогенної флори, не повна санація піхви, низький комплаєнс лікування, необхідність відновлення нормальної мікрофлори піхви [3].

Сьогодні вибір оптимальних підходів до лікування змішаних бактеріально-грибково-трихомонадних вульвовагінітів у жінок є дуже складним. Головний принцип лікування мікст-інфекції полягає в індивідуальному підході до хворої, що ґрунтується на пильному аналізі анамнезу, глибокому та якісному клінічному і лабораторному обстеженні.

За наявності у пацієнтки трихомонозу терапію необхідно призначати обом статевим партнерам. Окрім того, рекомендується утримуватися від статевих відносин, за можливості — усунення чинників, що знижують імунну відповідь організму [3]. Лікуванню підлягають особи з усіма формами за-

хворювання — як з трихомонадоносійством, так і пацієнтки із запальними процесами, у яких трихомонади відсутні, але виявлені у статевому партнері. Контроль вилікуваності проводиться через тиждень після закінчення лікування та наступного разу — після чергової менструації.

Для проведення ефективної терапії препарат вибору повинен мати широкий спектр антимікробної дії, бути зручним у використанні та застосовуватися коротким курсом, що дає можливість хворим легко виконувати призначення та сприяє мінімізації рецидивів.

Препарат вибору має бути максимально безпечним і з оптимальними фармако-економічними показниками.

Мета нашого дослідження полягала в оцінці ефективності лікування жінок зі змішаними бактеріально-грибково-трихомонадними вульвовагінітами препаратом Кліон-Д 100. Вибір препарату Кліон-Д 100 був обумовлений його складом, до якого входять метронідазол і міконазол дозами по 100 мг.

Кліон-Д 100 — це комбінований лікарський засіб для інтравагінального застосування при інфекціях, викликаних *Trichomonas vaginalis* і/або патогенними грибами. Активними речовинами препарату є метронідазол і міконазол. Метронідазол чинить антипротозойну й антибактеріальну дію. Він є активним у відношенні до *T. vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, облигатних анаеробів, у т.ч. анаеробних грамнегативних бацил (*Bacteroides* spp., включаючи групу *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp.), анаеробних грампозитивних паличок (*Clostridium* spp. і чутливих штамів *Eubacterium*), анаеробних грампозитивних коків, включаючи *Peptococcus* spp. і *Peptostreptococcus* spp. Дія метронідазолу ґрунтується на його здатності проникати всередину мікроорганізмів, де його нітрогрупа перетворюється в гідроксиламін, що посилює вплив препарату на ДНК мікроорганізмів і призводить до їх загибелі.

Міконазолу нітрат має протигрибкову дію, особливо стосовно *Candida albicans*.



При інтравагінальному застосуванні препарату Кліон-Д 100 метронідазол проявляє в першу чергу місцеву дію і на відміну від інших аналогічних препаратів, що містять метронідазол більш високими дозами, майже не всмоктується у системний кровотік. Саме це зумовлює безпечність його застосування у хворих протягом лікування. Міконазол чинить переважно місцеву дію і надходить у системний кровотік у незначній кількості.

Показаннями до застосування препарату Кліон-Д 100 є інфекції, викликані *T. vaginalis* або *C. albicans*, змішаною інфекцією (трихомонадами, анаеробною мікрофлорою, гарднерелами).

Важливою перевагою препарату Кліон-Д 100 є зручність застосування, оскільки він випускається в пігулках для вагінального введення і не потребує зберігання в умовах пониженої температури.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 45 хворих на вульвовагініти бактеріально-грибково-трихомонадної етіології віком 18-43 років. Контрольну групу становили 20 здорових пацієнток. У групу порівняння було включено 22 жінки, які отримували вагінально свічки з метронідазолом дозою 100 мг двічі на добу та перорально таблетки ністатину по 250 тис. ОД. До основної дослідної групи увійшли 23 жінки, які отримували препарат Кліон-Д 100 вагінально по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 10 днів.

Усім пацієнткам було проведено триразове загальне клінічне обстеження (до, через 2 тиж та через 3 міс від початку лікування), мікроскопічне і бактеріологічне дослідження виділень з піхви. Ефективність лікування оцінювали через 3 міс від його початку.

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики за допомогою стандартних комп'ютерних програм.

Результати дослідження

Групи хворих із мікст-інфекційними вагінітами не відрізнялись між собою, їх середній вік становив 24,8 року. Із анамнезу встановлено, що половина жінок мала соматичну патологію, серед якої превалювали ожиріння, захворювання шлунково-кишкового тракту, сечовидільної системи. У структурі гінекологічних захворювань домінували хронічні запальні процеси внутрішніх статевих органів, що мали місце майже у кожній четвертій жінки (24,4%) У половини обстежених (51,1%) спостерігався хронічний ендометрит, у 26,7% – ерозія шийки матки, у 2/3 осіб – порушення менструального циклу, у кожній десятій жінки – непліддя.

При дослідженні мікрофлори піхви встановлено, що у хворих на змішані форми вульвовагінітів вона суттєво відрізняється від результатів, отриманих у пацієнток контрольної групи (табл.).

Як видно з таблиці, у жінок з трихомонадними вульвовагінітами у виділеннях з піхви спостерігається зниження вмісту лактофлори, підвищений вміст умовно-патогенної і патогенної мікрофлори. Визначення видового складу мікрофлори піхви і секрету з шийки матки свідчить про високий рівень інфікування пацієнток кишковою паличкою, кандидами, ентеробактеріями, а також про якісні зміни вагінального біотопу в осіб зі змішаними формами вульвовагінітів і порушення нормального співвідношення між різними видами мікроорганізмів.

Упродовж лікування кращі результати були отримані у хворих дослідної групи, які отримували

Таблиця. Результати бактеріологічного обстеження виділень із піхви у хворих на змішані форми вульвовагінітів і здорових жінок (% висівання)

Мікроорганізми	Здорові (n = 20)	Пацієнтки до лікування (n = 45)	Пацієнтки після лікування	
			метронідазолом і ністатином (n = 22)	Кліоном-Д 100 (n = 23)
Лактобацили	25,0	15,5	18,2	26,1
Ентерококи	10,0	20,0	18,2	8,7
Трихомонади	0	100,0	0	0
Кишкова паличка	10,0	26,6	18,2	13,0
Протей	10,0	22,2	13,6	8,7
Стафілококи	30,0	51,1	40,9	26,1
Стрептокок В	10,0	26,6	18,2	13,0
Гарднерели	5,0	13,3	9,1	8,7
Гриби <i>Candida spp.</i>	10,0	26,6	13,6	4,3
Коринібактерії	10,0	17,7	13,6	4,3
Ентеробактерії	10,0	20,0	13,6	4,3



КЛІОН-Д 100

вагінальні таблетки

ІНФОРМАЦІЙНЕ
ПОВІДОМЛЕННЯ

бактерії
трихомонади
грибки

Ефективна комбінація*

Для лікування і профілактики вагінальних інфекцій*

КЛІОН-Д 100 (KLION-D 100)

Склад

Діюча речовина:

1 таблетка містить 100 мг метронідазолу та 100 мг міконазолу нітрату.

Допоміжні речовини: натрію лаурилсульфат; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнецію стеарат повідон; натрію гідрокарбонат; кислота винна; натрію крохмальгліколят (тип А); кросповідон; гіпромелоза; лактози моногідрат.

Показання

Місцеве лікування вагінальних інфекцій, спричинених трихомонадами та/або грибами.

Протипоказання

Підвищена чутливість до компонентів препарату.

Перший триместр вагітності, період годування груддю. Гіперчутливість до похідних імідазолу.

Побічні реакції

Місцеві: рідко – подразнення слизової оболонки піхви та відчуття дискомфорту у місці застосування (відчуття печіння, свербіж і біль) та реакції підвищеної чутливості.

У разі одночасного застосування з пероральним Кліоном можуть спостерігатися.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, втрата апетиту, спазматичний біль в нижній частині живота, діарея, обкладений язик, гіркий, металевий присмак у роті, дисгевзія, анорексія, надзвичайно рідко – випадки панкреатиту, які мають оборотний характер.

Алергічні реакції: шкірні висипи, кропив'янка, свербіж шкіри, мультиформна еритема, поодинокі випадки пустульозного висипу, почервоніння шкіри, дуже рідко зустрічався ангіоневротичний набряк і анафілактична реакція.

Периферична та центральна нервова система: периферична нейропатія (відчуття оніміння кінцівок), рідко і лише при тривалому застосуванні зустрічаються головний біль, судороги, сонливість, запаморочення, дуже рідко – енцефалопатія (наприклад сплутаність свідомості), галюцинації та підгострий мозочковий синдром (наприклад атаксія, дизартрія, порушення координації, ністагм, тремор), які можуть минати після припинення прийому препарату.

Порушення зору: тимчасові порушення зорових функцій, такі як диплопія, міопія.

З боку кровотворної системи: в поодиноких випадках – агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку печінки: в поодиноких випадках – відхилення від норми активності печінкових ферментів, холестаз, жовтяниця.

Інфекції та інвазії: кандидоз, грибова суперінфекція.

Інші: підвищення температури, потемніння сечі (спричиняє метаболіт метронідазолу, не має клінічного значення).

Ці явища, як правило, зникають зі зниженням введеної дози або після завершення курсу терапії.

*Т.Н. Бабнева «Опыт применения препарата «Клион-Д» при смешанных формах вагинитов», РМЖ, № 2, 2006.
Т.Д. Моисеева-Постоловская «Необходимость реабилитации репродуктивной функции после хирургических вмешательств в гинекологии», МАЗЖ, № 7, 2011.
С.Б. Ченуга О.А. Ночвина «Профилактика воспалительных осложнений при малых гинекологических операциях», МАЗЖ, № 7, 2011.

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.



Форма випуску:

10 вагінальних таблеток



РІХТЕР ГЕДЕОН

Засновано у 1901 році

Представництво «Ріхтер Гедеон Норт» в Україні
01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-6,
тел.: (044) 492-99-19, (044) 492-99-11, тел/факс: (044) 492-99-10
www.richter.com.ua



препарат Кліон-Д 100, і суттєво відрізнялись від результатів у групі порівняння, учасницями якої призначали метронідазол і ністатин. В основній групі швидше поліпшувалось самопочуття, за 2 доби зменшувались симптоми запалення, нормалізація показників флори піхви наставала раніше. У групі порівняння, яка отримувала метронідазол і ністатин, на фоні клінічного одужання спостерігалась тенденція до покращення оцінюваних показників, однак вони не досягали рівня основної групи.

Через 2 тиж від початку лікування в дослідній групі осіб, які отримували препарат Кліон-Д 100, частіше висівалась нормальна мікрофлора і значно рідше — патогенна чи умовно-патогенна у порівнянні з пацієнтками, які отримували метронідазол і ністатин. Це свідчить про значну перевагу клінічної ефективності препарату Кліон-Д 100 у лікуванні вульвовагінітів, викликаних мікст-інфекцією та трихомонадами.

Після закінчення лікування і в процесі подальшого спостереження за пацієнтками через 3 міс було проведено порівняння клінічної ефективності терапії у групах спостереження (рис).

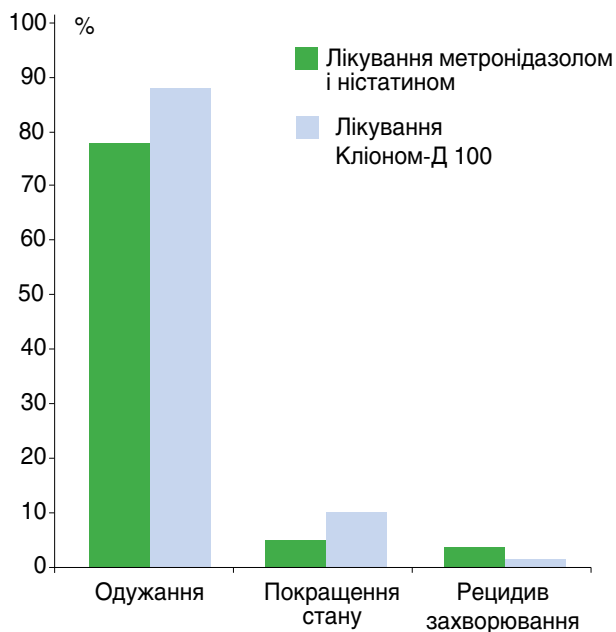


Рисунок. Порівняльна клінічна ефективність препарату Кліон-Д 100 та метронідазолу з ністатином при лікуванні трихомонадних вульвовагінітів

Важливим клінічним критерієм ефективності застосування препарату Кліон-Д 100 у пацієнок з бактеріально-грибково-трихомонадними вульвовагінітами є скорочення термінів лікування, питома вага вилікуваних хворих, відсутність рецидивів протягом 3 міс спостереження.

Таким чином, на підставі отриманих даних проведеного дослідження можна зробити наступні висновки.

У хворих на вульвовагініти трихомонадної етіології та за наявності мікст-інфекції спостерігаються глибокі порушення взаємовідносин між

облігатними і патогенними мікроорганізмами, що призводить до рецидивування патологічного процесу.

При лікуванні трихомонадних вульвовагінітів клінічна ефективність комбінованого препарату Кліон-Д 100 вища, ніж метронідазолу з ністатином, що зумовлює можливість його застосування як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими лікувальними засобами.

Використання препарату Кліон-Д 100, що володіє активністю стосовно *T. vaginalis*, *E. histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), *Bacteroides spp*, *Clostridium spp.*, *Fusobacterium spp.* і анаеробних коків, містить метронідазол і міконазол, дозволяє ефективно нормалізувати показники піхвової мікрофлори при бактеріально-грибково-трихомонадних вульвовагінітах, зменшити терміни лікування, в подальшому запобігти розвитку рецидивів.

Отримані результати проведеного дослідження дають підставу рекомендувати комбінований препарат Кліон-Д 100 до широкого використання для лікування хворих на змішані бактеріально-грибково-трихомонадні вагініти.

Література

1. Антипкін Ю.Г., Резніченко Ю.Г., Резніченко Г.І. Нормалізація мікроекологічного статусу вагітних та дітей першого року життя — мешканців великого промислового міста — шлях профілактики порушень стану здоров'я дітей раннього віку // Перинатологія і педіатрія. — 2005. — № 1/2. — С. 11-14.
2. Екосистема великого промислового міста України та діти першого року життя / О.М. Лук'янова, Ю.Г. Резніченко, Ю.Г. Антипкін, Г.І. Резніченко, З.А. Шкіряк-Нижник. — Запоріжжя, 2005. — 222 с.
3. Мавров Г.И., Чинов Г.П. Лечение хронической трихомонадно-бактериальной инфекции у бесплодных супружеских пар. — Здоровье мужчины. — 2004. — № 2.
4. Резніченко Г.І., Резніченко Ю.Г. Вплив факторів зовнішнього середовища урбанізованого міста на стан мікробіоценозу та перебіг запальних захворювань статевих органів у жінок // 36. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К., 2003. — С. 264-267.
5. Чайка В.К., Роговая О.Н., Адамова Г.М. Современные подходы к лечению трихомониаза у женщин // Жіночий лікар. — 2006. — № 2. — С. 12-16.
6. Centers for Disease Control and Prevention Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR. — 2002; 51: RR-6.
7. Edwards D. Review. Nitroimidazole drugs — action and resistance mechanisms. I. Mechanisms of action. J. Antimicrob. Chemother. — 1993; 31: 9-20.

①



Фармакотерапия в сексологии, андрологии и урологии

Лечение инфекций мочевыводящих путей и уrogenитального хламидиоза

В конце сентября текущего года в Киеве состоялась научно-практическая конференция сексологов, андрологов и урологов Украины «Фармакотерапия в сексологии, андрологии и урологии». Особый интерес у слушателей вызвали доклады, освещающие проблемы воспалительных заболеваний органов малого таза и мочевыводящих путей.



Заведующий кафедрой нефрологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, д.мед.н., профессор Д.Д. Иванов представил вниманию аудитории доклад на тему «Инфекции мочевыводящих путей и современная антибактериальная терапия».

Условно все инфекции мочевой системы (ИМС) в зависимости от локализации процесса можно разделить на две группы: инфекции нижних мочевых путей и верхних мочевых путей. При инфекциях нижних мочевых путей в воспалительный процесс вовлекаются уретра и мочевой пузырь (уретрит,

цистит). Микробное поражение верхних мочевых путей приводит к развитию пиелонефрита и капсулированных процессов, например карбункула либо абсцесса почки. Также необходимо отметить, что основным дифференциально-диагностическим признаком, отличающим инфекции нижних мочевых путей от инфекций верхних мочевых путей, является выраженность реакции организма на воспалительный процесс. При поражении нижних мочевых путей преобладают местные реакции на внедрение микроба без значительных изменений со стороны крови и развития интоксикации. Критерии постановки диагноза ИМС в соответствии с протоколами Американского общества инфекционных заболеваний (Infectious Diseases Society of America, IDSA) и Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease, ESCMID) представлены в таблице 1.

Лечение

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2012), при возникновении первого эпизода цистита сегодня применяют следующие схемы лечения: на 3 дня назначают уроантисептик

Таблица 1. Критерии постановки диагноза ИМС в соответствии с протоколами IDSA/ESCMID

Нозология	Клинические симптомы	Лабораторные данные
Бессимптомная бактериурия	Отсутствуют	Лейкоцитурия $\geq 10/\text{мм}^3$ Колониеобразующих единиц (КОЕ) $\geq 10^5/\text{мл}$ в 2 культурах, взятых с интервалом > 24 ч
Рецидивирующие ИМС (антибиотикопрофилактика)	Как минимум 3 эпизода неосложненных ИМС, подтвержденных посевами на протяжении последних 12 мес. Только для девушек, не имеющих структурных или функциональных нарушений	Лейкоцитурия $\geq 10/\text{мм}^3$ КОЕ $\geq 10^4/\text{мл}$
Острые неосложненные ИМС у детей (циститы)	Дизурия, частые мочеиспускания, болезненность в надлобковой зоне, отсутствие каких-либо симптомов в предшествующий месяц	Лейкоцитурия $\geq 10/\text{мм}^3$ КОЕ $\geq 10^3/\text{мл}$
Острые неосложненные пиелонефриты	Лихорадка, озноб, боль в пояснице при исключении других диагнозов и пороков развития	Лейкоцитурия $\geq 10/\text{мм}^3$ КОЕ $\geq 10^{4-5}/\text{мл}$



(триметоприм/сульфаметоксазол), цефуроксим 20-30 мг/кг или на 5 дней – фурамаг 0,1 г 3 раза в сутки, нитрофурантоин 0,05 г 4 раза в сутки, или на 2-4 дня – антибиотики, применяемые при инфекциях нижних мочевыводящих путей у детей (Fitzgerald A., Mori R., Lakhanpaul M., Tullus K., 2012).

При рецидиве этого заболевания назначают триметоприм/сульфаметоксазол, цефикс в течение 5 дней или терапию фурамагом и нитрофурантоином длительностью 7 дней. Также показано дообследование, включающее консультацию гинеколога/уролога, определение носительства возбудителей по присутствию Ig к *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium (hominis)* и *Trichomonas vaginalis*.

Не используются в лечении цистита амоксициллин/сульбактам, цефалоспорины 1-го поколения, нитроксолин, фитопрепараты (за исключением канефрона Н и препаратов клюквы с проантоцианидином А в дозе 36 мг). Канефрон Н имеет антиоксидантный, сосудорасширяющий эффекты, оказывает мембраностабилизирующее действие, а также способствует подавлению склеротических процессов в нефронах.

Лекарственные средства, которые применяются для лечения бессимптомной бактериурии и цистита у беременных, представлены в таблице 2.

Лечение пиелонефрита возможно проводить: амбулаторно (прием перорально антибактериального препарата), в стационаре (ступенчатая антибактериальная терапия), а также двухэтапно. В этом случае стационарное лечение сменяется амбулаторным этапом – в стационаре выполняют парентеральную антибактериальную терапию, амбулаторно назначают пероральный антибиотик. Наиболее приемлемой является схема со сменой парентерального антибактериального препарата на пероральный.

При лечении острого пиелонефрита в стационарном отделении используется «схема 3+»:

- дезинтоксикационная и регидратационная терапия – реосорбилакт (6-8 мл/кг/сут внутривенно в течение 3-4 дней) или ксилат;

- неспецифические противовоспалительные препараты – парацетамол или нимесулид;
- антибактериальная ступенчатая терапия в течение 10 сут.

По окончании основного курса терапии назначают профилактическое лечение на протяжении 3-12 мес и фитопрепарат.

При лечении пиелонефрита у беременных применяют следующие антибактериальные препараты:

- цефтриаксон – 1-2 г/сут внутривенно или внутримышечно;
- азтреонам – 1 г внутривенно 2-3 раза в сутки;
- пиперациллин-тазобактам – 3,375-4,5 г внутривенно 4 раза в сутки;
- цефепим – 1 г внутривенно 2 раза в сутки;
- имипенем-циластатин – 0,5 г внутривенно 4 раза в сутки;
- ампициллин (2 г внутривенно 4 раза в сутки) + гентамицин (3-5 мг/кг в сутки внутривенно 3 раза в день).

Таким образом, при лечении инфекций нижних мочевыводящих путей показано применение современного уроантисептика курсом 5 сут или цефалоспоринов 3-го поколения (цефикс, цефуроксим) курсом 3 сут. При лечении осложненных инфекций верхних мочевыводящих путей необходимо использовать «схему 3+». В качестве профилактики повторных эпизодов инфекций мочевых путей показано длительное применение фитопрепарата либо уроантисептика.



О.В. Ромашенко, д.мед.н., профессор, главный научный сотрудник отдела сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» выступила с докладом «Обзор европейских рекомендаций по лечению урогенитального хламидиоза».

Урогенитальный хламидиоз (УГХ) по-прежнему является одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем (ИППП). По данным статистики, с 1996 по 2005 г. частота

Таблица 2. Лечение бессимптомной бактериурии и цистита у беременных

Препарат	Длительность	Комментарии
Нитрофурантоин, 100 мг	2 раза в сутки в течение 3-5 дней	Не применять при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Амоксициллин, 0,5 г	3 раза в сутки в течение 3-5 дней	Резистентность
Амоксициллин/клавуланат, 500 мг	3 раза в сутки в течение 3-5 дней	
Цефалексин, 500 мг	3 раза в сутки в течение 3-5 дней	Резистентность
Фосфомицин, 3 г	Однократно	
Триметоприм-сульфаметоксазол	2 раза в сутки в течение 3-5 дней	Не применять триметоприм в I триместре и сульфаметоксазол в III триместре беременности



выявления хламидиоза возросла со 190 до 332 случаев на 100 тыс. человек. Среди сексуально активных подростков этот показатель в три раза превышает аналогичный у женщин в возрасте 29-39 лет.

Хламидии — это облигатные внутриклеточные паразиты, которые не растут на искусственных питательных средах. Основная инфекционная единица — элементарные тельца, которые так же, как и промежуточные, и ретикулярные тельца, образуют микроколонии — тельца Гальбердштедтера — Провачека.

Существуют следующие пути передачи хламидийной инфекции:

- прямой контакт слизистых оболочек двух индивидуумов (при половом акте и при прохождении плода через родовые пути матери);
- контактно-бытовой путь передачи инфекции — возможен при хламидийном проктите, обусловленном LGV-биоваром (возбудитель венерической лимфогранулемы).

Шейка матки является границей между цилиндрическим эпителием верхних отделов гениталий и плоским эпителием влагалища. В цервикальном канале в норме содержится слизь, обогащенная бактерицидными ферментами, которая выполняет роль защитного «фильтра». В верхние отделы гениталий через этот «фильтр» со сперматозоидами и трихомонадами также попадают и хламидии, отличающиеся высоким тропизмом к цилиндрическому эпителию. Далее они распространяются в маточные трубы трансканаликулярно. В связи с этим при лечении воспалительных заболеваний гениталий большое внимание уделяется поиску новых препаратов, действие которых направлено на нормализацию показателей местного иммунитета и предотвращение распространения микробных агентов в верхние отделы генитального тракта.

Для диагностики хламидийной инфекции используют такие методы:

- метод амплификации нуклеиновых кислот (диагностическая чувствительность 98%);
- иммуноферментный метод — определение антител в крови;
- иммунофлюоресцентный метод (чувствительность 50-80%);
- культуральная диагностика (чувствительность 90%);
- цитоскопический метод, окраска по Романовскому — Гимзе (чувствительность 30-40%).

При диагностике с помощью метода амплификации нуклеиновых кислот материалом служит первая порция выпущенной мочи (у мужчин) или мазок из влагалища (у женщин). Параллельно проводят исследование материала из зева, конъюнктивы, прямой кишки; иногда производят забор материала из матки, маточных труб, перитонеальной жидкости.

При наличии в организме *C. trachomatis* необходимо также исключить другие ИППП, учитывая

что этот возбудитель повышает риск инфицирования ВИЧ, гепатитом В, С, гонореей, сифилисом, молликутами.

Следует отметить, что преобладание латентного течения (у 50% мужчин и 90% женщин) воспалительных заболеваний гениталий хламидийной этиологии, их несвоевременная диагностика приводят к повышению частоты случаев этиологически нерасшифрованного воспалительного процесса и выбора необоснованной тактики лечения.

Хламидийные сальпингиты характеризуются развитием хронического заболевания с частыми рецидивами, выраженными анатомическими изменениями со стороны органов малого таза, высокой частотой возникновения фоновых патологий шейки матки (у 30-40% женщин). У 48% женщин с сальпингитами хламидийной этиологии возникают воспалительные образования с окклюзией дистального отдела маточных труб.

Для хламидиоза гениталий характерны следующие осложнения:

- внематочная беременность;
- трубное и перитонеальное бесплодие;
- невынашивание беременности;
- передача инфекции от матери ребенку (в 40-70% случаев).

Кроме латентного течения заболевания, существует также хронический персистирующий хламидиоз, длительность которого измеряется месяцами и даже годами. При этом характерна скудность клинической симптоматики, неоднократные курсы антибиотикотерапии в анамнезе, иммунологические нарушения, отсутствие возбудителя у полового партнера. В то же время в цитоплазматических включениях, кроме инфекционных телец хламидий, обнаруживаются аномальные формы с дефектами клеточной стенки. В результате непрерывного синтеза белка теплового шока хламидией в организме происходит развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа с дальнейшим формированием лимфоцитарной и моноцитарной инфильтрации подслизистых оболочек. Также наличие антител к хламидийному белку теплового шока может быть не только признаком персистирующей инфекции, но и свидетельством высокой степени риска трубного бесплодия, эктопической беременности, невынашивания беременности, преждевременных родов, неудач при использовании вспомогательных репродуктивных технологий.

Лечение

При выборе тактики лечения хронических воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных хламидиями, следует учитывать:

- общее состояние больного;
- локализацию патологического процесса;
- характер патологических изменений со стороны органов малого таза и других органов и систем;



- наличие осложнений, обусловленных течением воспалительного процесса;
- особенности иммунологических изменений.

К условиям успешной терапии относят: комплексное лечение, этапность, этиопатогенетическую направленность, контролируемость.

Принципы этапности лечения воспалительных заболеваний органов малого таза таковы:

1. Ранняя диагностика заболевания.
2. Выявление и лечение сочетанной соматической патологии.
3. Этиологическое обоснование антибактериальной терапии с учетом патогенетических механизмов развития, индивидуальных характеристик.
4. Восстановление микробиоценоза слизистых оболочек гениталий.
5. Профилактика возникновения рецидивов заболевания.
6. Одновременное обследование полового партнера.
7. Адекватный клинический, микробиологический, иммунологический контроль эффективности лечения.

При выборе антибактериального средства следует отдавать предпочтение его эффективности, а не комплаентности.

Хламидии — это малоуязвимые и малочувствительные к антибактериальной терапии организмы. Именно поэтому при ее проведении важно ориентироваться на современные схемы лечения хламидиоза и применять только рекомендованные и показавшие на практике свою эффективность препараты.

В Европейских рекомендациях по лечению урогенитального хламидиоза отмечена эффек-

тивность и безопасность использования в популяции 16-членного макролида — джозамицина. Также предпочтение отдается азитромицину, доксициклину и другим макролидам. Другие антибактериальные препараты, традиционно применявшиеся ранее (фторхинолоны, эритромицин), исключены из перечня рекомендуемой терапии.

Беременным с хламидиозом назначают азитромицин: 1 г в 1-й день, затем по 500 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней; вильпрафен (джозамицин): по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней; амоксициллин: по 500 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней.

Неэффективность антибактериальной терапии может быть обусловлена персистенцией возбудителя, реинфицированием от полового партнера, возможностью селекции устойчивых мутантов под воздействием субоптимальных доз азитромицина (1 г однократно). В этом случае рекомендуется проводить повторную терапию с использованием доксициклина и макролидов в течение 10-14 сут. Также для повышения эффективности лечения необходимо раннее выявление и учет ИППП, в т.ч. хламидийной, и своевременное в таких случаях проведение адекватной терапии.

Таким образом, одной из актуальных задач современной гинекологии является усовершенствование методов терапии воспалительных заболеваний органов малого таза хламидийной этиологии у женщин с учетом биологических особенностей возбудителя и патогенетических (включая иммуннопатогенетические) механизмов развития заболевания.

Подготовил Александр Шмерхлев

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
 ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»
 Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
 Харківський національний медичний університет МОЗ України

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті», яка буде проходити 1-2 листопада 2012 р. за адресою: просп. Леніна, 4, корпус 6, Харківський національний медичний університет, м. Харків.

Конференцію включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів 2012 р., затверджених МОЗ та НАМН України.

Основні питання конференції

- Вплив вікового фактора на формування та характер перебігу ендокринної патології.

- Сучасні підходи до діагностики, лікування та реабілітації хворих з ендокринною патологією дитячого, підліткового, репродуктивного та похилого віку.
- Удосконалення медичної допомоги населенню з ендокринною патологією з урахуванням вікових особливостей, структури та перебігу ендокринопатій.

Тези слід надіслати за адресою: вул. Артема, 10, м. Харків, 61002 або на e-mail: org@iper.com.ua.

Довідки за тел.: (057) 700-45-39; тел./факс: (057) 700-45-38.

CITO TEST

Ш В И Д К І Т Е С Т И

ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ:

**ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів,
сифілісу, гонореї, хламідіозу та ін.**



- Швидкість отримання результатів (вже через 10–15 хв.)
- Точність та надійність
- Вбудований контроль якості
- Міжнародні сертифікати якості
- Можливість раціонально тестувати будь-яку кількість пацієнтів
- Прості умови зберігання (2–30 °C)
- Немає необхідності в складному лабораторному обладнанні та спеціальних навичках (ризик помилки мінімальний)

www.pharmascope.com

тести
гінекологічної
групи

тести
для визначення
інфекційних
захворювань

тести
для визначення
наркотичних
речовин

тести
для
визначення
кардіомаркерів

тести
для
визначення
онкомаркерів

тести
для
визначення
ЗПСШ

біохімія
сечі

аналітична система
Turbox plus
для визначення
білків

портативні
аналітичні
системи
HemoCue



Р.С. МОЗУ №7622/2008 від 28.03.2008
Р.С. МОЗУ №8311/2008 від 20.07.2010
Р.С. МОЗУ №7670/2008 від 11.04.2008
Р.С. МОЗУ №7669/2008 від 11.04.2008
Р.С. МОЗУ №9914/2010 від 09.11.2010

ТОВ „ФАРМАСКО”.
ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ.
Тел./факс: (+38044) 537-08-04
contact@pharmascope.com



Сравнительная оценка активности составляющих препаратов Полижинакс и Тержинан in vitro

Отчет об исследовании, проведенном в лаборатории Nosocotech (Лион, Франция), 15 декабря 2011 г.

This report concerns the in vitro study of the activity of two antibiotics (neomycin sulfate and polymyxin B sulfate) and one antifungal (nystatin) studied separately, then the activity of their combination in a medicinal product Polygynax®

На сегодняшний день антибактериальная терапия с применением комбинированных антибактериальных препаратов (АБП) показана в следующих клинических ситуациях:

- при наличии микобактериальной инфекции;
- инфекций, ассоциированных с синегнойной палочкой;
- бактериальных инфекций с вероятностью развития резистентности к АБП;
- в связи с необходимостью расширения спектра действия АБП при лечении тяжелых и микробиологически незадокументированных инфекций (Courvalin et al., 2008).

В данной статье представлены материалы заключительного отчета лабораторного исследования активности двух АБП и одного противогрибкового препарата в отношении 17 видов бактерий и штаммов *Candida*. Для этого было проведено исследование (ноябрь, 2008) с целью оценки антимикробной эффективности комбинаций нескольких действующих веществ на примере лекарственных препаратов, используемых в гинекологической практике. В частности, обзор посвящен исследованию активности двух антибиотиков (неомицина сульфата и полимиксина В сульфата) и одного фунгицидного препарата (нистатина) как в отдельности, так и в комбинации на примере препарата Полижинакс в сравнении с аналогичным препаратом Тержинан различных производителей. Препарат Тержинан, произведенный во Франции (Bouchara-Recordati), содержит комбинацию нистатина и двух антибиотиков (неомицина сульфата и метронидазола). Тержинан российского производства вместо метронидазола содержит тернидазол, и кроме того, в его состав входит глюкокортикоид (преднизолон).

Авторы исследования задались целью оценить эффективность готовых к использованию комбинаций противогрибкового препарата и АБП, используемых в гинекологической практике для местного лечения вагинитов, ассоциированных с чувствительными микроорганизмами, а также для лечения неспецифического вагинита. При бактериальных

вагинозах в качестве возбудителей также могут обнаруживаться бактерии (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus B*, *Escherichia coli*, *Proteus*).

Целью исследования являлось определение эффективности всех трех составляющих лекарственного средства Полижинакс как по отдельности, так и в комбинации. Кроме того, был протестирован другой лекарственный препарат – Тержинан.

Материалы и методы исследования

Эффективность изучаемых препаратов была исследована в отношении следующих штаммов микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* meti-S (MSSA), *Staphylococcus aureus* meti-R (MRSA), *Streptococcus A*, *Streptococcus B*, *Enterococcus hirae*, *Corynebacterium amycolatum*, *Gardnerella vaginalis*. Большинство из этих штаммов бактерий, а также штаммы дрожжей *Candida albicans*, *Candida glabrata* были получены из патологических образцов. Исследовали действие антибактериальных и противогрибковых препаратов неомицина сульфата, полимиксина В сульфата и нистатина. Активность комбинации вышеуказанных действующих веществ определялась на примере следующих лекарственных средств.

- Полижинакс: неомицина сульфат – 35 000 МЕ (51,4 мг), полимиксина В сульфат – 35 000 МЕ (4,6 мг) и нистатин – 100 000 ЕД (17,7 мг).
- Тержинан (Франция)*: метронидазол – 500 мг, неомицин – 65 000 МЕ (95,5 мг), нистатин – 100 000 ЕД (17,7 мг).
- Тержинан (Россия)**: тернидазол – 200 мг, неомицин – 65 000 МЕ (95,5 мг), нистатин – 100 000 ЕД (17,7 мг). Кроме того, этот лекарственный препарат содержит глюкокортикоид (3 мг преднизолона).

Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) определяли при посеве на агар. Серии разведений антибиотиков были помещены в чашки Петри для смешивания с питательной средой. На

* По требованию Французского агентства по безопасности лекарственных средств (AFSAPS) на территории Европы препарат Тержинан зарегистрирован в составе: неомицин, нистатин, метронидазол без гормонального компонента – преднизолона. Vidal (Франция), 2012 г.

** Описание состава лекарственного препарата Тержинан основано на официально утвержденной инструкции по применению препарата Тержинан на территории России для специалистов и утверждено компанией-производителем для издания Vidal (Россия), 2011 г. В состав входят: неомицин, нистатин, тернидазол, преднизолон.



поверхность агара в каждой чашке Петри были нанесены линии исследуемых штаммов стандартным методом посева. МИК определяли по самой низкой концентрации антибиотика, которая препятствовала видимому росту микроорганизмов в течение одной ночи.

Для определения МИК капсулы и/или таблетки исследуемого препарата растворяли и разбавляли водным раствором соли таким образом, чтобы диапазон концентраций неомидина соответствовал таковым, которые использовались для определения МИК антибиотиков по отдельности.

Одну капсулу Тержинана растворили в 74,3 мл водного раствора соли. Концентрации других антибактериальных веществ были рассчитаны в соответствии с их содержанием в капсулах и/или таблетках.

Тержинан (Франция) конечная концентрация:

- неомидин — 1285 мг/л;
- нистатин — 238,2 мг/л;
- метронидазол — 6729,5 мг/л.

Тержинан (Россия) конечная концентрация:

- неомидин — 1285 мг/л;
- нистатин — 238,2 мг/л;
- тернидазол — 2691,8 мг/л.

Диапазоны исследуемых концентраций полимиксина В и неомидина в виде порошка — от 128 до 0,5 мг/л.

Полижинакс:

- неомидин — 128,5-0,5 мг/л;
- полимиксин В — 11,5-0,05 мг/л;
- нистатин — от 44,25-0,18 мг/л.

Тержинан (Франция):

- неомидин — 128,5-0,5 мг/л;
- нистатин — 23,8-0,18 мг/л;
- метронидазол — 673-2,6 мг/л.

Тержинан (Россия):

- неомидин — 128,5-0,5 мг/л;
- нистатин — 23,8-0,18 мг/л;
- тернидазол — 269,2-1,1 мг/л.

Все манипуляции проводились дважды, и значение МИК было указано как высшее из двух полученных.

Результаты исследования

Нами были выявлены критические концентрации чувствительности бактериальных штаммов к антибиотикам в соответствии с определением Французского сообщества микробиологов (Французский комитет по антибиотикограммам, 2008):

- неомидин ≤ 8 S, > 16 R;
- полимиксин ≤ 2 S, > 2 R;
- метронидазол ≤ 4 S, > 16 R.

Неомидин — антибиотик из группы аминогликозидов. Он подавляет синтез белка, вызывает нарушения в транскрипции генетического кода и обуславливает гибель микробных клеток. Как правило, к нему чувствительны аэробные бактерии (*C. amycolatum*, *Listeria* и *MSSA*), что было доказано в эксперименте. Кроме того, определяли чувствительность грамотрицательных бактерий, в т.ч. *P. aeruginosa*, обычно

резистентной к этому антибиотику. В то же время устойчивость MRSA и грамотрицательных кокков (стрептококки и энтерококки) соответствовала изученному спектру действия неомидина.

Полимиксин В относится к группе полипептидных антибиотиков. Его действие направлено на цитоплазматическую мембрану бактериальной клетки. Из исследуемых штаммов только *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Enterobacter* оказались к нему чувствительны. В отношении остальных штаммов была выявлена резистентность к препарату. В частности, речь идет о грамположительных бактериях, что соответствует известному спектру действия полимиксина В.

Нистатин — противогрибковый препарат полиенового ряда. Он связывается с эргостеролом, основным компонентом клеточной оболочки грибка, оказывая повреждающее действие на мембрану и приводя к его гибели. Оба исследуемых штамма дрожжей *C. albicans* и *C. glabrata* оказались чувствительны к этому противогрибковому препарату. Вместе с тем бактерии были резистентны к нему, что неудивительно, поскольку нистатин не оказывает влияния на прокариотические микроорганизмы.

Метронидазол — производное нитроимидазола. Он действует на анаэробные микроорганизмы (за некоторым исключением), *G. vaginalis* (которая является факультативным анаэробом) и внутриклеточные паразиты, такие как *Trichomonas vaginalis*.

Результаты тестирования лекарственных средств (угнетение роста культуры бактерий), представляющих собой комбинации различных антибиотиков, даны в таблице. В случае, когда концентрация комплексных препаратов была ниже, чем МИК одного из АБП, штамм считался чувствительным к комбинации всех трех АБП (отмечено зеленым цветом). В противном случае штамм считался резистентным (отмечено красным цветом).

Антибактериальный спектр Полижинакса соответствовал таковому для неомидина, полимиксина и нистатина по отдельности. Кроме того, был определен пороговый уровень чувствительности *G. vaginalis* к неомидину и резистентность к полимиксину В. При тестировании Полижинакса в двух экспериментах отмечался пороговый уровень эффективности: в одном доказана эффективность, в другом — не выявлено противомикробной активности.

Спектр действия Тержинана (как французского, так и российского производства) был таким же, как и препарата Полижинакс, за исключением того, что первый оказался более активен в отношении *G. vaginalis*. Результаты исследования показали, что *S. aureus* (MRSA), стрептококки и энтерококки нечувствительны к Тержинану.

Выводы

Определяемые в нашем исследовании МИК являются только теоретическими, однако они позволяют продемонстрировать спектр действия антибиотиков в отношении разных штаммов бактерий как



Таблица. Сравнительная МИК неомицина, полимиксина и нистатина по отдельности, а также в составе комбинированных лекарственных форм (Полижинакс, Тержинан [французского и российского производства]).

Возбудитель	Монопрепараты			Комбинированные препараты					
	Неомицин	Полимиксин В	Нистатин	Полижинакс (неомицин/нистатин/полимиксин В)		Тержинан (Франция) (неомицин/нистатин/метронидазол)		Тержинан (Россия) (неомицин/нистатин/тернидазол)	
<i>K. pneumoniae</i>	4 S	2 S	> 128 R	4/0,36/.	S	4/./21	S	2/./4,2	S
<i>E. coli</i>	4 S	2 S	> 128 R	4/0,36/.	S	4/./21	S	2/./4,2	S
<i>E. aerogenes</i>	2 S	1 S	> 128 R	2/0,18/.	S	4/./21	S	4/./8,41	S
<i>P. mirabilis</i>	2 S	> 128 R	> 128 R	16,1/1,44/.	S	8/./42	S	8/./16,83	S
<i>P. vulgaris</i>	2 S	64 R	> 128 R	16,1/1,44/.	S	8/./42	S	8/./16,83	S
<i>S. enteritidis</i>	1 S	8 R	> 128 R	16,1/1,44/.	S	8/./42	S	8/./16,83	S
<i>Shigella</i>	4 S	1 S	> 128 R	1/0,09/.	S	0,5/./2,6	S	4/./8,41	S
<i>P. aeruginosa</i>	8 S	4 R	> 128 R	16,1/1,44/.	S	8/./42	S	8/./16,83	S
<i>S. aureus</i> (MSSA)	2 S	> 128 R	> 128 R	4/0,36/.	S	128,5/./673	S	128,5/./269,2	S
<i>S. aureus</i> (MRSA)	16 R	64 R	> 128 R	32,1/2,88/.	R	> 128,5/./673	R	> 128,5/./269,2	R
<i>Streptococcus A</i>	128 R	128 R	> 128 R	128,5/11,5/.	R	128,5/./673	R	128,5/./269,2	R
<i>Streptococcus B</i>	128 R	128 R	> 128 R	128,5/11,5/.	R	128,5/./673	R	128,5/./269,2	R
<i>E. hirae</i>	64 R	> 128 R	> 128 R	128,5/11,5/.	R	64,3/./336,5	R	64,3/./134,6	R
<i>C. amycolatum</i>	0,5 S	16 R	> 128 R	< 0,5/0,05/.	S	< 0,5/./2,6	S	< 0,5/./2,6	S
<i>C. albicans</i>	R	R	2 S	/5,53/.	S	/1,5/.	S	/1,5/.	S
<i>C. glabrata</i>	R	R	1 S	/1,38/.	S	/0,75/.	S	/0,75/.	S
<i>G. vaginalis</i>	8 S	16 R	>128 R	32,1/2,88/.	R	4/./21	S	4/./8,41	S

по отдельности, так и в комбинации. Результаты исследования соответствуют ранее опубликованным данным литературы.

- Неомицин действует преимущественно на грамотрицательные бактерии и не влияет на грамположительные, кроме метициллинчувствительных стафилококков и *C. amycolatum*. Он также активен в отношении *G. vaginalis*.
- Полимиксин В проявляет активность относительно грамотрицательных бактерий, таких как *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. aerogenes* и *Shigella spp.* Он не оказывает действия на грамположительные микроорганизмы, так как воздействует только на наружную мембрану клетки.
- Нистатин действует только на эукариоты (дрожжи, такие как *C. albicans* и *C. glabrata*).

Кроме того, МИК, определяемые в нашем исследовании, демонстрируют комбинированное действие антибиотиков в их оригинальной концентрации в составе комплексного лекарственного препарата.

Полижинакс. Спектр действия препарата Полижинакс соответствует активности действующих веществ в его составе (табл.).

Тержинан. Антибактериальный спектр действия препаратов Тержинан (Россия) и Тержинан (Франция) несколько отличается. Это объясняется нали-

чием метронидазола в составе препарата французского производства или тернидазола российского производства. Оба препарата показали высокую активность в отношении *G. vaginalis*. В отношении *T. vaginalis* исследования не проводились. Спектр действия Полижинакса идентичен Тержинану. Последний оказался более активным в отношении *G. vaginalis*. Не выявлено действия Тержинана на *S. aureus*, стрептококки и энтерококки.

Полученные результаты продемонстрировали, что концентрации действующих веществ в препаратах для местной терапии (но не для перорального приема) выше токсических концентраций, определяющих развитие резистентности к антибактериальному компоненту. При таких условиях возможно, что штаммы возбудителя, теоретически устойчивые к действующему веществу, будут подавляться его высокими концентрациями. Кроме того, существует вероятность того, что эти высокие концентрации могут оказывать синергичное влияние на возбудителя, которое по спектру действия более широкое, нежели у каждого действующего вещества по отдельности.

По материалам <http://www.nosocotech.fr>

①



Особливості гострих респіраторних вірусних захворювань у вагітних

О.В. Ісламова, к.мед.н., відділення внутрішньої патології вагітних
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»



Гострі респіраторні вірусні захворювання (ГРВЗ) – це велика група гострих інфекційних захворювань, що спричиняються вірусами, передаються переважно повітряно-крапельним шляхом, характеризуються симптомами ураження слизової оболонки респіраторного тракту [1].

Відповідно до МКХ-10, коди цієї патології такі:

- J00-J06 Гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів;
- J10 Грип, викликаний ідентифікованим вірусом грипу.

ГРВЗ залишаються дуже актуальною проблемою у світі. Це пов'язано зі значною розповсюдженістю та високою контагіозністю цих інфекцій [1-4]. За даними ВООЗ, щороку на ГРВЗ хворіє 10-20% населення планети, з них 500 тис. гинуть [2, 5]. Тільки в Україні за епідемічний сезон 2009-2010 рр. більше 5 млн людей переохворіли на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції. Було зафіксовано понад тисячу летальних випадків. За останні п'ять років значно збільшилася кількість випадків ГРВЗ, зокрема у вагітних [6-14]. Суттєво зросла материнська смертність внаслідок цієї патології [15]. У 2009 р. в період пандемії грипу А (H1N1) в Україні кількість померлих від грипу становила більше 40% усіх материнських втрат [16]. За прогнозами ВООЗ, в наступному році очікується повторна епідемія грипу А (H1N1). Така ситуація потребує від лікарів своєчасної діагностики вірусної інфекції та адекватного лікування хворих.

До ГРВЗ відносяться грип, парагрип, аденовірусна, риновірусна, респіраторно-синцитіальна, реовірусна хвороби та ін. Основне місце в структурі ГРВЗ посідає грип [5]. Залежно від вираженості інтоксикаційного та катарального синдромів, ускладнень ГРВЗ визначають легку, середньотяжку та тяжку форми захворювання [1, 2].

Етіологія і патогенез

ГРВЗ спричиняються різноманітними вірусами – грипу, парагрипу, риновірусами, аденовірусами, респіраторно-синцитіальним вірусом (РС-вірусом) тощо. Віруси грипу (А, В, С) містять одониткову РНК. Вірус грипу А має два основні типи антигенів – гемаглютинін (Н) і нейрамінідазу (N). Цей збудник малостійкий до факторів зовнішнього середовища, високочутливий до дезінфікуючих засобів, ультрафіолетового випромінювання, ефіру. Фрагментованість генома вірусу призводить до високої частоти і ефективності рекомбінацій, тобто значної зміни антигенних і біологічних властивостей збудника. Віруси грипу В і С не відзначаються суттєвою антигенною мінливістю і мають менше значення у виникненні епідемій.

Вірус парагрипу людини – один із найбільших РНК-вмісних вірусів. Він характеризується антигенною стабільністю, малостійкістю до дії факторів навколишнього середовища, знешкоджується усіма дезінфікуючими засобами.

Аденовіруси містять двониткову ДНК, мають як групоспецифічні, так і типоспецифічні антигени. Для людини патогенним є 41 серотип аденовірусів. Порівняно з іншими збудниками ГРВЗ аденовіруси достатньо стійкі до дії факторів зовнішнього середовища [1, 2].

Риновіруси мають невелику одониткову РНК, добре витримують низькі температури, але швидко інактивуються при нагріванні, висушуванні, дії дезінфікуючих засобів.

РС-вірус містить одониткову РНК. Репродукція РС-вірусу супроводжується своєрідною цитопатичною дією з утворенням синцитію (гігантських клітин) внаслідок руйнування клітинних оболонок і злиття клітин. У складі РС-вірусу немає гемаглютиніну і нейрамінідази, виявляється тільки комплементзв'язуючий антиген. Збудник нестійкий до дії факторів навколишнього середовища, чутливий до заморожування.



Реовіруси складаються з двониткової РНК, мають чітку цитопатичну дію, стійкі до факторів зовнішнього середовища. Звичайні дезінфікуючі засоби нейтралізують реовіруси після експресії протягом кількох хвилин.

Усі збудники ГРВЗ мають тропність до слизової оболонки верхніх дихальних шляхів і, потрапляючи на неї у вигляді дрібнодисперсного аерозолі, починають швидко розмножуватися. Деструкція клітин внаслідок масивної репродукції вірусу призводить до загальної реакції. Всмоктування в системний кровотік продуктів клітинного розпаду викликає токсичні прояви (типовий симптомокомплекс — поєднання місцевих та загально-токсичних реакцій).

Клінічна картина

Клінічна картина грипу та інших ГРВЗ характеризується типовим симптомокомплексом різного ступеня вираженості, синдромом невідкладних станів при тяжкому і вкрай тяжкому перебігу та проявами ускладненого перебігу ГРВЗ.

Типовий симптомокомплекс включає лихоманку, інтоксикаційний синдром і синдром ураження респіраторного тракту на різних його рівнях (місцеві запальні зміни у вигляді риніту, фарингіту, ларингіту, трахеїту, бронхіту та їх поєднання) [1-3, 5, 8].

До синдрому невідкладних станів відносять інфекційно-токсичну енцефалопатію, гостру дихальну недостатність, інфекційно-токсичний шок, гостру серцево-судинну недостатність [17].

Ускладнення при грипі та інших ГРВЗ виникають внаслідок безпосередньої дії вірусів, а також активації вторинної інфекції. Специфічними ускладненнями є набряк легень, серозний менінгіт, енцефаліт, міокардит, синдром Рея (гостра енцефалопатія з набряком мозку і жировою інфільтрацією печінки). До неспецифічних ускладнень ГРВЗ належить пневмонія, синусит, евстахіїт, отит, мастоїдит [1, 2, 17].

Перебіг і ускладнення вагітності

При легких формах ГРВЗ у вагітних перебіг гестації, як правило, не порушується. Розвиток плода у переважної більшості хворих не відрізняється від такого у здорових жінок. Однак при тяжкому перебігу ГРВЗ, особливо при грипі, часто розвиваються ускладнення. Так, у першому триместрі вагітності можуть виникнути ембріопатії, внутрішньоутробна загибель плода, переривання вагітності, самовільний викидень [18]. При захворюванні в другій половині гестації спостерігаються такі ускладнення, як фетопатія, передчасні пологи, маловоддя, дистрес плода, затримка внутрішньоутробного росту і розвитку плода тощо [19-21]. У вагітних, які на початку гестаційного періоду перехворіли на тяжку форму ГРВЗ, досить часто виявляються вроджені аномалії розвитку плода [18, 19].

Діагностика

Схожість клінічних проявів ГРВЗ ускладнює встановлення етіологічного діагнозу.

До основних діагностичних критеріїв грипу належать:

- епіданамнез;
- інкубаційний період тривалістю від кількох годин до двох діб;
- гострий, раптовий початок хвороби;
- ознаки генералізованого процесу при помірному катаральному синдромі;
- фебрильна температура;
- головний біль у лобній і скроневій ділянках, біль у суглобах, міалгії, пітливість, різка слабкість;
- швидка еволюція від вірусної фази хвороби до вірусно-бактеріальної.

Клінічна картина грипу А (H1N1) відзначається швидким втягненням у патологічний процес легень з розвитком пневмонії різного ступеня тяжкості.

Для парагрипу характерні наступні особливості:

- епіданамнез;
- сезонність виникнення захворювання (кінець зими — початок весни);
- інкубаційний період тривалістю здебільшого 2-4 дні;
- поступовий початок захворювання;
- раннє виникнення катарального синдрому (переважно спостерігається ларингіт, іноді бронхіт);
- температура тіла не вище 38 °С;
- невиражена інтоксикація.

Критерії діагностики аденовірусної хвороби такі:

- групова захворюваність;
- наявність епідемічного вогнища інфекції;
- змішаний механізм зараження (повітряно-крапельний та аліментарний);
- цілорічна захворюваність;
- інкубаційний період тривалістю 5-8 днів;
- гострий початок хвороби з характерним поєднанням запалення слизової оболонки носоглотки, очей, збільшення лімфовузлів (особливо шийних);
- лихоманка (вище 38 °С);
- помірна інтоксикація;
- можлива діарея, спленомегалія, гепатомегалія;
- тривалість захворювання 7-10 днів.

Для риновірусної інфекції характерним є:

- інкубаційний період тривалістю 1-3 дні;
- сезонність (осінь, зима);
- невинна ринорея;
- риніт із серозними, а пізніше — зі слизовими виділеннями;
- незначна лихоманка або її відсутність;
- нетяжкий перебіг тривалістю 4-5 днів.

До особливостей респіраторно-синцитіальної хвороби належать:



- групово захворюваність та наявність епідемічного вогнища;
- сезонність (зимово-весняний період);
- інкубаційний період тривалістю 3-6 днів;
- нетяжкий перебіг;
- температура тіла не вище 38 °С;
- помірний трахеобронхіт з можливим обструктивним синдромом;
- переважання симптомів ураження бронхів над симптомами верхніх дихальних шляхів [1].

Мікробіологічна діагностика ГРВЗ включає методи експрес- та серологічної діагностики. Методи експрес-діагностики (імунофлюоресцентний та імуноферментний) дають змогу отримати відповідь протягом декількох годин [17]. Серологічний метод застосовують для ретроспективної діагностики [1, 4, 5, 17].

Диференційний діагноз

Грип із тяжким перебігом слід диференціювати з гострими інфекціями – тифом, менінгітом, кором, енцефалітом, вірусним гепатитом тощо. Крім цього, необхідно враховувати такі запальні процеси, як гострий пієло- або гломерулонефрит, пневмонія, панкреатит тощо, які при атиповому перебігу можуть мати схожу на грип клінічну картину. Парогрип слід диференціювати з початком кору, дифтерійним крупом, бронхіальною астмою, а аденовірусну хворобу – з інфекційним моноклеозом, дифтерією. Риновірусна інфекція потребує диференціації з вазомоторним ринітом, бактеріальним гайморитом, фарингітом, етмоїдитом [1, 2].

Лікування

Лікування ГРВЗ необхідно проводити з урахуванням тяжкості перебігу. Зазвичай призначається відповідний руховий режим, етіопатогенетична і симптоматична терапія. При легкому перебігу ГРВЗ у вагітних можливе лікування в амбулаторних умовах [22-24]. Таким хворим призначають:

- ліжковий режим;
- якщо грипозна етіологія ГРВЗ сумнівна, можливе застосування противірусних препаратів – арбідолу (*per os* по 0,2 г 4 рази на добу упродовж 3-5 днів) та оксолінової мазі (наносити на слизову оболонку носа 2-3 рази на добу протягом 4 днів);
- пиття великої кількості теплої рідини з додаванням меду, лимону, малини; відвару липового цвіту, фруктових соків, узвару, морсів;

- жарознижувальні засоби (парацетамол, ібупрофен). Препарати ацетилсаліцилової кислоти у протизапальних дозах протипоказані у зв'язку з ризиком розвитку синдрому Рея [1, 2, 17, 22];
- вітамін С по 500 мг/доб протягом 7 днів;
- антибактеріальні препарати, що діють локально у ротоглотці та мають антисептичну дію (лісобакт, декатилен, септолете, біопарокс тощо);
- антигістамінні засоби (за показаннями);
- антибактеріальні препарати системної дії тільки за наявності бактеріальних ускладнень.

При тяжких формах ГРВЗ, зокрема грипу, лікування вагітних слід проводити в умовах стаціонару. Показаннями для госпіталізації є ознаки ГРВЗ, раптове підвищення температури тіла до 38 °С і вище, біль у горлі, м'язах, кашель, задишка.

При грипі, викликаному вірусом А (H1N1), та тяжкому сезонному грипі, згідно з рекомендаціями ВООЗ, необхідним є якомога раннє призначення противірусних препаратів – таміфлю (озельтамівір) *per os* по 75 мг двічі на добу протягом 5 днів або занамівір по 10 мг в інгаляції двічі на добу впродовж 5 днів. Ефективність цих препаратів є максимально високою при призначенні в перші 48 год захворювання [4, 22, 24].

При встановленні діагнозу «вірусна пневмонія» антибактеріальна терапія повинна бути призначена протягом перших чотирьох годин. Антибіотиками вибору є група сучасних макролідів, але можливе застосування цефалоспоринов 3-4-го покоління, захищених амінопеніцилінів, за наявності метицилінрезистентного стафілококу – глікопептидів [22]. Одночасно призначаються противірусні препарати.

Тактика ведення вагітності та пологів

При ГРВЗ, зокрема грипі, не показано переривання вагітності або дострокове розродження у зв'язку з можливим розвитком тяжких ускладнень. Неправильна тактика може викликати значне погіршення стану вагітної і навіть її загибель.

Розродження хворих на ГРВЗ доцільно проводити природними пологовыми шляхами.

Список літератури у кількості 30 джерел знаходиться на сайті журналу: www.mazg.com.ua



Перспективы использования фитотерапии в урологической практике

Первого июня с.г. при поддержке Российского общества персонализированной медицины состоялся саммит *Phytoniring Research and Experience Summit*, в рамках которого был обобщен мировой научный опыт по применению современных фитотерапевтических препаратов в лечении гинекологических и урологических заболеваний.

Данные, представленные ведущими специалистами из разных стран мира, позволяют оценить широкие возможности применения фитотерапии, расширяют представления об особенностях воздействия комплексных препаратов растительного происхождения.

Генеральный секретарь Международного общества по химиотерапии, профессор Мюнхенского университета Курт Набер (Германия) затронул следующий вопрос: существуют ли альтернативные методы лечения и профилактики неосложненных форм инфекций мочевыводящих путей (ИМП)?

В настоящее время во всех международных руководствах по терапии ИМП препаратами выбора являются антибиотики. Докладчик напомнил присутствующим об основных результатах 3-летнего международного исследования Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis (ARESC, 2003–2006), посвященного изучению антибиотикорезистентности возбудителей острого неосложненного цистита. Это исследование имеет большое эпидемиологическое значение, поскольку при неосложненных ИМП (НИМП) лечение часто назначается эмпирически; выбор лекарственного препарата зависит как от наиболее вероятного возбудителя НИМП, так и от спектра его устойчивости к антибактериальным препаратам.

Согласно результатам ARESC, в настоящее время ведущее место среди возбудителей НИМП в разных странах мира занимает *Escherichia coli* (> 76% случаев); среди других причинных патогенов — *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* и др. Показано, что в разных странах отмечается сопоставимый одинаково высокий уровень резистентных штаммов к триметоприму/сульфаметоксазолу и ампициллину; уровень резистентных штаммов к налидиксовой кислоте, амоксициллину/клавуланату и цефуроксиму также достаточно высок. Низкий уровень (< 10%) резистентных штаммов зафиксирован к фосфомицина троме-

тамолу, нитрофуранам, фторхинолонам (ципрофлоксацину), мециллину.

Согласно директивам Европейской ассоциации урологов (2011), при первичном эмпирическом лечении острого неосложненного цистита у здоровых женщин в пременопаузе могут быть назначены фосфомицина трометамол (1 день), пивмециллин (5–7 дней), триметоприм в сочетании с сульфаметоксазолом (3 дня) либо монотерапия триметопримом (5–7 дней) или фторхинолоном (3 дня). С целью профилактики повторных циститов рекомендованы нитрофурантоин, триметоприм либо фосфомицина трометамол (ежедневно или после полового акта), а также цефалексин (при беременности).

Сегодня в мировом медицинском сообществе активно обсуждаются риски, связанные с применением антибиотикотерапии в лечении НИМП. Рассматриваются альтернативные стратегии лечения ИМП, которые бы сочетали в себе высокую эффективность и безопасность использования, а также могли бы применяться длительно с целью профилактики.

Французское агентство по санитарной безопасности лекарственных средств в 2011 г. акцентировало внимание на нежелательных явлениях со стороны печени и почек, возникающих при длительной терапии нитрофурантоином, и настойчиво рекомендовало избегать назначения указанного препарата в профилактических целях. Терапия фторхинолонами также требует осторожности в связи с относительно высокой вероятностью развития нежелательных побочных действий, включая аллергические реакции. Использование триметоприма и сульфаметоксазола у беременных запрещено в связи с риском возникновения аномалий развития у плода. Поиск альтернативных методов лечения коснулся группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); в частности, изучалась эффективность ибупрофена в симптоматическом лечении НИМП (Bleidorn I. et al., 2010). Результаты, полученные в данном исследовании, свидетельствуют о сопоставимой клинической эффективности НПВП и антибиотиков при лечении НИМП в амбулаторной практике. Интерес исследователей привлекли возможности фитотерапии, в частности использование современного фитопрепарата Канефрон® Н («Бионорика СЕ») в терапии и профилактике НИМП.



Профессор К. Набер напомнил, что активными компонентами препарата Канефрон Н является специальный экстракт ВНО 1040, стандартизованный по содержанию биологически активных веществ лекарственных растений: травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина. Для данного лекарственного средства доказаны диуретический, спазмолитический, противовоспалительный, антиоксидантный, антибактериальный и нефропротекторный эффекты, что объясняет широкие возможности его применения при различных заболеваниях мочевыделительной системы. По словам докладчика, в государствах постсоветского пространства Канефрон Н зарегистрирован для применения при острых и хронических инфекциях мочевого пузыря (цистите) и почек (пиелонефрите), неинфекционных хронических воспалительных заболеваниях почек (гломерулонефрите, интерстициальном нефрите), для профилактики почечнокаменной болезни, а также после удаления камней из мочевых путей.

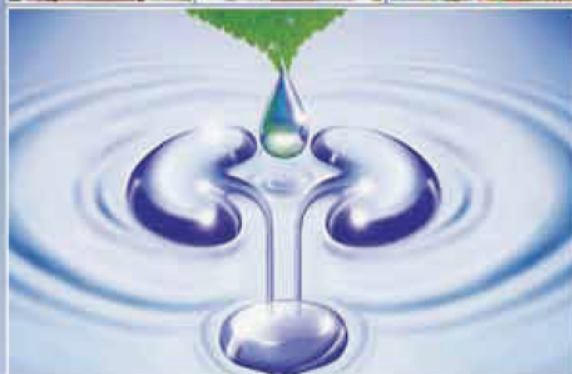
В выступлении ученый представил обзор 16 клинических исследований, проведенных на территории СНГ и посвященных вопросам безопасности и переносимости Канефрона Н при стандартной терапии в различных клинических ситуациях. В частности, исследования, касающиеся применения данного препарата в терапии и профилактике ИМП у взрослых, демонстрируют более низкую частоту рецидивов (по сравнению с таковой при использовании других фитопрепаратов) у больных с хроническими рецидивирующими циститами (при профилактическом применении в течение 3 мес). Указанный эффект наблюдался и у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа; параллельно в данной группе у больных с микроальбуминурией легкой и умеренной степени тяжести на фоне применения Канефрона Н отмечалось антипротеинурическое действие (Перепанова Т.С. и соавт., 2005; Иванов Д.Д. и соавт., 2005; Синякова Л.А., Косова И.В., 2009; Дударь И.А. и др., 2010).

В ходе исследований продемонстрировано, что дополнительное лечение препаратом Канефрон Н может иметь положительный эффект у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) и после удаления камней (Шаплыгин Л.В., Монаков Д.М., 2004; Черненко В.В. и соавт., 2005), однако данный вопрос требует дополнительного изучения в рамках тщательно спланированного исследования.

Особый интерес вызывают исследования, в которых показана безопасность и эффективность Канефрона Н в лечении ИМП у беременных, а также в терапии некоторых других гестационных заболеваний. Проводилось изучение данного препарата в терапии бессимптомной бактериурии, гестационного пиелонефрита, обостренного и необостренного хронического



Канефрон® Н



При запальних захворюваннях нирок та сечовивідних шляхів



Канефрон® Н є лікарським засобом, який належить до групи препаратів з натуральних рослинних екстрактів. Канефрон® Н є препаратом, який належить до групи препаратів з натуральних рослинних екстрактів. Збірники в мистецтві, не доступні для дітей. Ресурси: Інформаційна служба, Виробник: Бйоноріка (Німеччина)

- Необхідний комплекс дій для лікування циститів, піелонефритів, сечокам'яної хвороби¹
- Препарат з Німеччини високої якості, що отриманий з екологічно чистої сировини²
- Оптимальний за необхідності тривалого лікування та профілактики у пацієнтів різного віку³
- Містить спеціальний екстракт ВНО 1040 з лікарських рослин, стандартизованих за вмістом активних речовин⁴

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Печінкова виразка у стадії загострення. Кроплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для дитячої терапії набригів, спричинених серцевою або нирковою недостатністю.

Для розширення у спеціальних виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією по застосуванню.

References:

1. Інструкція до медичного застосування №1 Р.П. UA/4708/02/01 від 09.08.2011. №2 UA/4708/01/01 від 09.08.2011.
2. Юрєв К. Л. «Канефрон® Н в лікарській практиці» // «Український медичний часопис» 2003, 2 (34): 97-106.
3. Сойфелдський Д. А. «Запальні нирки і сечовивідні шляхи у дітей: патогенез, діагностика, лікування» // «Современная педиатрия» 2009, 2 (24): 164-165.
4. Bionorica, Product Catalogue «Nature, Science, Health» 2011: 58-61.

ТОВ «БІОНОРИКА» м. Київ, вул. Мініна, 9. Офісний поверх, окремий вхід.
тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01 e-mail: office@bionorica.com.ua





пиелонефрита, некоторых других заболеваний почек. Установлено, что различное по продолжительности лечение Канефроном Н (от 4 нед) оказывает положительный эффект при различных патологиях почек у беременных, в т.ч. при сопутствующем сахарном диабете 1-го типа, приводит к раннему облегчению симптомов и нормализации пиурии (Медведь В.И. и соавт., 2003; Потапов В.А. и соавт., 2004; Орджоникидзе Н.В. и соавт., 2009). Во всех исследованиях, представленных в обзоре, отмечен крайне низкий риск развития побочных эффектов на фоне применения Канефрона Н, сопоставимый с таковым при приеме плацебо. Ретроспективное исследование с участием 1762 беременных не выявило какого-либо тератогенного, эмбриотоксического и фетотоксического действия; не обнаружено также воздействия на психофизическое развитие детей, рожденных женщинами, принимавшими в период беременности Канефрон Н. Представленные данные позволяют в ряде случаев рассматривать Канефрон Н в качестве альтернативного препарата в лечении НИМП.

Также эксперты уделили внимание современным подходам к терапии и профилактике рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей у женщин. Согласно данным **профессора кафедры урологии и хирургической андрологии, заместителя декана хирургического факультета Российской медицинской академии последиplomного образования, д.мед.н. Л.А. Синяковой (Россия)** около 20-25% женщин переносят цистит в той или иной форме, при этом у 10% пациенток имеет место хронический рецидивирующий цистит. Риск рецидива после первого эпизода заболевания достигает 50%, причем у половины переболевших рецидивы возникают более 3 раз в течение года (Foxman B., 1990). У 82% больных с рецидивами ИМП выявлены метапластические изменения переходного эпителия мочевого пузыря. Нарушение защитно-регуляторной роли муцина и проницаемости эпителия мочевого пузыря признано важным компонентом патогенеза хронического цистита, поскольку указанный феномен сопровождается усилением адгезии микроорганизмов, а также деполяризацией сенсорных нервов, индуцирующих боль, дизурию, повреждение тканей (Лоран О., Астапов А., 2003). Проблемы терапии рецидивирующих ИМП связаны с отсутствием единых международных алгоритмов диагностики и лечения, единых подходов к лечению у врачей разных специальностей и, кроме того, с наличием антибиотикорезистентности, которая может значительно увеличиваться в связи с развитием бактериальных биопленок. Проблема биопленок изучается во всем мире более 30 лет и крайне актуальна ввиду отсутствия универсального и применимого *in vivo* метода их разрушения.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2011), в связи с повышением повсеместной угрозы резистентности микроорганизмов необходимо ограничивать применение антибиотиков, а также следовать стратегиям и режимам, основанным на научных доказательствах.

Необходимо применять препараты, обладающие высокой эффективностью по отношению к *E. coli*, способностью проникать внутрь биопленок, препятствовать адгезии возбудителей к эпителию мочевыводящих путей, накапливаться в моче в высоких концентрациях, характеризующиеся бактерицидным действием и высоким уровнем безопасности. Акцентируется внимание на значимости профилактики не только новых рецидивов ИМП, но и самих рецидивирующих ИМП как таковых. Таким образом, при первичном выявлении ИМП необходимо подбирать лечение, способное не только быстро устранять текущие симптомы, но и препятствовать развитию рецидивов, возникновение которых провоцируется наличием остаточной инфекции (в биопленках) и изменениями эпителия.

Современные принципы лечения рецидивирующих ИМП предполагают устранение возбудителя (антибактериальную терапию), лечение инфекций, передающихся половым путем, коррекцию анатомических, гормональных нарушений, воспалительных и дисбиотических гинекологических патологий, гигиенических и сексуальных факторов, иммунных нарушений, посткоитальную профилактику и местное лечение (внутрипузырную терапию, направленную на восстановление гликозаминогликанового слоя мочевого пузыря). Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2010), задачей профилактической терапии является увеличение периода ремиссии между обострениями ИМП. До начала профилактического лечения необходимо подтвердить эрадикацию предыдущей инфекции культуральным исследованием мочи через 1-2 дня после окончания курса терапии (класс рекомендаций А).

Среди препаратов, эффективных в профилактике развития рецидивирующих форм ИМП и новых рецидивов, особое место занимает Канефрон Н, обеспечивающий противовоспалительное действие, которое сохраняется и после прекращения активной антибактериальной терапии. Применение данного препарата является эффективной профилактикой инфицирования при выполнении таких инвазивных манипуляций, как внутрипузырные инстилляции. Длительный прием Канефрона Н обеспечивает устойчивый противорецидивный эффект (отсутствие клинических и лабораторных проявлений цистита).

Изучение препарата Канефрон Н позволило выявить наличие прямого и опосредованного антибактериального эффекта. Фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды и эфирные масла в его составе оказывают прямое воздействие на бактериальный белок,



вызывают повреждение клеточных мембран бактерий и угнетение аэробного дыхания. Комплексное воздействие компонентов препарата препятствует образованию бактериальных пленок, способствует улучшению элиминации микроорганизмов, восстановлению естественных защитных свойств мочи, снижению выраженности воспалительного процесса.

По мнению профессора Л.А. Синяковой, выбор Канефрона Н для терапии и профилактики рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей у женщин оптимален: активные компоненты данного препарата выводятся почками в неизменном виде, достигают высоких концентраций в моче и тканях, проявляют выраженный бактерицидный эффект (резистентность к ним *E. coli* остается низкой). Кроме того, данный препарат производится с соблюдением самых современных технологий, имеет стандартизированный состав и безопасен при использовании у детей и взрослых.

Место фитотерапии в рекомендациях ряда национальных и европейских обществ урологов оценил **член-корр. НАМН Украины, директор Института урологии НАМН Украины, профессор кафедры урологии НМАПО им. П.Л. Шупика, д.мед.н. С.А. Возианов.**

Теория и практика фитотерапии основываются на семи принципах: этапности, системности, индивидуальном подходе, непрерывности терапии, временном принципе лечения, переходе от простого к сложному, а также на качестве лекарственного сырья. Назначение фитопрепаратов при заболеваниях мочеполового тракта основано на их антимикробном, фитонцидном, противовоспалительном, мягком мочегонном, литолитическом, спазмолитическом, обезболивающем действии, а также на способности нормализовать иммунный статус и половую функцию.

Широкий спектр действия фитотерапевтических препаратов позволяет оказывать комплексное воздействие практически на все патологические механизмы, лежащие в основе заболеваний мочевыделительной системы, а высокая безопасность делает их пригодными для длительной метафилактики.

В урологии применяются следующие группы растительных средств: препараты, влияющие на обмен веществ в предстательной железе, обладающие противовоспалительным, спазмолитическим, диуретическим эффектами и снижающие уровень азотемии, а также регуляторы потенции.

Чрезмерная осторожность, с которой подходят к применению фитопрепаратов, а также ограниченное упоминание о них в клинических протоколах связаны с отсутствием доказательных исследований, невозможностью проведения фармакокинетических исследований из-за совместного воздействия компонентов (особенно в комплексных препаратах), а также с отсутствием стандартизированного состава. Канефрон Н является наиболее исследованным среди урологических фитопрепаратов. Так, за последние 2 года были опубликованы данные 16 локальных исследований, а также одного международного рандомизированного клинического испытания, проведенного в соответствии со стандартами GCP. Исследования касаются изучения эффективности фитопрепарата при острых и обострениях хронических ИМП (в дополнение к антибактериальной терапии), в профилактике рецидивов после обострения острой ИМП, в профилактике ИМП у беременных группы риска (с сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, иммунодефицитными состояниями), обострений хронической ИМП во время беременности, при гломерулонефрите, вторичных гломерулопатиях, МКБ, отеках любого генеза. Таким образом, Канефрон Н не обладает стандартными недостатками фитопрепаратов, сохраняя все преимущества средств на растительной основе. Данный препарат оптимален для долгосрочной терапии хронических заболеваний, отличается стандартизированным составом, имеет хороший профиль безопасности и наибольшую среди фитопрепаратов доказательную базу в лечении большинства урологических заболеваний.

Подготовила Катерина Котенко
По материалам газеты «Здоровье Украины»,
№ 15-16, 17, 2012





Устойчивость бактерий к антибиотикам и ее эволюция

А.Г. Дьяченко, д.мед.н., профессор
Сумской государственной университет



Антибиотики (АБ) (от греч. *anti* — против, *bios* — жизнь) — это низкомолекулярные вещества биологического происхождения, а также их полусинтетические производные, способные убивать микроорганизмы или подавлять их рост и размножение.

Хотя явление антагонизма и антибиоза среди микроорганизмов известно давно, безусловный приоритет в открытии собственно АБ как клинически значимого класса противомикробных препаратов принадлежит Александру Флемингу, который в 1928 г. в фильтрате бульонной культуры зеленого плесневого гриба *Penicillium notatum* обнаружил субстанцию, способную тормозить рост штаммов *Staphylococcus aureus* и даже лизировать появившиеся колонии. Это вещество было названо пенициллином по названию гриба-продуцента. Лишь в 1940 г. был найден метод выделения и очистки пенициллина, в ходе клинических испытаний доказана его высокая эффективность, а в 1943 г. развернуто широкомасштабное промышленное производство в США и Великобритании. В развитии медицины наступила новая эра (рис. 1).



Рис. 1. История открытия АБ и развития АБ-резистентности (Davies, 2010)

Необычайная клиническая эффективность в лечении множества инфекционных болезней закрепила за АБ статус «чудо-лекарства», стимулировав активный поиск новых АБ, который продолжается и поныне. Вскоре после Второй мировой войны была расшифрована структура пенициллина, что открыло путь к созданию его модифицированных производных. В 1944 г. Waksman открыл стрептомицин, оказавшийся весьма эффективным при лечении туберкулеза. Полученные в 1947 г. хлорамфеникол (Ehrlich) и в 1948 г. — хлортетрациклин (Duggar) показали высокую активность в борьбе с большинством грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Наступил «золотой век» медицины. Ежегодно исследователи выделяли и изучали около 20 новых АБ, не считая модификаций и клонов, и сейчас список известных АБ превышает 6000 наименований. Однако в клинической практике используются лишь 2-3%, поскольку одни АБ оказались весьма токсичными, а другие, напротив, слабоэффективными.

Все АБ подразделяются на *бактерицидные*, которые убивают бактерии с эффективностью $\geq 99,9\%$, и *бактериостатические*, которые лишь подавляют рост микроорганизмов (Pankey and Sabath, 2004). Классификация АБ по механизму действия основана на взаимодействии препарата с мишенью внутри бактериальной клетки, результатом которого является ингибирование клеточной функции вплоть до гибели бактерии. К основным мишеням действия бактерицидных АБ в бактериальной клетке относятся внешняя мембрана (синтез пептидогликана и других компонентов), репликация и репарация ДНК (интеркаляция и ферменты синтеза), синтез белка (транскрипция и трансляция). Бактериостатические препараты действуют, как правило, на уровне трансляции, подавляя функцию как 30S (семейство тетрациклинов и аминоциклитолов), так

* Статья впервые опубликована в журнале «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія», 2012, № 4.



и 50S (макролиды и хлорамфеникол) субъединиц рибосом (табл.). Группа аминоциклитолов, включающая бактерицидное семейство аминогликозидов и бактериостатический препарат спектиномицин, является единственным классом АБ, вызывающим ошибки транскрипции.

Недавно было установлено, что механизм действия трех основных классов бактерицидных АБ независимо от мишени действия у грамотрицательных и грамположительных бактерий реализует общий сценарий, связанный с образованием активных форм кислорода и прежде всего *высокотоксичных гидроксильных радикалов*. Последние вызывают двухнитчатые разрывы ДНК, что и приводит к гибели микроорганизмов. Гидроксильные радикалы являются конечным продуктом метаболической цепи, включающей цикл трикарбоновых кислот, временную деплецию NADH, дестабилизацию кластеров Fe-S и индукцию реакции Фентона (образование гидроксильных радикалов посредством восстановления перекиси водорода ионом железа) (Kohanski et al., 2007). Возможно, это не единственный механизм, лежащий в основе действия АБ.

Действительно, под влиянием АБ в клетке развивается *окислительный стресс*, который приводит к появлению активных форм кислорода. Одним из главных результатов этого является окисление гуанина из пула предшественников нуклеиновых кислот до 8-оксигуанина (8-охо-G) (Foti et al., 2012). Далее модифицированное основание встраивается в ДНК. В ходе контроля синтезированной цепи ДНК репараза DinB

(ДНК-полимераза IV) вырезает нелегитимные нуклеотиды, восстанавливая правильную последовательность. Однако при большом количестве мутантных гуаниновых оснований DinB не успевает восстанавливать структуру ДНК, оставляя после себя летальные двухнитчатые разрывы. Цитотоксичность некоторых других АБ (аминогликозидов) может быть к тому же следствием неверной транскрипции (включение 8-охо-G) во вновь синтезируемую РНК.

Успехи антибактериальной терапии в сочетании с вакцинопрофилактикой инфекций и широкомасштабными противоэпидемическими мероприятиями привели к формированию в научной среде и обществе иллюзорного представления о скорой и окончательной победе над инфекционными заболеваниями. Эта уверенность была так велика, что главный хирург США (Surgeon General) Вильям Стюарт, выступая в 1969 г. в Конгрессе США, заявил даже, что пришла пора «закрыть книгу инфекционных болезней» (Сидоренко, Тишков, 2004). Однако реальность оказалась несколько иной. Ожидания, связанные с появлением АБ, осуществились лишь частично, «золотая пуля» так и не была получена, зато среди клинически значимых патогенов появилась и широко распространилась устойчивость к АБ, что, по сути, вернуло клиническую медицину в доантибиотиковую эру. На смену эйфории 40-50-х годов прошлого века пришел скепсис, а затем и разочарование.

Первый тревожный сигнал прозвучал в 1940 г., т.е. еще до начала масштабного производства и

Таблица. Способ действия и механизм резистентности основных АБ

Класс АБ	Представители	Мишень	Модели резистентности
Бета-лактамы	Пенициллины (ампициллин), цефалоспорины (цефамидин), пены (меропенем), монобактамы (азтреонам)	Биосинтез пептидогликана	Гидролиз, эффлюкс, изменение мишени
Аминогликозиды	Гентамицин, стрептомицин, спектиномицин	Трансляция	Фосфорилирование, ацетилирование, эффлюкс, изменение мишени
Гликопептиды	Ванкомицин, тейкопланин	Биосинтез пептидогликана	Репрограммирование биосинтеза пептидогликана
Тетрациклины	Тетрациклин, биомицин	Трансляция	Моноксигенация, эффлюкс, изменение мишени
Макролиды	Эритромицин, азитромицин	Трансляция	Гидролиз, гликозилирование, фосфорилирование, эффлюкс, изменение мишени
Линкозамиды	Клиндамицин	Трансляция	Эффлюкс, изменение мишени
Стрептограмины	Синергид	Трансляция	С-О-лиаза (стрептограмины типа В), ацетилирование (стрептограмины типа А), эффлюкс, изменение мишени
Оксазолидоны	Линезолид	Трансляция	Эффлюкс, изменение мишени
Фениколы	Хлорамфеникол	Трансляция	Эффлюкс, изменение мишени
Хинолоны	Ципрофлоксацин	Репликация ДНК	Ацетилирование, эффлюкс, изменение мишени



широкого клинического применения пенициллина, когда появились сведения о бактериальной пенициллиназе (Abraham, Chain, 1940). Уже в 1945 г. у больного туберкулезом, которого лечили стрептомицином, был обнаружен штамм *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивый к действию данного АБ. В дальнейшем с появлением каждого нового АБ возникали устойчивые к ним штаммы. В середине 50-х годов было обнаружено, что детерминанты резистентности могут передаваться горизонтально (латерально). Вначале это сообщение было воспринято скептически, однако очень скоро горизонтальный перенос генов резистентности (R-гены) стал неоспоримым фактом. Вскоре пенициллин и другие АБ, а также устойчивые к ним бактериальные штаммы распространились по всему миру, одновременно вызвав волну исследований причин появления АБ-резистентности. Любопытная история связана с появлением резистентности к фторхинолонам (ФХ). При внедрении нового мощного класса АБ в 1989 г. ряд экспертов высказал мнение о низкой вероятности развития резистентности к ингибиторам гиразы, поскольку для этого необходимо по меньшей мере две мутации. Отрицалась и возможность горизонтального переноса устойчивости к ФХ. Однако вскоре были обнаружены мутантные гены бактериальной гиразы и эффлюкс-насосы, удаляющие АБ из клетки. Более того, механизм развития резистентности к ФХ стал передаваться латерально.

Одна из последних баз данных, основанных лишь на опубликованных последовательностях бактериальных геномов, содержит список более чем 20 000 генов резистентности почти 400 различных типов. Были обнаружены различные наборы детерминант резистентности и получены исчерпывающие доказательства переноса механизмов, обеспечивающих резистентность, между различными патогенными микроорганизмами (Walsh, 2000). Селекция резистентных к АБ штаммов была ускорена неблагоразумными медицинскими назначениями и массовым распространением самолечения даже незначительных недугов.

Особо значимую роль в распространении АБ-резистентности сыграло использование субтерапевтических доз АБ в качестве факторов роста в птицеводстве и животноводстве (D'Costa et al., 2007).

Широкое распространение в мире устойчивости бактерий к АБ и особенно множественной лекарственной резистентности (МЛР) является главной причиной ренессанса инфекционных заболеваний. Приобретенная резистентность к противомикробным препаратам приводит к повышению заболеваемости и смертности, резко увеличивает стоимость лечения и, что, пожалуй, самое важное, индуцирует появление новых патогенов с непредсказуемыми свойствами.

Микроорганизмы обладают большим арсеналом механизмов, позволяющим им преодолевать действие противомикробных веществ. Основными механизмами АБ-резистентности являются:

- нейтрализация АБ посредством его модификации (гидролиз, фосфорилирование, ацетилирование, гликозилирование);
- активное удаление его из клетки (эффлюкс);
- изменение мишени;
- изменение проницаемости наружной мембраны (табл.).

Устойчивость к действию того или иного АБ бактерии могут обеспечивать несколькими способами одновременно. Селективное давление, создаваемое назначением АБ, может привести к появлению резистентности у ранее чувствительных резидентных штаммов или обеспечить доминирование в микробной популяции изначально устойчивых штаммов. В общем, устойчивость является результатом мутационных изменений или приобретения генетического материала, кодирующего резистентность. Детерминанты резистентности могут располагаться на бактериальной хромосоме или внехромосомно на мобильных генетических элементах (МГЭ). Подвижные R-гены легко переносят различные детерминанты резистентности и патогенности не только между бактериями одной и той же популяции, но и между родами бактерий. Несомненно, главную роль в формировании в природе резервуара АБ-резистентности играет человек. Тысячи тонн АБ попадают в биосферу, предоставляя селективные преимущества штаммам, несущим гены резистентности. Так, одна из фармацевтических компаний в Центральной Индии ежедневно сбрасывает в реку свыше 50 кг ципрофлоксацина.

Распространенность АБ-резистентности сейчас такова, что R-гены недавно были обнаружены в кишечной микрофлоре людей, живущих в изолированных ареалах вдали от цивилизации и никогда не использовавших АБ.

Недавние исследования показали, что большое число R-генов являются компонентом генома природной микробиоты. Это вызвало важный вопрос об экологической роли АБ и АБ-резистентности. Не менее весомой является проблема естественного или умышленного превращения тех или иных патогенов в мощное биологическое оружие в результате приобретения ими детерминант резистентности. Показано, например, что последовательность недавно изолированной конъюгативной плазмиды, которая детерминирует МЛР *Vibrio cholerae*, на 99,99% идентична последовательности конъюгативной плазмиды, ранее изолированной из МЛР-штамма возбудителя бубонной чумы *Yersinia pestis* (Pan et al., 2008). Этот мобильный элемент обеспечивает устойчивость к шести различным АБ, включая тетрациклин и хлорамфеникол, которые являются препаратами первой линии защиты против возбудителя чумы.



Происхождение АБ-резистентности

Появление и диссеминация устойчивых к АБ патогенов обусловлены, как правило, селекцией устойчивых вариантов, которая осуществляется в ходе различных генетических процессов: вырезание генов, рекомбинация, гетерологическая экспрессия, горизонтальный перенос генов (ГПГ) и мутагенез. Последний сохраняет высокую значимость в развитии устойчивости к АБ у множества видов, тем более что некоторые заблуждения прошлого развеяны. Например, ранее считалось, что МЛР-штаммы в отсутствие селективного давления отличаются нестабильностью и коротким периодом существования. Однако эта точка зрения оказалась ошибочной. В одном из исследований в ходе 3-месячного лечения ванкомицином больного с госпитальной инфекцией *Staphylococcus aureus* было последовательно изолировано и идентифицировано 35 различных ванкомицин-резистентных мутантов (Mwangi et al., 2007). Резистентность к АБ плеiotропна по своему характеру. Однако фенотип устойчивости не обязательно возникает в ответ на селекцию АБ.

Известно, что штаммы устойчивых к АБ бактерий можно выделить, выращивая полученные из природных экосистем бактерии на среде, содержащей АБ. И это не удивительно, поскольку многие из этих бактерий (актиномицеты, стрептомицеты и др.) сами являются источниками получения АБ. Wright (2007) провел скрининг коллекции спорообразующих актиномицетов на устойчивость к 21 различному АБ и обнаружил значительное число штаммов с естественной МЛР (в среднем к 7-8 АБ). Эти гены могут быть захвачены различными возбудителями и экспрессироваться в них как детерминанты резистентности для любых интенсивно используемых ингибиторов.

Dantas et al. (2008) проанализировали способность почвенных бактерий разрушать или инактивировать АБ. Среди сотен штаммов был обнаружен целый ряд изолятов, способных расти на одном или более из 18 различных АБ. Многие штаммы успешно росли на аминогликозидах, ФХ и других классах АБ. Для некоторых из них АБ являлись единственным источником углерода и азота, т.е. питательными веществами. Большинство из этих штаммов идентифицированы как протеобактерии, 40% представляли *Burkholderia spp.*, присутствовали также псевдомонады. Напрашивается вывод, что почвенные бактерии являются источником генов АБ-резистентности. Отсюда следует, что отличающийся большим разнообразием функциональный репертуар R-генов в микробиоме человека обусловлен обитающими в кишечнике сапрофитными почвенными бактериями (Sommer et al., 2010). Важно подчеркнуть, что эти гены вполне доступны для патогенных бактерий.

Об общем источнике происхождения генов АБ-резистентности в сапрофитной микрофлоре кишечника свидетельствует факт обнаружения в

микробиомах двух не состоящих в родстве здоровых людей R-генов. Они чрезвычайно близки по составу и практически идентичны по нуклеотидным последовательностям (> 90%) генам, имеющимся в базах данных (Sommer et al., 2010). Очевидно, окружающая микробиота даже при полном отсутствии АБ антропогенного происхождения содержит огромный резервуар разнообразных R-генов, которые попадают в кишечник человека при его заселении сапрофитной микрофлорой вскоре после рождения. Обнаружение в последние годы R-генов в бактериях, законсервированных миллионы лет назад в вечной мерзлоте, закрытых подземных полостях, нефти, океанских термальных источниках, свидетельствует о их древнем происхождении. Носители детерминант резистентности к АБ в составе человеческого микробиома могут, в свою очередь, превратиться в патогенные штаммы, приобретя вирулентные гены от патогенов, попавших в кишечник человека, что и происходит в некоторых случаях.

Этот факт трудно объяснить с антропоцентрической позиции, фиксирующей внимание на клинических аспектах применения АБ, таких как эффективность лечения инфекций и появление устойчивых к АБ патогенов. С дарвинистских позиций АБ, похоже, представляют собой часть сигнальной системы, эволюционировавшей в разных экосистемах для обмена информацией внутри отдельных популяций/микробиомов и между ними. Такие сигналы в субпороговых, доклинических концентрациях стимулируют фенотипические и генотипические ответы микробиоты и других членов сообщества (Aminov, 2009). В любом случае штамм — продуцент антибиотиков — одновременно производит средство самозащиты от него. Похоже, что до начала эры АБ гены резистентности были атрибутом только сапрофитной, но не патогенной микрофлоры, для которой человек и другие позвоночные являются главной или даже единственной средой обитания.

Конъюгативные плазмиды и супергеном

За время своего существования прокариоты развили уникальные и эффективные механизмы модификации геномов, которые позволяют им адаптироваться практически к любым изменениям условий существования и колонизировать плеiotропные экологические ниши. В отличие от эукариотов генетические изменения и пролиферация у прокариотов — процессы независимые. Это означает, что часть прямых мутагенных изменений в бактериальных геномах не передается вертикально, т.е. не наследуется. Модификация их геномов осуществляется посредством потери или приобретения генов через механизм ГПГ. Приобретенные таким образом новые гены встраиваются в геном с помощью МГЭ, таких как плазмиды, фаги, транспозоны, или посредством прямого проникновения в бактериальную клетку



и встраивания фрагментов ДНК. Механизм ГПГ является адекватной заменой половой рекомбинации, присущей эукариотам. Более того, этот механизм позволяет преодолевать границы даже между *Bacteria* и *Archaea*. Анализ 20 000 генов из геномов восьми свободно живущих прокариотов показал, что ГПГ в 10 000 раз ускоряет получение бактериями новых генов (Jain et al., 2003). Исследования показали, что факторы патогенности или устойчивости к противомикробным средствам часто приобретаются посредством переноса геномных островов, содержащих эти детерминанты (Dobrindt et al., 2004).

Можно утверждать, что ГПГ является универсальным свойством бактерий и важнейшим инструментом микробной эволюции, и не только микробной. В человеческом геноме, содержащем примерно 35 000 генов, выявлено порядка 400–500 геномов ретровирусов и свыше 65 000 последовательностей бактериального происхождения. Недавно были получены первые свидетельства возможности обратного процесса: в геноме гонококка был обнаружен небольшой фрагмент ДНК человека, функционально связанный с интеграцией интервентных последовательностей.

Однако еще более важной является роль латерального транспорта в эволюции и функционировании прокариотических сообществ. ГПГ формирует широкую сеть интенсивных потоков генов между членами этих сообществ. Результаты недавних исследований показали, что значительная часть занимающего одну эконису микробиома содержит МГЭ-последовательности в виде фагов, профагов и плазмид, которые составляют общий, независимый от отдельных бактерий пул генов, так называемый *супергеном* (Venter et al., 2004; Tringe et al., 2005). Предложенная концепция супергенома предполагает, что эволюция специфических прокариотов тесно связана со средой, в которой они обитают, и с доступным резервуаром МГЭ в этой среде. Иными словами, каждый микробиом содержит пул генов (супергеном), легко доступный всем членам этого микробного сообщества (Norman et al., 2009). Супергеном состоит из частного пула фиксированных на бактериальных хромосомах генов и коммунального пула генов, кодируемых МГЭ (рис. 2).

При этом кассеты генов разного состава встраиваются через сайт-специфическую интеграцию в интегрон, который в свою очередь вставляется в вариабельные транспозоны. Последние интегрируются в транспортные системы типа конъюгативных плазмид (рис. 3), которые осуществляют перенос генетической информации в пределах коммунального пула генов. Конъюгативные плазмиды, как правило, имеют модульное строение, так как часто состоят из дискретных областей генов, которые собраны в функциональные группы и ответственны за различные аспекты существования и распространения плазмид.

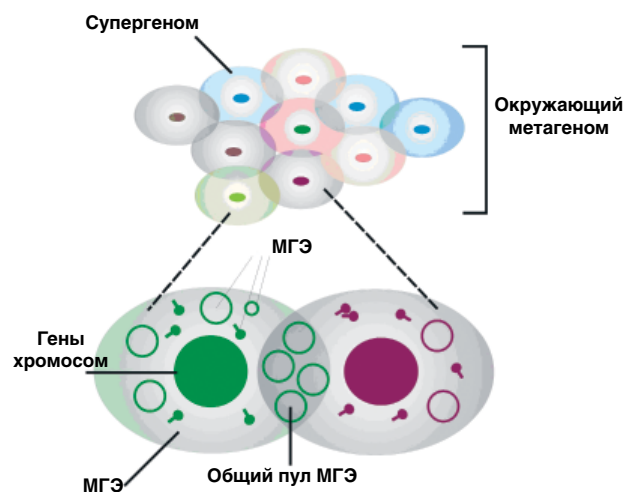


Рис. 2. Бактериальный супергеном (состоит из хромосомных генов отдельных микроорганизмов и общего пула генов, кодируемых МГЭ; Norman et al., 2009)

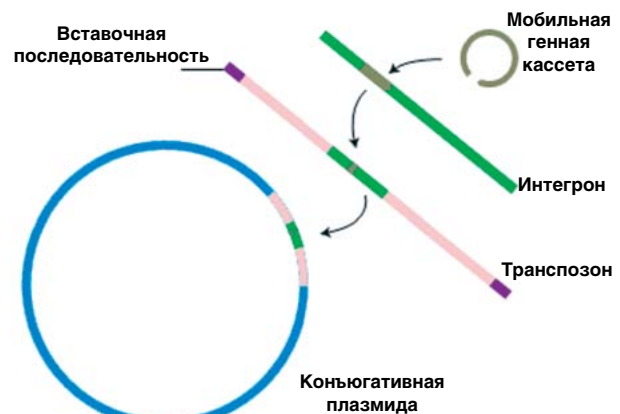


Рис. 3. Модульный характер и иерархия МГЭ (Norman et al., 2009)

Практически любые дополнительные генетические элементы способны приобретать и переносить R-гены. Тип транспортного элемента зависит от рода патогена. Несмотря на различия в транспортных системах грамположительных и грамотрицательных бактерий, они используют общий механизм ГПГ (Norman et al., 2009). В то же время транспортная система на основе бактериофагов используется редко, хотя их элементы идентифицируются в различных векторах достаточно часто. ГПГ является наиболее общим транспортным процессом. Доказано, например, что перенос генов в кишечнике человека осуществляется *ad libitum* (Shoemaker et al., 2001).

По мнению ряда исследователей, плазмиды, переносящие гены резистентности к АБ, и полирезистентные штаммы бактерий эволюционировали относительно недавно. Однако анализ коллекции бактериальных патогенов, изолированных до начала эры АБ, показал, что плазмиды были широко распространены и ранее, а гены резистентности являлись редкостью (Datta, Hughes, 1983). Патогены в них просто не нуждались! Однако ситуация резко изменилась в результате массированного проникновения АБ в



экосистемы и появления мощного селективного пресса, что привело к вымыванию из бактериальных популяций чувствительных к АБ штаммов и замене их резистентными. Фенотип, а в ряде случаев и генотип большинства патогенов, вызывающих наиболее распространенные инфекции человека, резко изменился. Произошел скачок в эволюции микромира. Бактерии иногда называют конечным, т.е. совершенным патогеном. Однако совершенны они не потому, что достигли вершины развития, а потому что достигли совершенства их способность изменяться и их пластичность. Так что при возникновении дилеммы «измениться или погибнуть» бактерии всегда выбирают первое.

Важнейшим генетическим элементом, обеспечивающим встраивание или исключение импортированных генов, являются интегроны (рис. 4).

Гены АБ-резистентности *Gamma*proteobacteria переносятся в виде компактных наборов генов (кассет) и встраиваются в интегрон под высоко-

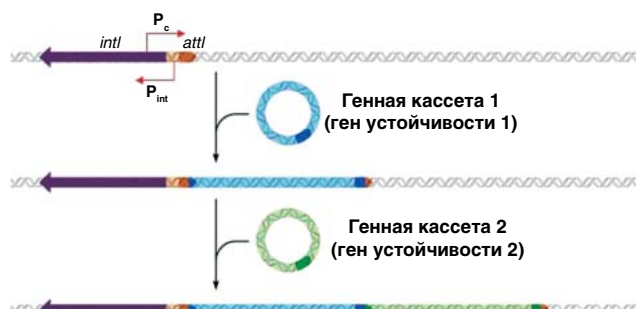


Рис. 4. Структура интегрона и механизм встраивания генов

В состав интегрона входит ген интегразы (*intI*) с промоторами *P_{int}* и *P_c* на 3'-конце гена и участком встраивания (*attI*). Закольцованные интегразой кассеты генов встраиваются через рекомбинацию в указанный сайт, формируя структуру типа оперона. Далее происходит интенсивная транскрипция R-генов с эффективного *P_c*-промотора (Stokes, Hall, 1989)

эффективный промотор (Gillings et al., 2008). Недавно было доказано, что захват генов и их экспрессия активируются SOS-системой (Guerin et al., 2009, 2010). На сегодняшний день идентифицировано три класса интегронов, различающихся по генам, кодирующим фермент интегразу, и свыше 100 кассет генов, перекрывающих все основные классы АБ (Recchia, Hall, 1995).

Удивительным оказалось обнаружение в природе огромного числа кассет интегронов, которые не кодируют какие-либо известные детерминанты резистентности (Gillings et al., 2008). Другими словами, бактерии разработали систему защиты от оружия, которого еще нет в природе.

Это созвучно клоновой модели иммуногенеза у позвоночных. В широком смысле очевидно, что интегроны и кассеты генов играют важную роль в эволюции бактериальных геномов и пластичности царства бактерий (Boucher et al., 2007).

Недавняя вспышка энтероколита в Европе, вызванная STEC (редкий энтероагрегативный C227-11 штамм *Escherichia coli* O104:H4, продуцирующий шига-токсин 2-го типа), показала колоссальное значение горизонтального переноса детерминант патогенности при помощи конъюгативных плазмид. Даже незначительного количества попавших в пищеварительный тракт STEC оказывалось достаточно для запуска лавинообразного процесса обмена плазмидами между STEC и непатогенными *E. coli* кишечника, что приводило к продукции большого количества токсина и развитию тяжелого гемолитико-уремического синдрома. Гены, контролирующие синтез и высвобождение шига-токсина (*stxAB2*), находятся в области профага под контролем двух промоторов. Один из них, как оказалось, активируется ципрофлоксацином: добавление 25 нг/мл (рекомендованная терапевтическая концентрация в кишечнике) препарата в 80 раз повышает экспрессию данных генов (Rasko, 2011). Понятно, что лечение пациентов ципрофлоксацином резко отягощало течение болезни.

Супербактерии и суперрезистентность

Многие бактериальные патогены, ассоциированные с эпидемическими болезнями, эволюционировали в МЛР-формы. Среди них *M. tuberculosis*, возбудители нозокомиальных инфекций *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter freundii*, *Clostridium difficile*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Serratia* spp., *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pneumoniae*.

Термин «супербактерия» относится к микробам, вызывающим инфекции с повышенным уровнем заболеваемости и смертности, обусловленным высокой устойчивостью к рекомендованным для их лечения АБ. Терапевтические возможности для заболеваний, вызванных этими бактериями, ограничены, а длительность и стоимость лечения увеличены.

В ряде случаев суперрезистентные штаммы приобретают повышенную вирулентность и трансмиссибельность. Другими словами, АБ-резистентность может расцениваться как фактор вирулентности. Возбудитель туберкулеза является типичным примером супербактерии, сейчас он инфицирует не менее трети всей мировой популяции. Если в 50-х годах «коктейли» из антимикобактериальных препаратов оказывались весьма эффективными в лечении туберкулеза, то сейчас лечение 3-4 препаратами первой линии зачастую оказывается безрезультатным из-за появления крайне (XDR) и даже totally (TDR) резистентных штаммов *M. tuberculosis*. Не доказано участие ГПГ в формировании МЛР у



M. tuberculosis. Похоже, единственным механизмом ее возникновения являются спонтанные мутации.

У наиболее значимых грамотрицательных патогенов, таких как *E. coli*, *Salmonella enterica*, *K. pneumoniae*, которые вызывают различные заболевания у человека и животных, отмечается строгая корреляция между использованием АБ для лечения данных инфекций и АБ-резистентностью. Это прежде всего относится к классу β -лактамов АБ и инактивирующих их ферментам — β -лактамазам. К настоящему времени идентифицировано несколько групп и классов этих ферментов, насчитывающих свыше 1000 наименований (рис. 5). Этот список включает также несколько новых классов генов и их мутантных производных. Гены, кодирующие β -лактамазу (TEM), переносятся древней плазмидой и чрезвычайно широко распространены в природе и микробном царстве. Источником новой β -лактамазы расширенного спектра действия (CTX-M) является природный штамм *Kluyvera*. Этот появившийся в 90-х годах фермент оказался способным расщеплять цефалоспорины широкого спектра действия на клинически значимом уровне. CTX-M-гены и последующие варианты (уже обнаружено свыше 100 различных аминокислотных замещений) эффективно переносятся горизонтально. Вообще ГПГ играет определяющую роль в эволюции и передаче устойчивости к β -лактамам АБ среди энтеробактерий и кокков как в природе, так и при госпитальных инфекциях.

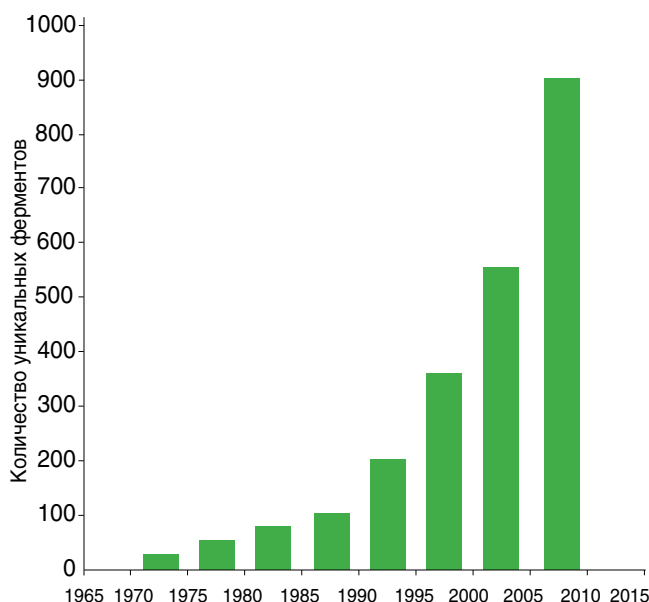


Рис. 5. Количество уникальных β -лактамаз, идентифицированных после появления первого β -лактамоного АБ (Bush, Jacoby, 2010)

Одной из наиболее значимых супербактерий является грамположительная бактерия *S. aureus*. Она тесно ассоциирована с человеком: ее носителями (назальными комменсалами) является не менее 30% популяции. *S. aureus* вызывает множе-

ство заболеваний и в последние годы считается главной причиной нозокомиальных инфекций. Применявшийся для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, пенициллин стал также первым модифицированным АБ, призванным игнорировать появление у стафилококков пенициллиназ (1959 г., метициллин). Однако уже через 3 года появились устойчивые к метициллину штаммы (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA).

Недавно было установлено, что MRSA вышли за пределы больницы, превратившись в главный патоген окружающей среды с повышенной вирулентностью и трансмиссивными характеристиками (CA-MRSA). Последний сохранил гены MRSA и приобрел ряд новых, например ген, кодирующий цитотоксический лейкоцидин. В результате акроним MRSA теперь расшифровывается как multiantibiotic-resistant *S. aureus*.

Еще одним серьезным госпитальным патогеном является *C. difficile*, которая вследствие продукции токсина стала гипервирулентной. Эта грамположительная спорообразующая бактерия легко передается пациентами, персоналом, а также в виде аэрозоля. Ее экспансия связана с массивным применением в больницах АБ расширенного спектра действия (цефалоспорины, ФХ), вызывающих серьезное угнетение грамотрицательной кишечной микрофлоры, что способствует колонизации *C. difficile*. Таким образом, эта инфекция является прямым результатом применения АБ.

Супербактерии ныне повсеместно присутствуют в биосфере. Их появление усугубляет природные и антропогенные катаклизмы.

Стратегия противодействия и лечения

Несмотря на появление все более мощных АБ, заболеваемость и смертность от инфекционных болезней после десятилетий спада в последние годы повышается (Jones, Phaller, 1998). Уже указывалось, что причиной этого является неадекватное применение АБ, приводящее к селекции устойчивых штаммов и элиминации резидентной микрофлоры, способной конкурировать с патогенными микроорганизмами, а также широкое использование АБ в сельском хозяйстве. В результате разработка и применение профилактических программ стали насущной потребностью. Сердцевиной таких программ является *существенное сокращение клинического использования некоторых АБ*. Необходимо помнить, что функции, которые не поддерживаются естественным отбором, постепенно исчезают.

Так, распространение цефалоспоринов 3-го поколения привело к генерализованному развитию устойчивости к β -лактамам у ранее чувствительной бактериальной популяции. Сокращение использования этих препаратов (а также имипенема и ванкомицина) с одновременным увеличением применения пенициллина широкого спектра и комбинированной терапии с участием



аминогликозидов привело к частичному восстановлению бактериальной чувствительности (Fridkin et al., 2002; Rice et al., 1996).

В Финляндии уменьшение использования макролидов на 40% за 4 года привело к снижению резистентности стрептококка группы А с 16,5 до 8,6% (Seppala et al., 1997). В Германии после прекращения использования авопарцина в качестве пищевой добавки на птицефермах содержание резистентных к ванкомицину энтеробактерий в кишечной микрофлоре здоровых людей за 4 года снизилось с 12 до 3% (Klare et al., 1999). Вместе с тем чувствительность *Enterobacteriaceae* к стрептомицину не восстановилась даже через 20 лет после прекращения его клинического использования (Chiew, 1998).

Правильная клиническая тактика применения АБ также представляет собой важный императив предотвращения резистентности. Фактором риска является повторное назначение АБ в субоптимальных дозах. Сублетальные концентрации препарата приводят к селекции устойчивых штаммов патогенов, не убивая их.

Основываясь на фармакокинетике, противомикробные препараты можно разделить на две большие группы: *концентрационно зависимые* и *концентрационно независимые*. Действие препаратов первой группы, включающей ФХ и аминогликозиды, критически зависит от их концентрации: эффективность их действия прямо пропорциональна концентрации. Для препаратов второй группы, которую составляют β -лактамы АБ, критически важна не высокая концентрация, а время сохранения *минимальной ингибирующей концентрации (МИК)*. Поэтому препараты первой группы, прежде всего аминогликозиды, следует назначать в максимально переносимых дозах. Эта тактика не применима для ФХ из-за возможного токсического эффекта на ЦНС. Возможным методом оптимизации лечения ФХ является назначение повышенных по сравнению с обычными доз препаратов или использование комбинаций АБ (Nicolau et al., 1995). Целью лечения концентрационно независимыми АБ является поддержание МИК в организме больного в течение длительного времени. Это особенно важно при лечении иммунокомпрометированных пациентов и инфекций, патогены которых имеют высокие МИК.

Удобным методом является непрерывная инфузия препаратов (Nicolau et al., 1995). Его безопасность подтверждена длительными инфузиями цефтазидима здоровым добровольцам и тяжелобольным пациентам (Nicolau et al., 1996). Однако наиболее трудной задачей является эрадикация патогена, обладающего МЛР. В этом случае тактика лечения должна включать обязательную лабораторную характеристику детерминант резистентности и применение комбинаций АБ, для которых установлены минимальные значения МИК. Лечение должно быть длительным, с регулярной сменой лекарственных «коктейлей».

Анализируя факты удивительной генетической пластичности бактерий, можно прийти к неутешительному выводу: мощный пресс цивилизации в последние десятилетия привел к дестабилизации бактериальных геномов, что резко активизировало процесс образования новых видов и эволюции микромира в целом.

Это утверждение можно иллюстрировать результатами нашего исследования. При анализе терморезистентности шигелл выяснилось, что 96% архивных штаммов бактерий, изолированных в 50-60-х годах прошлого века, были чувствительны к температуре 70 °С при экспозиции 1 мин (режим пастеризации молока). В то же время более 80% актуальных изолятов сохраняли жизнеспособность даже после 45 мин прогревания при этой температуре. Почти 84% актуальных штаммов шигелл Флекснера и 55% актуальных штаммов шигелл Зонне сохраняли способность к размножению даже после прогревания при 90 °С в течение 20 с. Это свидетельствует об активации генов теплового шока (HSG) и, возможно, всего комплекса тревожных (SOS) генов (Дьяченко и др., 2004). Об этом же говорят все более частые случаи вспышек ранее неизвестных инфекций (птичий грипп, калифорнийский грипп, атипичная пневмония, SARS, энтерогемолитический эшерихиоз и др.). Нет сомнений в том, что этот список будет продолжен. К сожалению, мы не можем предсказать, где появится новая угроза и каким будет ее характер. Очевидно, эпидемию генов резистентности с эффективным ГПГ и быстрым развитием мутантных вариантов контролировать невозможно.

Список литературы находится в редакции



Принципы этиотропной коррекции влагалищного дисбаланса у беременных с бактериальным вагинозом

К.В. Воронин, Бэн Саада Нахла, И.С. Гарагуля, В.И. Чуйко, В.А. Кривой
ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия»

На современном этапе развития медицины каждому практикующему врачу для этиотропной коррекции влагалищного дисбаланса у беременных с бактериальным вагинозом (БВ) необходимо владеть информацией о качественном и количественном составе микробного спектра. У большинства беременных последний представлен аэробно-анаэробной условно-патогенной микрофлорой в сочетании с возбудителями инфекций, передающихся половым путем [3].

Диагностическая система «Фемофлор-16» позволяет проводить метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени и получать качественную и количественную этиологическую характеристику микробиоценоза родовых путей.

Важным моментом в такой диагностике является выделение типов влагалищного дисбаланса:

- анаэробный (присутствие облигатно-анаэробных микроорганизмов [ОАМ]);
- аэробный (наличие факультативно-анаэробных бактерий);
- смешанный (сочетание аэробной и анаэробной микрофлоры с возможным присутствием *Candida spp.*) [1].

Целью нашего исследования являлась разработка принципов этиотропной коррекции влагалищного дисбаланса у беременных с БВ.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 80 беременных женщин (при взятии на учет по беременности) с подтвержденным диагнозом БВ. Диагноз выставляли с учетом клинической картины и критериев R. Amsel (1983) согласно клиническому протоколу МЗ Украины [2]. Видовую и количественную характеристики микробного спектра влагалищного биотопа определяли с помощью ПЦР в режиме реального времени на системе «Фемофлор-16» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Группу контроля составили 25 здоровых беременных, у которых при проведении обследования с помощью этой диагностической системы определялся нормоценоз.

Состояние биоценоза оценивали как нормоценоз при обсемененности влагалища *Lactobacillus spp.* в пределах 6-9 lg КОЕ/мл, факультатив-

но-анаэробными микроорганизмами (ФАМ) (*Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*) – < 4 lg КОЕ/мл, ОАМ (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Megasphaera spp.*, *Veillonella spp.*, *Lachnobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*) – < 4 lg КОЕ/мл, а также при отсутствии или содержании < 4 lg КОЕ/мл таких микроорганизмов, как *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma spp.* и *Candida spp.* Умеренный дисбаланс диагностировали при содержании *Lactobacillus spp.* в пределах 6-8 lg КОЕ/мл при одновременном увеличении ФАМ, ОАМ и *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.* и *Candida spp.* в пределах > 4 lg КОЕ/мл. Наличие выраженного дисбаланса определяли на основании уменьшения количества *Lactobacillus spp.* < 6 lg КОЕ/мл и увеличения ФАМ, ОАМ и *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.* и *Candida spp.* в пределах > 5 lg КОЕ/мл.

Обследование проводили в I, II и III триместрах беременности.

Результаты и их обсуждение

Результаты этиологической диагностики представлены на рисунке.

В основной группе нормоценоз встречался в 25% случаев, умеренный дисбаланс – в 15% и выраженный дисбаланс – в 60% случаев. При распределении микробиоценоза по этиологической структуре в 82,5% случаев диагностирован анаэробный тип дисбаланса и в 17,5% – смешанный. Анализ полученных данных показал, что ОАМ представляли основную этиологию БВ. При довольно стабильном среднем уровне содержания лактобактерий ($7,4 \pm 0,26$ lg КОЕ/мл) резкое их снижение (< 4 lg КОЕ/мл вплоть до нулевого уровня) встречалось у 27,5% беременных с БВ. Кроме того, у них же отмечен высокий уровень обсемененности ОАМ – до 10 lg КОЕ/мл. Этот факт в очередной раз подтверждает результаты этиологической диагностики при БВ – при данной патологии определяется обратная корреляция между лактобактериями и ОАМ.

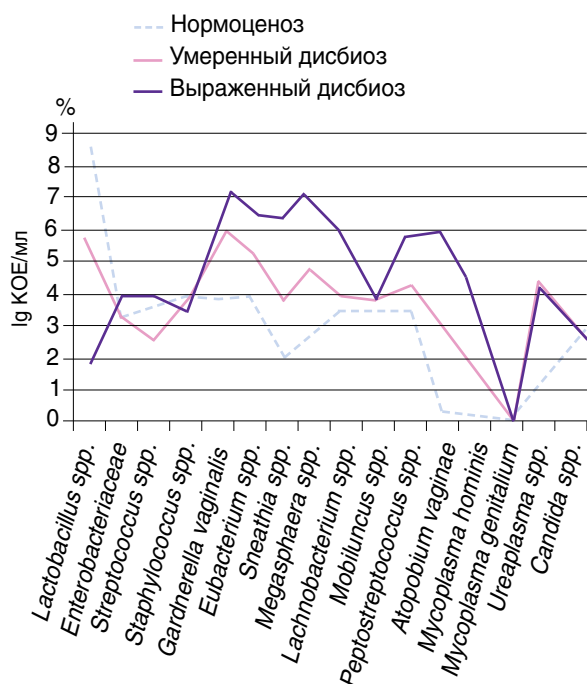


Рисунок. Видовой спектр микрофлоры влагалища у беременных различных групп

При разработке принципов этиотропной коррекции влагалищного дисбаланса у беременных с БВ мы учитывали основные положения клинического протокола МЗ Украины от 15.12.2003 г. № 582, согласно которому лечение данной патологии проводится во II и III триместрах беременности с использованием антианаэробных препаратов влагалищным путем, а пробиотиков – системным курсом.

Проведенные исследования микробного спектра влагалищного содержимого у беременных с БВ позволили применить следующие подходы к этиотропной коррекции влагалищного дисбаланса. Так, в I триместре беременности при выявлении низких абсолютных величин лактобактерий ($< 5 \lg \text{КОЕ/мл}$) в течение 2 нед ежедневно назначали пробиотик Вагисан производства компании «Ядран» (Хорватия). Данное лекарственное средство состоит из штаммов лактобактерий, выделенных из дистальных отделов уретры и влагалища и обладающих более высокой адгезивной активностью к эпителию влагалища по сравнению с *Lactobacillus spp.*, выделенными из кишечника.

Контрольные исследования у 25 беременных проводили по окончании курса лечения через 10 дней. Было выявлено, что после курсового приема пробиотиков средняя обсеменен-

ность влагалища лактобактериями возрастала до $6,8 \pm 0,9 \lg \text{КОЕ/мл}$, количество ФАМ уменьшалось до $4,9 \pm 0,42 \lg \text{КОЕ/мл}$, а ОАМ – до $3,8 \pm 0,64 \lg \text{КОЕ/мл}$.

Во II и III триместрах беременности в качестве эффективных антианаэробных препаратов в течение 3 дней применяли влагалищные свечи далацин и милагин, основным ингредиентом которых является клиндамицин. После использования вышеуказанных препаратов назначали пробиотик Вагисан в течение 7-10 дней.

С учетом предстоящих родов, возможной активизации условно-патогенной микрофлоры и при наличии дисбаланса у беременных основной группы нами предложена санация родовых путей за 5-7 дней до или во время родов (при целом плодном пузыре). С этой целью мы назначали влагалищные свечи гексикон ежедневно. По результатам микробиологического анализа, проведенного у беременных с БВ перед родами после предложенной коррекции, было отмечено достоверное увеличение количества лактобактерий до $7,98 \pm 0,21 \lg \text{КОЕ/мл}$ ($p < 0,05$) и уменьшение ОАМ до $3,24 \pm 0,02 \lg \text{КОЕ/мл}$ ($p < 0,05$) при неизменном уровне ФАМ – $4,08 \pm 0,27 \lg \text{КОЕ/мл}$ ($p > 0,05$).

Выводы

Таким образом, предложенный нами этиологический принцип нормализации влагалищного микробиоценоза у беременных с БВ может существенно дополнить клинический протокол МЗ Украины от 15.12.2003 г. № 582 с целью более эффективной профилактики инфекционных и перинатальных осложнений.

Литература

- Болдырева М.Н. «Фемофлор»-исследования биоценоза урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени: Методическое пособие для врачей. – 2010. – 14 с.
- Приказ МЗ Украины от 15.12.2003 г. № 582 «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи».
- Федорич П.В. Усовершенствование этиологической диагностики бактериального вагиноза // Consilium medicum. – 2011. – С. 8-10.
- Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A., Chen K.S. et al. Nonspecific vaginitis; diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // Am. J. Med. – 1983. – V. 74. – P. 14-22.

□



20 октября — Всемирный день борьбы с остеопорозом

В 1997 г. ВОЗ объявила 20 октября Всемирным днем борьбы с остеопорозом. Этой патологией страдает каждая третья женщина и каждый восьмой мужчина. По данным ВОЗ, среди неинфекционных заболеваний остеопороз по распространенности занимает четвертое место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологических патологий и сахарного диабета.

Остеопороз — системное прогрессирующее заболевание опорно-двигательного аппарата, которое характеризуется уменьшением массы костной ткани, нарушением ее микроархитектоники, сопровождается снижением прочности кости, повышением риска переломов.

Заболевание развивается постепенно и нередко диагностируется уже после переломов, что и послужило основанием называть его скрытой эпидемией. Переломы возникают даже при небольшой, минимальной травме, например при падении на ровном месте, с высоты собственного роста.

Основными видами переломов при остеопорозе являются:

- перелом лучевой кости «в типичном месте» (возникает при падении на вытянутую руку);
- компрессионный перелом позвоночника (вследствие падения на спину или при поднятии тяжестей);
- перелом шейки бедра — наиболее грозный и тяжелый по своим последствиям. В течение первого года после перелома шейки бедра умирает 24% женщин и 33% мужчин. Около трети пациентов остаются прикованными к постели и нуждаются в постороннем уходе. При этом положение больных осложняется тем, что кости при остеопорозе крайне медленно и плохо срастаются.

Остеопороз развивается незаметно, выявить его на ранней стадии весьма сложно. В течение многих лет люди живут с остеопорозом, не подозревая о его существовании до тех пор, пока не случится перелом.

Однако имеется ряд признаков развивающегося патологического процесса. Основной из них — периодически появляющаяся боль в области поясничного или грудного отдела позвоночника, умеренно выраженная, ноющая, уменьшающаяся в положении лежа. Характерна также боль в костях и суставах, которая проходит после приема нестероидных противовоспалительных препаратов и усиливается в ночные часы.

Другим симптомом остеопороза принято считать уменьшение роста больного (2 см за год или 4 см за всю жизнь), которое возникает из-за по-

тери костной массы тел позвонков и уменьшения их высоты. Кроме боли, остеопороз характеризуется прогрессирующим кифозом и уменьшением роста вследствие компрессионных переломов и деформации тел позвонков. Со временем формируется особая осанка по типу «горба вдовы» (специфическое искривление позвоночника в области нижнего шейного — верхнего грудного отделов позвоночника).

Признаком остеопороза является также уменьшение массы тела больного. Кроме основных симптомов остеопороза, существуют и косвенные признаки. К ним можно отнести ночные судороги в голених и стопах, хрупкость ногтей и их расслоение, пародонтоз, сильную утомляемость.

С позиций доказательной медицины основными факторами риска, которые ассоциируются с остеопорозом и обусловленными им переломами, являются следующие.

Уровень доказательности А:

1. Предшествующие переломы.
2. Возраст 65 лет и старше.
3. Низкая минеральная плотность кости (МПК) — один из наиболее значимых факторов риска данного заболевания.
4. Женский пол.
5. Наследственная отягощенность.
6. Низкая масса тела или низкий индекс массы тела — индикатор низкой МПК и предиктор переломов, в частности шейки бедра.
7. Состояние гипогонадизма как у мужчин, так и у женщин (менопауза, преждевременное ее наступление).
8. Курение.
9. Недостаточное потребление кальция.
10. Дефицит витамина D.
11. Злоупотребление алкоголем.
12. Сахарный диабет 2-го типа.
13. Ревматоидный артрит.
14. Целиакия.
15. Системный прием глюкокортикоидов более 3 мес.
16. Падения — независимый фактор риска остеопороза.

Уровень доказательности В:

1. Низкая физическая активность.
2. Иммобилизация.
3. Европеоидная раса у женщин.
4. Время, прошедшее с момента предыдущего перелома, менее 5 лет.
5. Длительное употребление психотропных препаратов (бензодиазепинов, антиконвульсантов, антидепрессантов, небарбитуровых и



барбитуровых антиэпилептических препаратов, антипсихотиков, гипнотиков, опиоидов, морфина, неспецифических психотропных лекарственных средств).

6. Длительное лечение (более 8 лет) β -адреноблокаторами и др.

В диагностике остеопороза на современном этапе развития медицины применяют двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, ультразвуковую денситометрию, а также оценивают процессы метаболизма костной ткани лабораторными методами. Результаты денситометрии могут быть следующими: норма (плотность костной ткани в норме), остеопения (уменьшение костной массы и плотности костной ткани), остеопороз (значительное снижение МПК в сочетании с переломами). Рентгенологическое исследование костей скелета позволяет выявить изменение структуры костной ткани, расширение костно-мозгового канала, уменьшение высоты тел позвонков, их деформацию, наличие переломов. Кроме того, рассчитывается так называемый риск переломов у пациентов с остеопорозом в ближайшие 10 лет. ВОЗ рекомендует использование с этой целью специально разработанной методики Fracture Risk Assessment Tool (FRAX). Ценность алгоритма FRAX состоит в том, что определение риска переломов возможно по двум методикам: первая — предполагает расчет риска с учетом минеральной плотности костной ткани шейки бедренной кости, вторая — с использованием показателя индекса массы тела.

Остеопороз считается заболеванием, характерным для лиц пожилого возраста. Однако, учитывая то, что костная ткань формируется в ранние годы (до 25 лет), профилактику этого заболевания следует проводить в молодом возрасте. Родителям необходимо помнить, что именно в детском и подростковом возрасте накапливается 86% генетически детерминированной костной массы (пиковой), гарантирующей прочность и устойчивость скелета к воздействию неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов в последующие годы жизни.

Модификация образа жизни является первоочередной задачей лечения таких пациентов независимо от степени риска переломов. Сюда относят достаточное потребление кальция и витамина D, белка; регулярное выполнение физических упражнений; отказ от курения и злоупотребления алкоголем.

Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и ведению остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде (European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in

Таблица. Суточная потребность и безопасные уровни потребления Ca^{2+} и витамина D

Возраст/элемент		Ca^{2+} , мг	Витамин D, мкг
1-3 года		800	10
4-6 лет		800	10
7-10 лет		1000	10
11-13 лет	Мальчики	1200	10
	Девушки	1200	10
14-17 лет	Юноши	1200	10
	Девушки	1200	10
Взрослые		1000	10
Беременные и кормящие грудью		1500	10
60-74 года	Мужчины	800	10
	Женщины	800	10
75 лет и старше	Мужчины	1000	10
	Женщины	1000	10

postmenopausal women, 2008) и рекомендациям Украинской ассоциации остеопороза (2009), необходимая доза кальция при лечении остеопороза составляет не менее 1000 мг/сут в комбинации с витамином D (минимум 800 МЕ/сут).

При лечении пациентов с остеопорозом наряду с назначением медикаментозной терапии очень важной является профилактика падений. Фармакологическое лечение назначают с учетом рассчитанного риска переломов в ближайшие 10 лет.

Профилактика остеопороза основывается на знании ведущих факторов риска заболевания и их модификации, в т.ч. на устранении причин вторичного остеопороза и изменении образа жизни, предполагающем достаточную физическую активность в течение всей жизни. Это правило касается также и людей пожилого и старческого возраста, для которых должны подбираться специальные комплексы физических упражнений, способствующие нормальному обмену веществ, укреплению мышечного корсета, нормализации работы вестибулярного аппарата с целью профилактики падений.

Немаловажным также является рациональное питание с использованием продуктов, богатых кальцием и витамином D (табл.), умеренное, нормированное пребывание на солнце, регулярный прием солнечных ванн.

Женщинам старше 50 лет, чтобы узнать степень риска развития остеопороза и обезопасить себя от переломов, следует ежегодно или хотя бы раз в 2 года проходить обследование — денситометрию.

Подготовила Мария Арефьева



Гормональная контрацепция и костная ткань

Н.В. Григорьева, д.мед.н., главный научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины»
Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, Киев



Гормональная контрацепция является высокоэффективным и широкодоступным методом предупреждения беременности путем применения синтетических аналогов женских половых гормонов. Кроме того, в настоящее время гормональные контрацептивы (ГК) широко используют для лечения многих заболеваний, связанных с нарушениями синтеза и метаболизма половых гормонов. Надежность и безопасность их применения остаются наиболее важными задачами для современной гинекологии (Wiegratz I., Thaler C.J., 2011; Lee J.K., Parisi S.M., Akers A.Y. et al., 2011) [100].

В последнее время ведутся активные дискуссии по поводу возможного влияния ГК на состояние показателей костной ткани. С одной стороны, данные о существующих положительных эффектах заместительной эстроген-гестагенной терапии в отношении предупреждения потери костной ткани и лечения постменопаузального остеопороза можно экстраполировать на применение ГК, рассматривая их роль в поддержании и улучшении структурно-функционального состояния костной ткани. С другой стороны, имеются сведения о том, что некоторые ГК могут оказывать отрицательное воздействие на темпы ее потери, особенно у женщин в пре- и перименопаузальном периодах.

Целью настоящей статьи является анализ существующих данных относительно влияния ГК различных групп на структурно-функциональное состояние костной ткани у пациенток в репродуктивном и перименопаузальном периодах, а также при нарушениях оварио-менструального цикла.

Классификация ГК и механизмы их действия

В настоящее время существуют две формы гормональной контрацепции: оральная (таблетированная) и парентеральная (имплантаты, инъекции, внутриматочные гормональные системы и влагалищные кольца) (Kuhl H., 2005; Guilbert E., Black A., Dunn S. et al., 2008; Wiegratz I., Thaler C.J., 2011; Lee J.K., Parisi S.M., Akers A.Y. et al., 2011).

Оральные контрацептивы (ОК) появились в начале 60-х годов прошлого века и до сих пор остаются одним из самых надежных и удобных методов предупреждения беременности. Согласно информации ВОЗ, в настоящее время около 100 млн женщин принимают ГК [100]. По статистическим данным Canadian National Health Population Survey, 18% канадских женщин в возрасте 15-49 лет используют именно ОК (Wilkins K. et al., 2001).

Эстрогенным компонентом ОК является этинилэстрадиол (ЭЭ), гестагенным — различные синтетические гестагены (прогестины). Парентеральные формы ГК содержат либо только гестагенный компонент, либо комбинацию эстрогенов и прогестагенов (влагалищные кольца). Преимущество в использовании имеют комбинированные (эстроген-гестагенные) ОК (КОК), хотя в настоящее время существуют возрастные и этнические особенности применения различных методов контрацепции (Wiegratz I., Thaler C.J., 2011; Lee J.K., Parisi S.M., Akers A.Y. et al., 2011).

В зависимости от схемы комбинации эстрогена и гестагена выделяют следующие группы КОК:

- монофазные, содержащие неизменную дозу эстрогена и гестагена в каждой таблетке;
- двухфазные, в которых содержание эстрогена одинаково, а гестагена — варьирует (сначала минимальное, затем более высокое);
- трехфазные КОК с дозой гормонов в таблетке, меняющейся согласно фазам менструального цикла (МЦ) (первые таблетки содержат низкие дозы эстрогена и гестагена, в следующих они повышаются, а в последних — доза эстрогена возвращается к минимальной, а гестагена повышается еще больше) (Rimsza M.E., 2003) (табл. 1).

С клинической точки зрения также важно деление КОК на группы в зависимости от дозы ЭЭ. Так, выделяют высокодозированные КОК, содержащие 50 мкг/сут ЭЭ; низкодозированные (≤ 35 мкг/сут ЭЭ) и микродозированные (15-20 мкг/сут ЭЭ). КОК, в состав которых



Таблица 1. Классификация ГК

Комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы	Гестагенные контрацептивы
Оральные: • монофазные (логест, марвелон, мерсилон, микрогинон, минизистон, диане-35, жанин, силест, ярина); • двухфазные (антеовин, депозистон, секвостат, фемоден); • трехфазные (триквилар, тризистон, три-мерси) Парентеральные: • влагалищные кольца (новаринг); • пластыри (орто евра)	Оральные (мини-пили): континуин, микролют, микронор, оврет, фемулен, чарозетта, эксклютон Парентеральные: • имплантаты (норплант); • инъекции: депо-медроксипрогестерона ацетат (ДМПА) (депо-провера), норэтистерона энантат (НЭТ-ЭН); • внутриматочная гормональная система (мирена); • влагалищные кольца (содержащие левоноргестрел, норэтиндрон или прогестерон)

входит > 50 мкг/сут ЭЭ, в настоящее время не используют. Высокодозированные КОК (антеовин, овидон, нон-овлон и др.) не следует применять длительно, их назначают с лечебной целью при необходимости повышения дозы эстрогенов. Для гормональной контрацепции в настоящее время используют низко- (диане-35, жанин, минизистон, марвелон, триквилар, тризистон, три-мерси, фемоден, ярина, белара и др.) и микродозированные (логест, мирель, мерсилон, новинет и др.) КОК. В последние десятилетия в развитии гормональной контрацепции наблюдается тенденция к снижению дозы эстрогенов и созданию селективных прогестинов.

ЭЭ является синтетическим стероидным эстрогеном, в молекуле которого этинильная группа замедляет его биологическое разрушение ферментами и усиливает связывание с эстрогенными рецепторами, поэтому он обладает более сильными эстрогенными свойствами по сравнению с природным эстрадиолом. Ранее в США широко применяли местранол, однако в настоящее время его почти не используют.

Гестагенный компонент КОК составляют синтетические прогестины, которые подразделяют на производные прогестерона и нортестостерона (табл. 2). Синтетические гестагены оказывают гестагенное и антиэстрогенное действие, необходимое для обеспечения их контрацептивного эффекта. Между тем некоторые из них также обладают андрогенным, минерало- и глюкокортикоидным действием. Для некоторых прогестинов характерны «антигормональные» (антиандрогенное и антиминералокортикоидное) свойства.

В группу производных 19-нортестостерона входят активные гестагены, обладающие остаточным андрогенным эффектом. Первое поколение – это наиболее старые гестагены (норэтистерон, этинодиола ацетат, линестренол) с относительно высокой андрогенной активностью. В настоящее время они не входят в состав новых КОК. Гестагены второго поколения (норгестрел, левоноргестрел) имеют выраженную гестагенную активность и менее выраженные андрогенные свойства по сравнению с прогестинами первого поколения. Гестагены третьего поколения (гестоден, дезогестрел, норгестимат) обладают высокой гестагенной активностью и минимальным (клинически незначимым) андрогенным эффектом, поэтому именно эти гестагены широко используют в современных контрацептивах.

Производные прогестерона более разнообразны по своим фармакологическим свойствам. Среди них есть гестагены как с сильным (ципротерон) и слабым (хлормадион) антиандрогенным, так и со слабым андрогенным действием (медроксипрогестерон). В настоящее время синтезировано много различных гестагенов – производных прогестерона, однако большинство из них с целью контрацепции не используют, поскольку они не подавляют овуляцию в клинически приемлемых низких дозах. Кроме того, некоторые производные прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, мегестрол и др.) при приеме внутрь не обеспечивают контрацептивного эффекта. Это связано с тем, что их разрушает желудочный сок, поэтому они используются в основном для инъекционной контрацепции.

Таблица 2. Классификация гестагенов, входящих в состав КОК

Химическая структура	Прогестины
Производные прогестерона (ретропрогестерон)	Дидрогестерон
Производные 17 α -ОН-прогестерона прегнанового происхождения	Медроксипрогестерона ацетат, ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат
Производные 19-нортестостерона эстранового происхождения	Норэтистерон, этинодиола ацетат, линестренол, норгестрел, левоноргестрел
Производные 19-нортестостерона гонанового происхождения	Дезогестрел, гестоден, норгестимат, диеногест
Производные спиронолактона	Дроспиренон



Производное спиронолактона дроспиренон обладает выраженным гестагенным и антиминералокортикоидным, а также слабым антиандрогенным эффектом.

Наиболее важными механизмами действия КОК, обеспечивающими предупреждение беременности, являются подавление овуляции путем блокады выброса рилизинг-гормонов гипоталамуса и гонадотропных гормонов гипофиза, а также непосредственное угнетение фолликулогенеза в яичнике; влияние на шейную слизь, а именно ее сгущение, затрудняющее проникновение сперматозоидов в полость матки; воздействие на эндометрий (использование КОК приводит к неполноценной пролиферации, а также к ранней и неполноценной секреторной трансформации эндометрия, т.е. к изменениям, препятствующим имплантации) (Rimsza M.E., 2003; Wiegatz I., Thaler C.J., 2011; Lee J.K., Parisi S.M., Akers A.Y., 2011).

Парентеральные методы комбинированной эстроген-гестагенной контрацепции предполагают использование влагалищных колец или пластыря.

Влагалищные кольца — гибкие по своей структуре контрацептивы в форме кольца, которые содержат гормоны в минимальных дозах: либо комбинацию прогестагена (120 мкг) и эстрогена (15 мкг), либо только прогестагены (левоноргестрел, норэтиндрон или прогестерон). Доза стероидов во влагалищном кольце гораздо ниже, чем во многих других ГК, что позволяет нивелировать их отрицательные эффекты на организм женщины.

Половые гормоны из кольца, в отличие от ОК, поступают в организм не через желудочно-кишечный тракт, а напрямую всасываются в кровь, проникая через слизистую влагалища, что предотвращает их отрицательное влияние на слизистую оболочку желудка. Вагинальные кольца вводят и удаляют сами женщины, что для одних является преимуществом, а для других — определенным недостатком данного метода.

Гормональный пластырь является важным методом парентеральной (трансдермальной) контрацепции и содержит комбинацию эстрогена и прогестина. Его можно носить на руке, ягодицах и животе в течение недели с последующей еженедельной заменой. Как правило, при использовании гормонального пластыря отсутствуют побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта в связи с парентеральным введением стероидов. Данный метод был одобрен только в 2001 г., и на сегодняшний день результаты проведенных исследований доказывают его эффективность, соизмеримую с ОК.

Кроме контрацептивного эффекта, КОК обладают и другими терапевтическими свойствами, связанными и не связанными с МЦ. Так, в настоящее время существуют следующие показания к их назначению с лечебной целью:

- нарушения МЦ и дисфункциональные маточные кровотечения;

- алыгодисменорея;
- предменструальный синдром;
- функциональные кисты яичников;
- овуляторная боль;
- некоторые формы ановуляции с целью достижения ребаунд-эффекта;
- олиго- или аменорея на фоне хронической ановуляции при синдроме поликистоза яичников и/или гиперандрогении;
- некоторые формы акне, себореи, андрогензависимой алопеции.

Мини-пили содержат микродозы гестагенов — 300–500 мкг, что составляет 15–30% от дозы прогестагена в КОК. В препаратах этой группы представлены различные прогестины, например в континуине и фемулене — этинодиола диацетат, в микроноре — норэтистерон, в оврете — норгестрел, в экслутоне — линестренол. Мини-пили принимают в непрерывном режиме, начиная с 1-го дня МЦ. Их контрацептивная эффективность несколько ниже, чем у КОК, и составляет 0,3–9,6 беременности на 100 женщин в год. Механизм контрацептивного действия мини-пили, как и КОК, заключается во влиянии на характер шейной слизи (уменьшение ее количества и увеличение вязкости), эндометрий (развитие изменений, препятствующих имплантации) гипоталамо-гипофизарную систему (подавление овуляции) и миграцию яйцеклетки по маточной трубе (замедление ее движения).

Показаниями к назначению мини-пили являются поздний репродуктивный возраст, период лактации (4–6 нед после родов), наличие противопоказаний к назначению эстрогенов, сахарный диабет, активное курение в возрасте > 35 лет. К преимуществам применения мини-пили относят низкое содержание прогестагена и отсутствие эстрогенов в препарате, что связано с меньшим угнетением гипоталамо-гипофизарной системы, снижением риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и цереброваскулярных нарушений, а также с отсутствием влияния на углеводный обмен и систему свертывания крови.

Инъекционные контрацептивы представлены прогестагенами пролонгированного действия, лишенными эстрогенной и андрогенной активности. Преимуществами этого метода являются высокая контрацептивная эффективность (0,5–1,5 беременности на 100 женщин в год), простота применения, низкая частота метаболических нарушений (в связи с отсутствием эстрогенного компонента). Инъекции ДМПА (депо-провера) проводят каждые 12 нед, НЭТ-ЭН — 1 раз в 8 нед. Восстановление фертильности происходит в течение 4–24 мес после последней инъекции. В последнее время используют инъекционные микросферы норэтиндрона диаметром 0,06–0,1 мм, которые вводятся с интервалом 3 мес, содержат 75 мг норэтиндрона и выделяют в среднем 0,48 мг гормона в сутки.



Механизм действия инъекционных контрацептивов подобен другим гестагенсодержащим КОК и состоит в подавлении овуляции, изменении характера слизи цервикального канала и эндометрия.

Показаниями к назначению инъекционных контрацептивов являются:

- невозможность регулярного ежедневного приема других гормональных препаратов при желании увеличить интервал между родами;
- поздний репродуктивный возраст (старше 35 лет);
- противопоказания к применению эстрогенов;
- период лактации (6 нед после родов);
- использование в качестве послеабортной контрацепции.

Подкожные имплантаты норплант и норплант-2 представлены гибкими пластиковыми капсулами, каждая из которых содержит 35 мг левоноргестрела. Механизм их контрацептивного действия основан на выделении капсулами левоноргестрела с постоянной скоростью (30 мкг/сут). Контрацептивная эффективность норпланта достаточно высока и составляет 0,5-1,5 беременности на 100 женщин в год. Капсулы имплантируют в подкожно-жировую клетчатку внутренней поверхности предплечья через кожный разрез под местной анестезией. Контрацептивный эффект норпланта сохраняется в течение 5, норпланта-2 — в течение 3 лет.

Показаниями к применению подкожных имплантатов являются: поздний репродуктивный возраст; желание пациентки увеличить интервал между родами; наличие эстрогензависимых побочных реакций в анамнезе; заболевания, препятствующие назначению КОК; миома матки небольших размеров (до 8 нед); фиброзно-кистозная мастопатия; гиперполименорея; альгоменорея и др.

Преимущества метода заключаются в следующем:

- высокий контрацептивный эффект;
- возможность использования при заболеваниях, исключающих прием КОК;
- отсутствие неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен (в связи с отсутствием эстрогенов), сердечно-сосудистую систему;
- удобство применения, связанное с однократным введением препарата и непрерывным пролонгированным действием.

Внутриматочные контрацептивы, содержащие гестагены, представлены, в частности, внутриматочной системой мирена. Ее стержень состоит из левоноргестрелсодержащего (52 мг) контейнера, через мембрану которого непрерывно происходит контролируемая диффузия левоноргестрела по 20 мкг/сут. Показаниями к назначению мирены, кроме необходимости контрацепции, является

идиопатическая меноррагия. Левоноргестрел, поступающий из внутриматочной системы непосредственно в полость матки, оказывает прямое локальное воздействие на эндометрий, предотвращая пролиферативные изменения и препятствуя имплантации, а также увеличивает вязкость слизи цервикального канала. Кроме того, он обладает незначительным системным действием, проявляющимся угнетением овуляции в некотором количестве циклов. Контрацептивный эффект мирены поддерживается в течение 5 лет. Способность к деторождению восстанавливается у 50% женщин через 6 мес после удаления контрацептива, у 96% — через 12 мес.

Положительные неконтрацептивные эффекты ГК связаны с подавлением овуляции и устранением колебаний уровней половых гормонов в организме женщины, что иногда может быть причиной развития некоторых видов патологии.

В настоящее время доказано, что кроме лечения состояний, связанных с МЦ, а именно дисменореи (регуляция МЦ), альгоменореи (устранение или уменьшение болевого синдрома), меноррагии и железодефицитной анемии (уменьшение объема менструальной кровопотери), функциональных кист яичников, предменструального синдрома и перименопаузальных симптомов (табл. 3), КОК снижают частоту раковых заболеваний яичников, эндометрия, толстого кишечника, оказывают лечебное воздействие на состояние кожи при акне и гирсутизме, а также являются эффективным средством предупреждения эктопической беременности, доброкачественных заболеваний молочной железы, инфекционных заболеваний органов малого таза (Rimsza M.E., 2001; Gambacciani M., 2006; Wiegratz I., Thaler C.J., 2011). Кроме того, в многочисленных исследованиях продемонстрировано влияние ГК на состояние костной ткани.

Однако в то время как эффекты эстрогенов и гестагенов на структурно-функциональное состояние костной ткани широко описаны в современной литературе, влияние ГК в данном аспекте продолжает оставаться предметом многочисленных споров. Существуют противоречивые сведения относительно действия ОК на костную ткань, которое зависит от возраста, эндокринного статуса женщины, а также от дозы и типа препаратов.

Влияние ГК на формирование пика костной массы

Согласно многочисленным данным (Bonjjour J.P. et al., 1994; Kroger H. et al., 1995; Поворознюк В.В., 1999), важной детерминантой структурно-функционального состояния костной ткани, а также развития инволюционного остеопороза (постменопаузального и сенильного) и его осложнений у людей старших возрастных групп является формирование оптимального пика костной массы — максимального количества костной ткани, которое «набирает» человек в течение первых двух десятилетий жизни. Как



Таблица 3. Преимущества ОК (Rimsza M.E., 2003)

Состояния/заболевания	Снижение риска у женщин, принимающих ОК, по сравнению с не принимающими их
Дисменорея	63%
Меноррагия	48%
Фиброзно-кистозные заболевания молочных желез	50%
Рак яичников	40/80% ¹
Функциональные кисты яичников	48/76% ²
Рак матки	50%
Эндометриоз	50%
Воспалительные заболевания органов малого таза	60%
Ревматоидный артрит	78%
Железодефицитная анемия	45%
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	40%
Рак кишечника	37%
Акне	25%

¹ Риск рака яичников снижается на 40% при приеме ОК от 3 до 6 мес и возрастает до 80% при их использовании в течение более 10 лет.

² Снижение риска выражено в большей степени при приеме высокодозированных ОК.

указывают некоторые авторы (Cromer B., 2000), 50% костной массы накапливается в препубертатном периоде, 35% — в пубертатном и постпубертатном, а остальные 15% — в молодом возрасте. Формирование пика костной массы завершается к 22-24 годам.

В настоящее время существуют противоречивые сведения о влиянии ГК на формирование пика костной массы. Хотя результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по изучению воздействия ГК на состояние костной ткани у подростков и молодых девушек в литературе не обнаружено, в нескольких проспективных исследованиях показано, что применение ГК достоверно не влияет на формирование пика костной массы. Так, в исследовании, проведенном T. Lloyd et al. (2000), проанализировано влияние приема (от 6 мес до 22 лет) низкодозированных монофазных ОК у 80 пациенток в возрасте 12-20 лет с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). В ходе испытания не выявлено достоверных отличий в показателях минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у девушек, получающих ОК, и участниц контрольной группы, что свидетельствует об отсутствии какого-либо влияния ОК на формирование пика костной массы.

В нескольких проспективных исследованиях сравнивали эффективность различных видов гормональной контрацепции у девушек. Так, в 24-месячном исследовании B.A. Cromer et al. (1996) было обследовано 48 пациенток в возрасте 12-21 года. Участниц разделили на четыре группы. В первую группу вошли девушки, принимавшие ОК, содержащий 30 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела, во вторую — пациентки, которым вводили подкожный имплантат норплант, в тре-

тью — женщины, которым назначали инъекционный контрацептив депо-провера. Четвертую группу составили пациентки, не получавшие ГК (контрольная группа). Через 12 мес исследования достоверных различий между динамикой МПКТ в группе, принимавшей ОК, и в контрольной группе не выявлено (показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника повысились на 1,5% в первой группе и на 2,9% — в контрольной). Через год наблюдения в группе пациенток, получавшей депо-провера, МПКТ снизилась на 1,5% по сравнению с повышением показателей на 2,5% в группе, использующей норплант, и на 2,9% — в контрольной ($p < 0,02$). После 2 лет наблюдения МПКТ увеличилась на 9,3% в группе, применявшей норплант, и на 9,5% — в контрольной, однако было отмечено ее уменьшение на 3,1% у женщин, получавших депо-провера ($p < 0,0001$). Авторами сделан вывод о том, что депо-провера способствует задержке минерализации костной ткани у подростков, тогда как норплант и КОК не влияют на динамику показателей МПКТ.

В другом проспективном исследовании (Lara-Torre E. et al., 2004), длившемся 2 года, обследовано 148 девушек в возрасте 11-21 года, разделенных на следующие группы: пациентки, получавшие ОК; женщины, использовавшие ДМПА, и лица, не применявшие ГК (контроль). Как и в предыдущем исследовании, авторами не выявлено достоверных отличий между показателями МПКТ поясничного отдела позвоночника у пациенток, принимавших ОК, и участниц контрольной группы. Однако за 24 мес наблюдения в группе, начавшей прием ОК, не установлено достоверных изменений МПКТ по сравнению с исходными данными. У девушек, получавших ДМПА, выявлено статистически достоверное снижение



показателей МПКТ по сравнению с контрольной группой через 6 (динамика показателя: -3,02%, $p = 0,014$), 12 (-3,38%, $p = 0,001$), 18 (-4,81%, $p < 0,001$) и 24 мес (-6,81%, $p = 0,010$), что свидетельствует о его отрицательной роли в формировании пика костной массы.

В то же время имеются опубликованные результаты исследований, которые ставят под сомнение отсутствие отрицательного эффекта ГК на формирование пика костной массы. Так, в 12-месячном проспективном исследовании E. Rome et al. (2004) с использованием ДРА и определением биохимических маркеров костного ремоделирования обследовано 370 девушек в возрасте 12-18 лет. При этом 165 пациенток принимали ОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 100 мкг левоноргестрела, 53 — получали ДМПА, а 152 девушки, не использовавшие ГК, составили группу контроля. В ходе исследования авторами не выявлено достоверных различий между показателями МПКТ поясничного отдела позвоночника и бедренной кости в указанных группах. При анализе биохимических маркеров ремоделирования костной ткани было отмечено достоверное повышение активности костноспецифической щелочной фосфатазы в сыворотке крови в контрольной группе по сравнению с показателями у лиц, принимающих ГК (в контрольной группе показатели $M \pm m$ составили соответственно $40,4 \pm 1,03$ МЕ/л; в группе, получавшей ДМПА, — $35,2 \pm 1,05$ МЕ/л; в группе, принимавшей ОК, — $35,5 \pm 1,03$ МЕ/л). Кроме того, установлена тенденция к повышению ($p = 0,08$) уровня дезоксипиридинолина в моче у пациенток контрольной группы ($9,9 \pm 1,0$ нмоль/ммоль креатинина) по сравнению с группой, получавшей ДМПА ($9,1 \pm 1,1$) или ОК ($8,9 \pm 1,3$), хотя авторами и не выявлено достоверной связи между биохимическими маркерами костного ремоделирования и показателями МПКТ поясничного отдела позвоночника или бедренной кости. Таким образом, повышение активности маркеров формирования и резорбции костной ткани у лиц, не принимавших ГК, по сравнению с теми, кто использовал ДМПА или ОК, свидетельствует об угнетении костного метаболизма при применении этих ГК.

В другом проспективном сравнительном исследовании, проведенном В.А. Cromer et al. (2004) и длившемся в течение года, приняли участие 215 девушек в возрасте 12-18 лет. Они были разделены на три группы в зависимости от вида ГК: пациентки, получавшие ОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 100 мкг левоноргестрела, женщины, которым назначали ДМПА и лица, не принимавшие ОК (контрольная группа). В результате по данным ДРА было установлено достоверное повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости в группе, принимавшей ОК, и в контрольной. Однако динамика показателей в группе, использующей ОК, была достоверно меньшей по сравнению с тако-

выми контрольной группы. Через 12 мес наблюдения МПКТ в поясничном отделе позвоночника снижалась у пациенток, получавших ДМПА, с динамикой показателя 1,4% (95% доверительный интервал [ДИ]: от -2,73 до -0,10) и повышалась на 3,8% (95% ДИ: 3,11-4,57) в контрольной группе ($p < 0,001$). Повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника у женщин, принимавших ОК, составило 2,3% (95% ДИ: 1,49-3,18) и было достоверно меньшим по сравнению с данными контрольной группы ($p = 0,03$). Динамика показателей МПКТ шейки бедренной кости составила соответственно 2,2% (95% ДИ: от -3,95 до -0,39) в группе, получавшей ДМПА, и 0,3% (95% ДИ: от -0,87 до 1,41) у пациенток, использующих ОК. При этом средние показатели были достоверно ниже ($p < 0,001$ и $p = 0,03$ соответственно) по сравнению с данными контрольной группы (2,3%; 95% ДИ: 1,29-3,27).

В проспективном исследовании F. Polattiet et al. (1995) в течение 5 лет изучали влияние ОК, содержащего 20 мкг ЭЭ и 0,15 мг дезогестрела, на формирование пика костной массы у 200 женщин в возрасте 19-22 лет. Авторами установлено отсутствие динамики показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника у лиц, получавших ОК, и ее увеличение в контрольной группе. Также не выявлено повышение активности костноспецифической кислой фосфатазы сыворотки крови и соотношения уровня гидроксипролина к креатинину мочи в обеих группах. Через 5 лет приема ЭЭ и дезогестрела не обнаружено достоверных изменений показателей МПКТ в первой группе, тогда как в контрольной установлено их достоверное повышение (+7,8%, $p < 0,01$) на фоне отсутствия достоверных отличий биохимических маркеров ремоделирования костной ткани по сравнению с исходными показателями в обеих группах. Это дало авторам основание утверждать о наличии отрицательного влияния данного ОК на формирование пика костной массы у молодых женщин.

Таким образом, существующие в настоящее время в литературе неоднозначные данные свидетельствуют о необходимости проведения рандомизированных исследований по изучению влияния ГК различных групп на формирование пика костной массы.

Влияние ГК на состояние костной ткани у здоровых женщин репродуктивного возраста

В настоящее время существуют противоречивые данные также относительно влияния ГК на показатели МПКТ у здоровых женщин. Результаты многочисленных исследований как подтверждают, так и отрицают данный эффект. Также в литературе имеется достаточное количество данных, свидетельствующих об отсутствии какого-либо влияния ГК на МПКТ у женщин репродуктивного возраста с нормальными показателями костной ткани.



Так, в одномоментном эпидемиологическом исследовании, проведенном еще в середине 70-х годов прошлого века (Goldsmith N.F., Johnston J.O., 1975) с помощью I-125-фотонной абсорбциометрии дистального отдела лучевой кости, изучен эффект приема ОК у 2199 женщин в возрасте 15-79 лет. Участницы были разделены на четыре группы: женщины, которые принимают ОК, содержащие ≥ 100 , < 100 мкг местранола, 50-100 мкг ЭЭ, и не использующие ОК. Доказано, что прием ОК, в состав которых входит ≥ 100 мкг местранола, увеличивает костную минерализацию, однако подобного эффекта не выявлено при использовании ОК, содержащих 50-80 мкг местранола или 50-100 мкг ЭЭ.

Результаты дальнейших исследований подтвердили положительное воздействие ОК на структурно-функциональное состояние костной ткани. Было выявлено, что МПКТ поясничного отдела позвоночника у молодых здоровых женщин, принимающих ОК, увеличивается ежегодно приблизительно на 1% (Lindsay R. et al., 1986). В одномоментном исследовании, проведенном R. Lindsay et al. (1986) с участием 57 женщин в возрасте 25-35 лет, использующих когда-либо ОК (30 или 50 мкг ЭЭ в сочетании с норгестрелом) (первая группа) или никогда их не применявших (вторая группа), обнаружено, что показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника у пациенток первой группы были на 12% выше.

Еще одно подобное исследование проведено J.A. Pasco et al. (2000) с участием 710 австралийских женщин в возрасте 20-69 лет. Для анализа было выделено две группы. К 1-й группе относились пациентки ($n = 579$), принимавшие когда-либо ОК; ко 2-й — никогда не принимавшие ОК ($n = 131$). Результаты данного исследования показали, что МПКТ поясничного отдела позвоночника у женщин в пременопаузальном периоде, использовавших когда-либо ОК, была на 3,3% выше ($p = 0,014$) по сравнению с показателями у лиц, никогда не принимавших ОК, хотя подобных отличий у пациенток в постменопаузе не было выявлено. Более высокие показатели МПКТ ассоциированы с увеличением длительности приема ОК (повышение в среднем на 3,2% за 5 лет применения и последующее возрастание на 0,2% при приеме ≥ 5 лет). В других измеряемых участках подобной ассоциации не отмечено.

При изучении связи между приемом ОК и показателями МПКТ в ретроспективном исследовании M. Kleerekoper et al. (1991) использовали два метода определения состояния костной ткани — однофотонную абсорбциометрию (ОФА) лучевой кости и ДРА поясничного отдела позвоночника. При обследовании 2297 женщин, из которых 29,7% когда-либо принимали ОК, выявлена достоверная связь между длительностью приема ОК и показателями МПКТ (наиболее выраженной она была у женщин, использующих ОК ≥ 10 лет).

Это дало авторам основание утверждать, что прием ОК является защитным фактором, предупреждающим снижение показателей МПКТ (относительный риск [ОР] снижения МПКТ составил 0,35; 95% ДИ: 0,23-0,53). Подобные данные были получены и при обследовании 293 финских женщин в возрасте 20-76 лет (Laitinen K. et al., 1991). В группе пациенток в пременопаузальном периоде выявлено достоверную корреляционную связь между приемом ОК и показателями МПКТ. В одномоментном исследовании L.S. Wallace, J.E. Ballard (2002) также установлена достоверная корреляционная связь между приемом ОК и МПКТ трохантера и всей бедренной кости.

В одномоментном исследовании K.L. Cobb et al. (2002) с участием 476 женщин негроидной и европеоидной рас в возрасте 18-30 лет обнаружена достоверная корреляционная связь между МПКТ позвоночника и кумулятивной дозой ОК у лиц европеоидной (но не негроидной) расы. Кумулятивная доза эстрогенов, содержащихся в ОК (мг), была связана с увеличением МПКТ позвоночника (на 4,0%, $p = 0,024$) и ассоциирована со снижением риска низкой МПКТ (нижняя квартиль) в позвоночнике, бедренной кости и всем скелете у пациенток европеоидной расы. При сравнении показателей МПКТ у женщин в зависимости от кумулятивной дозы ОК (самая высокая и самая низкая квартили) показатель ОР составил для поясничного отдела позвоночника 0,08 (95% ДИ: 0,02-0,46), для бедренной кости — 0,23 (95% ДИ: 0,06-0,87), для всего скелета — 0,37 (95% ДИ: 0,11-1,26). При этом прием ОК не был связан с низкими показателями МПКТ у представительниц негроидной расы.

Несмотря на вышеизложенное, в настоящее время результаты некоторых исследований не подтверждают положительный эффект ГК на показатели МПКТ у молодых здоровых женщин. Так, одномоментные исследования T. Lloyd et al. (2000, 2004) были проведены с использованием количественной компьютерной томографии поясничного отдела позвоночника у 25 женщин, разделенных на две группы: принимавшие ОК (≥ 50 мкг/сут местранола) в течение ≥ 67 мес и не принимавших их. Достоверных различий между показателями МПКТ в зависимости от приема ОК не выявлено: $160,6 \pm 6,9$ мг/мл в группе контроля и $161,2 \pm 7,4$ мг/мл у женщин, использующих ОК ($p = 0,87$).

G.A. Hawker et al. (2002) провели исследование, в которое вошли 830 женщин, принимавших участие в Nord-Trondelag Health Study (Норвегия, 1995-1997) в возрасте 19-35 лет. Участниц разделили на три группы: пациентки, принимающие ОК в настоящее время, использовавшие ОК в прошлом и никогда не принимавшие их. При помощи однофотонной рентгеновской абсорбциометрии было выявлено, что МПКТ ультрадистального отдела недоминантной лучевой кости



достоверно не отличалась в группах и составила $0,386 \text{ г/см}^2$ (95% ДИ: $0,380-0,391$) в первой, $0,385$ (95% ДИ: $0,381-0,389$) во второй и $0,388$ (95% ДИ: $0,378-0,400$) в третьей группах.

Подобные результаты подтверждаются и другими одномоментными исследованиями, в которых использовали различные методы изучения состояния костной ткани (I-125-фотонная абсорбциометрия, однофотонная рентгеновская абсорбциометрия лучевой кости и двухэнергетическая рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости). Отсутствие связи между показателями МПКТ и приемом ОК подтверждается и результатами некоторых эпидемиологических исследований (Stevenson J.C. et al., 1989; Murphy S. et al., 1993; Hawker G.A. et al., 2002; Afghani A. et al., 2004; Meyer N.L. et al., 2004). Следует учитывать, что в части из них на фоне отсутствия достоверной разницы между показателями состояния костной ткани были выявлены различия в уровне биохимических маркеров костного ремоделирования в зависимости от приема ГК. Так, в одномоментном исследовании, проведенном P. Garnero et al. (1995), с участием 208 женщин в возрасте 35-49 лет не установлено достоверных отличий между показателями МПКТ у пациенток, когда-либо принимавших ГК и никогда их не использовавших. Вместе с тем было отмечено снижение уровня маркеров костной резорбции и формирования во всех группах, принимающих контрацептивы, по сравнению с контрольной: остеокальцин — $7,7 \pm 2,7$ и $10,1 \pm 3,1 \text{ нг/мл}$ (-24%, $p < 0,001$); костноспецифическая щелочная фосфатаза — $7,5 \pm 2,3$ и $8,8 \pm 2,7 \text{ нг/мл}$ (-15%; $p < 0,003$); С-терминальный пропептид коллагена I типа — $77,2 \pm 93,1$ и $93,1 \pm 31,9 \text{ нг/мл}$ (-17%, $p = 0,001$); пиридинолин — 175 ± 91 и $211 \pm 105 \text{ мкг/ммоль креатинина}$ (-17%, $p = 0,03$); N-телопептид — $16,2 \pm 5,9$ и $22,5 \pm 9,4 \text{ нмоль эквивалент костного коллагена/ммоль креатинина}$ (-28%, $p < 0,001$).

В другом одномоментном исследовании (Ott S.M. et al., 2001) изучено влияние ГК на маркеры ремоделирования костной ткани в зависимости от вида гормональной контрацепции. Так, было обследовано 227 женщин в возрасте 18-39 лет, которые были распределены на следующие группы: женщины, получающие ОК (53,6% — 35 мкг ЭЭ и 0,5-1 мг норэтиндрона; 18% — 35 мкг ЭЭ и 1 мг левоноргестрела или 1 мг эстрадиола диацетата; 13,7% — 30 мкг ЭЭ и 1,5 мг норэтиндрона; 9,7% — 20 мкг ЭЭ и левоноргестрела или норэтиндрона), ДМПА и не использующие ГК (группа контроля). На фоне отсутствия достоверных различий между группами в показателях МПКТ поясничного отдела позвоночника ($1,086 \pm 0,085 \text{ г/см}^2$ в группе, использовавшей ДМПА; $1,103 \pm 0,095 \text{ г/см}^2$ — ОК; $1,093 \pm 0,090 \text{ г/см}^2$ — в контрольной, $p = 0,051$) и всего скелета установлено снижение содержания остеокаль-

цина и N-телопептида у женщин, принимающих ОК, по сравнению с группой контроля, что подтверждает снижение интенсивности костной резорбции. Уровень N-телопептида составил $42,4 \pm 2,3 \text{ нмоль/ммоль креатинина}$ в группе, получающей ДМПА; $26,2 \pm 3,3 \text{ нмоль/ммоль}$ — ОК, и $35,4 \pm 2,9 \text{ нмоль/ммоль}$ — в контрольной (отличия по сравнению с контролем были достоверны во всех группах). Содержание остеокальцина также снижалось, однако различия в группе, использующей ДМПА, и в контрольной были недостоверны, а уровень паратиреоидного гормона не отличался в группах в зависимости от приема ГК.

Ни одно из обнаруженных в литературе четырех РКИ по влиянию ГК на состояние костной ткани у женщин репродуктивного возраста (табл. 4) не подтвердило ее положительного действия на показатели МПКТ, измеренной с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии (Castelo-Branco C. et al., 1998; Nappi C. et al., 2003; Nappi C. et al., 2005) или компьютерной томографии (Endrikat J. et al., 2004). Однако в трех из них установлено положительное воздействие ОК на показатели костного метаболизма, в частности на уровень маркеров костной резорбции (пиридинолина и дезоксипиридинолина) (Nappi C. et al., 2003; Nappi C. et al., 2005) и N-телопептида (Endrikat J. et al., 2004). Результаты РКИ, подтверждающих отрицательное влияние ГК на состояние костной ткани у молодых здоровых женщин, в литературных источниках не обнаружено. В проспективных исследованиях, в которых изучали эффект различных режимов ГК на состояние костной ткани у молодых здоровых женщин, также получены неоднозначные результаты (табл. 4).

При изучении биохимических маркеров ремоделирования костной ткани в проспективных исследованиях также продемонстрирован положительный эффект ОК. Так, в 12-месячном проспективном исследовании A.M. Paoletti et al. (2000) приняли участие 30 женщин в возрасте 22-30 лет, которые были разделены на три группы: принимающие 20 мкг ЭЭ и 75 мг гестодена, 30 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена, и контроль. В результате было установлено снижение уровня пиридинолина, дезоксипиридинолина в группах, использующих ОК, что указывает на снижение темпов костной резорбции.

В другом проспективном исследовании (Kitai E. et al., 1992) биохимические маркеры костного метаболизма были проанализированы у 30 женщин (средний возраст 23,7 года) в зависимости от факта приема ОК. В результате было установлено снижение уровня экскреции кальция по отношению к креатинину мочи в группе, принимающей ОК. Это, по мнению авторов, свидетельствует об уменьшении темпов костной резорбции.

В литературе имеются результаты ряда исследований, доказывающие отрицательное влияние ОК на состояние костной ткани у молодых здоровых



Таблица 4. Проспективные исследования по изучению влияния ГК на показатели костной ткани у молодых здоровых женщин

Авторы	Дизайн исследования	Результаты
C. Castelo-Branco et al., 1998	24-месячное РКИ 67 женщин в возрасте 19-29 лет - две группы: 35 мкг ЭЭ + 2 мкг ципротерона ацетата (n = 35), 30 мкг ЭЭ + 150 мкг дезогестрела (n = 32) - МИ: ДРА	Не выявлено достоверных изменений МПКТ по сравнению с исходными данными в какой-либо из групп через 12 и 24 мес наблюдения
C. Nappi et al., 2003	12-месячное РКИ 56 женщин в возрасте 22-34 лет - три группы: 20 мкг ЭЭ + 75 мкг гестодена (n = 19), 15 мкг ЭЭ + 60 мкг гестодена (n = 18), контроль (n = 19) - МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника), БХМ (пиридинолин, дезоксипиридинолин в моче; остеокальцин в крови)	Не выявлено достоверных изменений МПКТ по сравнению с исходными данными в какой-либо из групп. Отмечено достоверное снижение уровня пиридинолина, дезоксипиридинолина в группах, получавших ОК, через 6; 9 и 12 мес по сравнению с исходными показателями (p < 0,05)
J. Endrikat et al., 2004	36-месячное рандомизированное исследование в параллельных группах 48 женщин в возрасте 20-35 лет - две группы: 30 мкг ЭЭ + 150 мкг левоноргестрела (n = 25), 20 мкг ЭЭ + 100 мкг левоноргестрела (n = 23) - МИ: количественная компьютерная томография (поясничный отдел позвоночника), БХМ (костноспецифическая щелочная фосфатаза в крови, N-телопептид в моче)	Не выявлено достоверных изменений МПКТ по сравнению с исходными данными в обеих группах. Отмечено снижение уровня N-телопептида как в первой, так и во второй группе, что свидетельствует об уменьшении темпов резорбции костной ткани
C. Nappi et al., 2005	12-месячное РКИ 71 женщина в возрасте 22-34 лет - три группы: 30 мкг ЭЭ + 3 мг дроспиренона (n = 24), 30 мкг ЭЭ + 75 мкг гестодена (n = 24), контроль (n = 23) - МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника), БХМ (Ca²⁺, остеокальцин в крови; Ca²⁺, пиридинолин, дезоксипиридинолин в моче)	Отмечено достоверное снижение уровня пиридинолина и дезоксипиридинолина в обеих группах, использующих ОК, через 6; 9 и 12 мес по сравнению с исходными показателями, что свидетельствует об уменьшении темпов резорбции костной ткани. Кроме того, выявлена тенденция к повышению показателей МПКТ в группе, принимающей ЭЭ + дроспиренон
R.R. Recker et al., 1992	5-летнее проспективное исследование 156 женщин, учащих в колледже - три группы: принимающие ОК в настоящем (n = 34), в прошлом (n = 43) и никогда не использовавшие их - МИ: ОФА (лучевая кость), ДФА (позвоночник, весь скелет)	МПКТ всего скелета (но не МПКТ позвоночника и лучевой кости) положительно коррелировала с приемом ОК (r = 0,31, p = 0,01)
A.B. Berenson et al., 2001	12-месячное проспективное исследование 155 бело- и темнокожих женщин-военнослужащих в возрасте 18-33 лет - четыре группы: 35 мкг ЭЭ + 1 мг норэтиндрона (n = 28), 30 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела (n = 35), 150 мг ДМПА (n = 33); контроль (n = 59) - МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника)	Отмечено увеличение МПКТ в группе пациенток, принимающих ОК: норэтиндрон – $2,33 \pm 0,91$ (95% ДИ: 0,53-4,12); дезогестрел – $0,33 \pm 0,82$ (95% ДИ: от -1,30 до 1,96); ДМПА – $-2,74 \pm 0,86$ (95% ДИ: от -4,44 до -1,05); контроль – $-0,37 \pm 0,82$ (95% ДИ: от -1,98 до 1,25)
C. Elgan et al., 2003	24-месячное проспективное исследование 118 женщин в возрасте 18-26 лет - четыре группы: некурящие и не принимающие ОК (n = 35), курящие и не принимающие ОК (n = 9), не курящие и принимающие ОК (n = 57), курящие и принимающие ОК (n = 17) - МИ: ДРА (пяточная кость), БХМ (дезоксипиридинолин в моче)	Прием ОК нивелирует отрицательное влияние курения на МПКТ. Исходные и конечные показатели МПКТ у женщин, принимающих ОК, были более высокими по сравнению с пациентками, не использующими их. Курение ассоциировано с выраженным отрицательным действием на МПКТ. Показатели МПКТ у лиц с нормальным МЦ, принимающих ОК, были достоверно выше до лечения и по его окончании. МПКТ у женщин с нерегулярным МЦ, использующих ОК, улучшалась под влиянием приема ОК. Уровень дезоксипиридинолина отличался в группах и был ассоциирован с приемом ОК



Авторы	Дизайн исследования	Результаты
R.B. Mazess, H.S. Barden, 1991	• 24-месячное проспективное исследование • 300 женщин в возрасте 20-39 лет • две группы 50% женщин, принимающих ОК в прошлом или настоящем; 50% женщин, никогда не использовавших ОК • МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника), ОФА (лучевая кость)	Связи между показателями МПКТ и приемом ОК не обнаружено
S.D. Reed et al., 2003	• 36-месячное проспективное исследование • 245 женщин в возрасте 18-39 лет • две группы: женщины, принимающие ОК в настоящем (80% 30-35 мкг ЭЭ) (n = 89); контроль (n = 156) • МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренной кости, весь скелет)	Изменений МПКТ по сравнению с исходными показателями не выявлено
A.B. Berenson et al., 2004	• 24-месячное проспективное исследование • 191 женщина в возрасте 18-33 лет • три группы: принимающие ОК (35 мкг ЭЭ + 1 мг норэтиндрона или 30 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела) (n = 86); получающие ДМПА (n = 47), контроль (n = 58) • МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника)	Достоверных отличий в МПКТ между пациентками, получающими ОК, и контролем не выявлено. У женщин, принимающих дезогестрел, отмечено снижение МПКТ на 2,6% за 24 мес по сравнению с исходными данными. Изменения МПКТ в группе, получавшей норэтиндрон, были недостоверными по сравнению с контролем
A.M. Paoletti et al., 2004	• 6-месячное проспективное исследование • 54 женщины в возрасте 20-30 лет • две группы: 30 мкг ЭЭ + 3 мг дроспиренона (n = 28), контроль (n = 26) • МИ: ДРА (пяточная кость), БХМ (остеокальцин, костноспецифическая щелочная фосфатаза в крови; пиридинолин, дезоксипиридинолин в моче)	Достоверных изменений показателей МПКТ по сравнению с исходными данными в обеих группах не выявлено. В отличие от показателей контроля в группе, получающей ОК, установлено достоверное снижение уровня остеокальцина, костноспецифической щелочной фосфатазы, пиридинолина, дезоксипиридинолина

МИ – методы исследования; БХМ – биохимические методы; ДФА – двухфотонная абсорбциометрия; Ca²⁺ – ионизированный кальций.

женщин. В популяционном мультицентровом одномоментном исследовании Canadian Multicentre Osteoporosis Study (Prior J.C. et al., 2001) были обследованы 524 канадские пациентки в возрасте 25-45 лет (средний возраст 36,3 года), из которых 454 участницы принимали ОК (средний возраст начала приема – 19,8 года, средняя длительность приема – 6,8 года). Для анализа были выделены следующие группы: женщины, когда-либо принимавшие ОК (≥ 3 мес); никогда не использующие ОК (или получавшие их < 3 мес). В результате данного исследования было установлено, что показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника и трохантера у лиц, принимавших когда-либо ОК, по сравнению с пациентками, которые никогда их не использовали, были достоверно ниже. МПКТ ($M \pm SD$) поясничного отдела позвоночника у женщин, получавших ОК, составила $1,03 \pm 0,12$ г/см² по сравнению с $1,07 \pm 0,12$ г/см² (95% ДИ: от -0,07 до -0,001) у тех, кто никогда их не принимал. При этом показатели МПКТ у участниц, использующих ОК в настоящем или в прошлом, не отличались между собой. В ходе исследования не выявлено связи между

МПКТ и длительностью приема ОК, а также возрастом начала их приема, что ставит под сомнение возможность положительного воздействия ОК на состояние костной ткани.

Интересными представляются исследования по изучению влияния ОК на состояние костной ткани молодых здоровых женщин в зависимости от уровня их физической активности. Так, в одномоментном исследовании M. Hartard et al. (1997) приняли участие молодые женщины в возрасте 20-35 лет. Они были разделены на четыре группы: длительно занимающиеся физическими упражнениями и краткосрочно принимающие ОК; длительно занимающиеся физическими упражнениями и долгосрочно принимающие ОК; краткосрочно занимающиеся физическими упражнениями и длительно принимающие ОК; краткосрочно занимающиеся физическими упражнениями и краткосрочно принимающие ОК. Установлено, что наиболее высокими показателями МПКТ были в группе женщин, длительно занимающихся физическими упражнениями ($9,5 \pm 4,3$ года) и краткосрочно принимающих ОК ($1,6 \pm 1,7$ года). Однако в данном исследовании



не выявлено положительного эффекта умеренных физических нагрузок у пациенток, длительно занимающихся физическими упражнениями ($10,4 \pm 4,14$ года) и длительно принимающих ОК ($8,2 \pm 4,14$ года). Не обнаружено также достоверных различий показателей во всех исследуемых сегментах скелета у женщин, краткосрочно занимающихся физическими упражнениями и длительно или краткосрочно принимающих ОК. В результате этого авторами сделан вывод о том, что прием ОК приводит к ослаблению положительного эффекта занятий физическими упражнениями.

В ретроспективном исследовании М. Hartard et al. (2004) проанализировано состояние костной ткани у 69 женщин-атлетов в возрасте 18-35 лет, занимающихся различными видами спорта, направленными на тренировку выносливости организма. В первую группу вошли пациентки, принимавшие ОК (> 3 лет в возрасте < 22 лет или $> 50\%$ времени после наступления менархе в возрасте 22-35 лет). Вторую группу составили женщины, которые не использовали ОК (контроль). В результате данного исследования выявлено, что показатели МПКТ у женщин, получающих ОК, были на 7,9% ниже в поясничном отделе позвоночника и на 8,8% — в проксимальном отделе бедренной кости по сравнению с контролем ($p < 0,01$ для обоих показателей). По данным пошагового регрессионного анализа, авторами было установлено, что раннее начало приема ОК приводит к потере МПКТ у здоровых женщин-атлетов.

В 24-месячном проспективном исследовании D.V. Burr et al. (2000) изучено влияние приема ГК и физических упражнений на состояние костной ткани у 123 молодых здоровых женщин в возрасте 18-31 года. Для анализа все участницы были распределены на следующие группы: не занимающиеся физическими упражнениями и не принимающие ОК; не занимающиеся физическими упражнениями и принимающие ≤ 50 мкг ЭЭ; занимающиеся физическими упражнениями (3 занятия в неделю аэробными и анаэробными упражнениями в течение 2 лет) и не принимающие ОК; занимающиеся физическими упражнениями и принимающие ≤ 50 мкг ЭЭ. В результате данного исследования установлено, что только прием ОК или только занятия физическими упражнениями связаны с угнетением нормального увеличения МПКТ шейки бедренной кости у женщин в данном возрастном периоде, однако их комбинация имеет менее выраженное отрицательное влияние на состояние костной ткани. Через 24 мес наблюдения у пациенток, не использующих ОК и не занимающихся физическими упражнениями, отмечено наиболее выраженное увеличение МПКТ ($2,07 \pm 2,09\%$) и низкий индекс переломов ($8,03 \pm 2,03\%$). У участниц, занимающихся физическими упражнениями и не принимающих ОК, выявлено наиболее выраженное снижение всех изучаемых

показателей, тогда как их значения у пациенток, которые использовали ОК, независимо от занятий физическими упражнениями, были средними.

В другом проспективном исследовании (Weaver S.M. et al., 2001), в котором приняли участие 179 женщин в возрасте 18-31 года, также оценивали эффект сочетанного приема ОК и умеренных физических нагрузок на состояние костной ткани. Как и в предыдущем исследовании участницы были распределены на следующие группы: не занимающиеся физическими упражнениями и не принимающие ОК; не занимающиеся физическими упражнениями, но принимающие ≤ 50 мкг ЭЭ; занимающиеся физическими упражнениями (занятия со скакалкой в течение 60 мин/нед) и принимающие ОК; занимающиеся физическими упражнениями и принимающие ОК (≤ 50 мкг ЭЭ). В результате данного исследования выявлено, что положительная динамика показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника у женщин, занимающихся физическими упражнениями, была более выраженной через 6 и 24 мес наблюдения по сравнению с пациентками, не занимающимися физическими упражнениями. У участниц, использующих ОК, биохимические показатели ремоделирования костной ткани были ниже в начале исследования и по истечении срока наблюдения снижались более выражено по сравнению с таковыми у лиц, не принимающих ОК. МПКТ поясничного отдела позвоночника снижалась у пациенток, занимающихся упражнениями и получающих ОК, через 6 мес и оставалась достоверно более низкой через 2 года наблюдения по сравнению с теми, кто не занимался физическими упражнениями и принимал ОК.

При сравнении влияния двух различных гестагенсодержащих ГК (ДМПА и норплант) на состояние костной ткани у женщин в возрасте 20-45 лет в рандомизированном 6-месячном исследовании (Naessen T. et al., 1995) обнаружено, что МПКТ проксимального отдела предплечья увеличивалась на 2,94% ($p = 0,006$) по сравнению с исходными данными у пациенток, использующих норплант. В то же время у лиц, получающих ДМПА, эти значения достоверно не изменялись ($-0,41\%$, $p > 0,05$). Через 6 мес наблюдения различия показателей МПКТ проксимального и дистального отделов предплечья в группах были достоверными и составили 3,4% (95% ДИ: 1,3-5,5; $p = 0,03$) и 4,1% (95% ДИ: 1,3-9,6; $p = 0,08$) соответственно. Изменения МПКТ коррелировали с динамикой биохимических маркеров костного ремоделирования. Так, в группе, использующей норплант, установлено повышение активности и уровня маркеров формирования костной ткани — щелочной фосфатазы и остеокальцина: 1,88-2,26 мккат/л ($p = 0,004$) и 1,22-3,05 мкг/л ($p = 0,007$) соответственно. Авторами сделан вывод о том, что прием левоноргестрела в виде



подкожного имплантата норпланта положительно влияет на состояние костной ткани, а применение ДМПА не оказывает какого-либо воздействия.

В мультицентровом одномоментном исследовании (Petitti D.V. et al., 2000) с участием 2474 женщин в возрасте 30–34 лет, среди которых 350 получали когда-либо ДМПА, 610 — левоноргестрел, а 695 составили контрольную группу, выявлено, что МПКТ лучевой кости была достоверно ниже в группе, использующей краткосрочно ДМПА или левоноргестрел, по сравнению с показателями контроля. Однако не установлено достоверных различий показателей МПКТ в группах между пациентками, принимавшими ГК в прошлом (≥ 4 лет) и никогда не использовавшими их.

В одномоментном исследовании P. Wanichsetakul et al. (2002), проведенном с участием 155 молодых здоровых женщин в возрасте 30–34 лет, доказано, что на фоне отсутствия достоверных различий показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника в группе, принимающей ОК, по сравнению с контролем наблюдается достоверное ухудшение показателей в группе, получающей ДМПА (минимальная длительность приема 24 мес) — $1,031 \pm 0,090$ по сравнению с $1,096 \pm 0,116$ г/см² ($p = 0,007$). Однако во всех других измеряемых участках (шейка бедренной кости, треугольник Варда, трохантер, лучевая и локтевая кость) показатели в группе, использующей ДМПА, не отличались от таковых в контрольной.

В 24-месячном проспективном исследовании (Berenson A.V. et al., 2001, 2004) с участием 191 женщины в возрасте 18–33 лет проведена сравнительная оценка влияния различных видов гормональной контрацепции (35 мкг ЭЭ + 1 мг норэтиндрона; 30 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела; ДМПА) по сравнению с пациентками, не получавшими ГК. Через 12 мес наблюдения отмечено увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника в группе лиц, принимающих ОК, и ее уменьшение у женщин, получающих ДМПА: норэтиндрон — $+2,33 \pm 0,91$ г/см² (95% ДИ: 0,53–4,12), дезогестрел — $+0,33 \pm 0,82$ г/см² (95% ДИ: от -1,30 до 1,96), ДМПА — $-2,74 \pm 0,86$ г/см² (95% ДИ: от -4,44 до -1,05), контроль — $-0,37 \pm 0,82$ г/см² (95% ДИ: от -1,98 до 1,25). За 24 мес наблюдения не выявлено достоверных различий показателей МПКТ у пациенток, принимавших ОК, и участниц контрольной группы. В то же время установлено достоверное снижение значения МПКТ на 5,7% в группе, использовавшей ДМПА, по сравнению с контролем, с потерей 3,2% в период между 12 и 24 мес. У женщин, принимающих дезогестрел, отмечено снижение МПКТ на 2,6% за 24 мес. Изменения МПКТ в группе, получавшей норэтиндрон, были недостоверными по сравнению с контролем, а у женщин, использующих ДМПА, за 24 мес наблюдения — достоверно более выражены по сравнению с остальными группами.

Таким образом, результаты большинства существующих исследований подтверждают положительное воздействие ГК на показатели МПКТ и биохимические маркеры костного ремоделирования. Отрицательное влияние ГК на состояние костной ткани или же отсутствие какого-либо эффекта может быть связано с видом или способом введения контрацептива, что требует проведения дальнейших исследований.

Влияние ГК на состояние костной ткани у женщин в перименопаузальном периоде

При анализе влияния ОК на показатели костной ткани у женщин в перименопаузальном периоде положительный эффект их приема доказан как в рандомизированных (Volpe A. et al., 1997), так и в проспективных (Shargil A.A. 1985; Gambacciani M. et al., 1994, 2000) и одномоментных (Enzelsberger H. et al., 1988; Tuppurainen M. et al., 1994; Masaryk P. et al., 1998) исследованиях. Однако существуют данные, которые ставят под сомнение положительное воздействие ОК на показатели МПКТ (Volpe A. et al., 1993; Fortney J.A. et al., 1994; Beksinska M.E. et al., 2005). Исследований, результаты которых свидетельствуют об отрицательном влиянии ОК на состояние костной ткани у женщин в перименопаузе, в доступных литературных источниках нами не выявлено.

Единственное обнаруженное 36-месячное рандомизированное сравнительное исследование, касающееся влияния ОК на состояние костной ткани, было проведено с участием 17 женщин в перименопаузальном периоде в возрасте 46–53 лет (Volpe A. et al., 1997). В результате было выявлено недостоверное повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника в группе, принимающей ОК, тогда как в контрольной установлено достоверное их снижение.

Положительный эффект ОК продемонстрирован в одномоментном мультицентровом исследовании, в которое вошли 2038 женщин (98 в пери- и 1940 в постменопаузальном периоде), участвовавших в исследовании EVOS (Masaryk P. et al., 1998). У пациенток, принимавших ОК (18,3%), отмечено повышение (на $0,029$ г/см²) показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника по сравнению с таковыми у лиц, никогда не использовавших ГК.

В другом одномоментном исследовании (Tuppurainen M. et al., 1994) обследовали 3222 женщины в перименопаузальном периоде. Из них 29% — когда-либо в прошлом использовали ОК (содержащие 50 мкг и меньше ЭЭ), 7,4% — принимали их в течение более 6 лет. Средний возраст участниц составил 53,4 года. В ходе исследования установлены слабо выраженные, однако статистически достоверные различия показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника у пациенток, принимавших ОК, по сравнению с женщинами, никогда их не использовавшими ($1,13 \pm 0,16$ г/см² и $1,12 \pm 0,16$ г/см² соответственно; $p = 0,014$).



В одномоментном исследовании Н. Enzelsberger et al. (1988) также показано, что прием ОК в течение более 10 лет ассоциирован с увеличением МПКТ.

Изучению влияния приема ОК на состояние костной ткани посвящено также одномоментное исследование в параллельных группах (Ulrich C.M. et al., 1996), проведенное с участием 25 пожилых женщин (средний возраст — 72 года) и 25 их дочерей, находившихся в перименопаузальном периоде (средний возраст — 41 год). В данном исследовании не установлено достоверных отличий показателей МПКТ аксиального и периферического скелета у пациенток в зависимости от факта приема ГК. Значения МПКТ у пожилых женщин положительно коррелировали с уровнем приема кальция после 60 лет, массой тела, применением заместительной гормональной терапии на момент исследования и фактом использования ОК в прошлом, а МПКТ аксиального скелета — с показателями массы тела и приемом ОК в анамнезе.

Однако имеются данные, свидетельствующие о слабом, недостоверном влиянии ОК на состояние костной ткани у женщин в перименопаузальном периоде. Так, в исследование, проведенное J.A. Fortney et al. (1994), вошли 352 пациентки в перименопаузальном периоде в возрасте 40–54 лет, которые были разделены на две группы: принимавшие когда-либо ОК и никогда не принимавшие их. Было установлено статистически недостоверное повышение показателей МПКТ позвоночника у лиц, использующих ОК в течение более длительного времени и применяющих их в недавнем прошлом, по сравнению с женщинами, никогда не получавшими ОК. Отсутствие положительного эффекта приема ОК подтверждают и данные других исследований (Beksinska M.E. et al., 2005).

Результаты большинства существующих проспективных исследований все же свидетельствуют о положительном влиянии приема ОК на состояние костной ткани у женщин в перименопаузе. В 36-месячном проспективном исследовании приняли участие 200 пациенток в перименопаузальном периоде в возрасте 41–49 лет (Shargil A.A., 1985), которые принимали трехфазный ОК, содержащий ЭЭ и левоноргестрел. В результате достоверных изменений показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника не выявлено. При этом в контрольной группе отмечено их снижение на 6%. Кроме того, в двухлетнем проспективном исследовании с участием 37 женщин в перименопаузальном периоде в возрасте 45–48 лет (Volpe A. et al., 1993), принимающих 20 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела, установлено статистически недостоверное повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника на 8%.

Значительный интерес представляет собой серия 24-месячных проспективных кальций-контролируемых исследований, проведенных

М. Gambacciani. Так, при обследовании 32 женщин в перименопаузальном периоде с олигоменореей, получающих 30 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена или 500 мг ионизированного кальция (Gambacciani M. et al., 1994), выявлено достоверное повышение показателей МПКТ лучевой кости у пациенток, принимающих ОК, по сравнению с группой, использующей препарат кальция. У женщин с олигоменореей, несмотря на дополнительный прием кальция (500 мг/сут), на фоне достоверного ($p < 0,001$) повышения уровня биохимических маркеров костного ремоделирования отмечено достоверное уменьшение МПКТ (–3,4% за 24 мес; $p < 0,001$). Вместе с тем у лиц, принимающих низкодозированные ОК, выявлено достоверное снижение биохимических показателей костного метаболизма и незначительно выраженное, однако достоверное увеличение МПКТ (+1,71%, $p < 0,01$).

В другом 24-месячном проспективном кальций-контролируемом исследовании (Gambacciani M. et al., 1994) приняли участие 90 женщин в перименопаузальном периоде (27 — с нормальным МЦ, 54 — с олигоменореей), которые принимали ОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 0,15 мг дезогестрела, или препараты кальция. В результате также было выявлено повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника у пациенток, использующих ОК, и их снижение в группе, получающей кальций. У лиц с олигоменореей, принимающих препараты кальция, установлено снижение уровня гидроксипролина в моче и остеокальцина в сыворотке крови параллельно с достоверным уменьшением МПКТ позвоночника ($p < 0,0001$). В то же время у пациенток, получавших ОК, при отсутствии достоверной динамики уровня остеокальцина отмечено снижение показателей суточной экскреции гидроксипролина на фоне достоверного ($p < 0,001$) увеличения МПКТ поясничного отдела позвоночника.

Еще одно проспективное кальций-контролируемое исследование, продолжавшееся в течение двух лет, было посвящено изучению эффективности дезогестрелсодержащего ОК (Gambacciani M. et al., 2000) у 55 здоровых женщин в перименопаузальном периоде (18 с нормальным МЦ, 37 с олигоменореей), получавших 20 мкг ЭЭ и 0,15 мг дезогестрела. В результате было выявлено, что у пациенток, принимающих ОК, отмечено достоверное повышение показателей МПКТ шейки бедренной кости по сравнению с исходными данными и их снижение в шейке бедренной кости, треугольнике Варда и трохантере у женщин, принимающих препараты кальция. У пациенток с сохраненным МЦ не отмечено изменений его длительности, уровня гипоталамо-гипофизарных гормонов, показателей биохимических маркеров костного ремоделирования и МПКТ бедренной кости. Установлено, что у женщин с олигоменореей, использующих только препараты кальция, отмечается увеличение длительности МЦ



со снижением уровня эстрадиола и повышением концентрации фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови ($p < 0,05$), а также достоверное увеличение суточной экскреции гидроксипролина и повышение содержания остеокальцина в сыворотке крови на фоне достоверного снижения показателей МПКТ бедренной кости ($p < 0,05$). У пациенток, принимающих ОК, уровни остеокальцина в крови и суточной экскреции гидроксипролина достоверно снижались ($p < 0,05$) на фоне достоверного увеличения ($p < 0,05$) МПКТ бедренной кости. Таким образом, авторами сделан вывод о том, что прием ОК в перименопаузальном периоде может способствовать предотвращению ускорения костного метаболизма и увеличивать МПКТ бедренной кости, оказывая влияние на регуляцию оварио-менструальной функции женщины.

Существует мнение, что назначение ДМПА в перименопаузальном периоде связано с низкими показателями МПКТ у женщин в постменопаузе, поскольку даже при отмене препарата до наступления менопаузы МПКТ не может самостоятельно восстановиться в этом возрастном периоде, для которого характерна хотя и медленная, но все же прогрессирующая потеря костной массы.

Результаты одномоментных и проспективных исследований, проведенных с участием женщин в перименопаузальном периоде, показали, что использование ДМПА связано с уменьшением МПКТ, которое, однако, нивелируется после прекращения приема препарата.

При обследовании 346 женщин в постменопаузальном периоде (Orr-Walker B.J. et al., 1998), часть из которых в перименопаузе получала ДМПА (средний возраст начала приема — 41 год, средняя длительность приема — 3 года), не обнаружено достоверных отличий МПКТ во всех измеряемых с помощью ДРА регионах у пациенток, использующих ДМПА, по сравнению с контролем. Не выявлено связи между МПКТ и длительностью применения ДМПА, возрастом прекращения или временем, прошедшим с момента прекращения использования ДМПА, и наступлением менопаузы.

Таким образом, большинство исследователей придерживается мнения о том, что прием ГК в перименопаузе, особенно у женщин с олигоменореей, снижает скорость потери костной ткани и оказывает положительное влияние на показатели МПКТ. Однако при назначении этой группы препаратов в перименопаузе следует учитывать их воздействие на липидный и углеводный обмен, систему коагуляции и фибринолиза, что требует индивидуализированного подхода при их назначении.

Влияние ГК на состояние костной ткани у женщин с нарушениями оварио-менструального цикла и пищевого поведения

Согласно существующим в настоящее время классификациям, длительность нормального МЦ

составляет 25-34 дня. При его продолжительности более 35 дней регистрируется олигоменорея, а при отсутствии менструации в течение 3 мес и более (после предшествующего регулярного МЦ) — вторичная аменорея.

В настоящее время существует достаточно исследований, посвященных изучению влияния ГК на состояние костной ткани у женщин с олиго- и аменореей различного генеза. Результаты большинства из них, в т.ч. рандомизированных (Hergenroeder A.C. et al., 1997; Castelo-Branco C. et al., 2001) и проспективных (De Cree C. et al., 1988; Gulekli B. et al., 1994; Haenggi W. et al., 1994; Cumming D.C., 1996; Rickenlund A. et al., 2004), свидетельствуют о положительном влиянии ГК на показатели МПКТ, а также на биохимические маркеры костного ремоделирования (Grinspoon S.K. et al., 2003). Однако при анализе литературных данных выявлены одно рандомизированное (Gibson J.H., 1999) и одно проспективное сравнительное исследование (Gremion G. et al., 2001), результаты которых указывают на отсутствие подобного эффекта. Исследований, демонстрирующих отрицательное влияние ГК на состояние костной ткани у больных аменореей, в доступных литературных источниках не выявлено.

Во всех исследованиях при сравнении МПКТ у женщин с олиго- или аменореей и здоровых пациенток обнаружено, что показатели МПКТ у пациенток с аменореей достоверно ниже (Gulekli B. et al., 1994; Haenggi W. et al., 1994; Cumming D.C., 1996; Rickenlund A. et al., 2004).

В 12-месячном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (Hergenroeder A.C. et al., 1997) с участием 24 женщин с аменореей гипоталамического происхождения в возрасте 14-28 лет изучали состояние костной ткани в зависимости от вида получаемого контрацептива. Пациентки принимали ОК, содержащий 35 мкг ЭЭ и 0,5-1 мг норэтиндрона либо 10 мг медроксипрогестерона, либо плацебо. Установлено, что показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника и всего скелета в группе, использующей ОК, были достоверно выше в сравнении с результатами в группах, принимающих медроксипрогестерон или плацебо, однако значения МПКТ шейки бедренной кости достоверно не отличались во всех трех группах. Через 12 мес исследования у пациенток, получавших медроксипрогестерон, не выявлено достоверных изменений МПКТ во всех измеряемых сегментах скелета.

Другое 12-месячное РКИ (Castelo-Branco C. et al., 2001) проводили с участием 64 женщин с олигоменореей гипоталамического происхождения в возрасте 19-35 лет, разделенных на три группы в зависимости от вида лечения: 30 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела, 20 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела и контроль. В результате было установлено увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника в обеих группах, принимающих ОК (в первой — на



2,4%; во второй – на 2,5%), и снижение показателей в контрольной группе (1,2%; $p < 0,05$). Уровень кальция, фосфатов и остеокальцина в сыворотке крови достоверно снижался в группах, получавших ОК, тогда как в контрольной динамики показателей через 12 мес наблюдения не выявлено.

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом 3-месячном исследовании, проведенном с участием 45 женщин с гипоталамической аменореей в возрасте 18–40 лет (Grinspoon S.K. et al., 2003), обследуемые были разделены на следующие группы: пациентки, принимающие трехфазный ОК, содержащий 35 мкг ЭЭ и норгестимата, и получающие плацебо. У женщин, использующих ОК, по сравнению с плацебо установлено достоверно более выраженное снижение уровня N-телопептида ($M \pm SD$: $-13,4 \pm 13,4$ и $1,2 \pm 23,8$ нмоль эквивалента костного коллагена/ммоль креатинина; $p = 0,001$), дезоксипиридинолина ($-1,2 \pm 2,9$ и $-0,5 \pm 1,5$ нмоль/ммоль креатинина; $p = 0,02$), костноспецифической щелочной фосфатазы ($-5,1 \pm 3,5$ и $-0,4 \pm 3,1$ нг/мл; $p < 0,001$), остеокальцина ($-5,9 \pm 3,6$ и $-2,9 \pm 3,7$ нг/мл; $p = 0,016$) и пропептида проколлагена I типа ($-35,2 \pm 44,6$ и $-0,2 \pm 30,0$ нг/мл; $p = 0,025$).

Также было проведено 18-месячное РКИ с участием 34 женщин-атлетов с олиго- и аменореей (Gibson J.H., 1999), принимающих эстрогены (1 мг эстриола + 2 мг эстрадиола с 1-го по 12-й день МЦ, 1 мг эстриола + 2 мг эстрадиола + 1 мг норэтистерона ацетата с 13-го по 22-й день, 0,5 мг эстриола + 1 мг эстрадиола с 23-го по 28-й день) + 1000 мг либо 1000 мг кальция карбоната. Контрольную группу составили пациентки, не получавшие какого-либо лечения. В результате было установлено статистически недостоверное повышение показателей МПКТ по сравнению с исходными в группе, принимающей эстрогены.

В 12-месячном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (Hergenroeder A.C. et al., 1997) с участием 24 женщин с аменореей гипоталамического происхождения в возрасте 14–28 лет проводили сравнительную оценку влияния приема 10 мг медроксипрогестерона ацетата и других ОК на состояние костной ткани. Так, было выявлено, что показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника и всего скелета в группе, принимающей ОК, были достоверно выше по сравнению с результатами в группе медроксипрогестерона ацетата и плацебо, а показатели МПКТ шейки бедренной кости достоверно не отличались во всех группах. Вместе с тем за время наблюдения не установлено достоверных изменений во всех измеряемых участках скелета в группе, получавшей медроксипрогестерон.

В таблице 5 представлены результаты существующих проспективных исследований, в которых изучали влияние ОК на состояние костной ткани у женщин с олиго-/аменореей.

Нервная анорексия (НА) – это нарушение пищевого поведения, которое обычно манифестирует в подростковом и юношеском возрасте, характеризуется увлечением различными диетами, что приводит к потере массы тела, и часто сопровождается чрезмерными физическими упражнениями, усиленным желанием уменьшить вес и боязнью ожирения. У части пациентов периоды голодания перемежаются с периодами нормального питания. Риск развития этого заболевания среди молодых женщин составляет от 0,3 до 1%, при этом отмечается более высокая частота доклинической НА.

В настоящее время существуют противоречивые сведения о воздействии ГК на состояние костной ткани у женщин с НА. Результаты большинства исследований, в т.ч. рандомизированных (Klibanski A. et al., 1995; Gordon C.M. et al., 2002; Munoz M.T. et al., 2002; Golden N.H. et al., 2002; Grinspoon S. et al., 2002), свидетельствуют об отсутствии какого-либо влияния ГК на состояние костной ткани у данной категории пациенток, и только некоторые из них подтверждают их положительный эффект (Seeman E. et al., 1992; Karlsson M.K. et al., 2000).

Так, в одномоментном исследовании (Seeman E. et al., 1992) с участием 117 пациенток с первичной и вторичной аменореей, а также здоровых женщин (контроль), разделенных на группы в зависимости от приема ОК, установлено, что исходные значения МПКТ были достоверно выше у здоровых участниц по сравнению с соответствующими показателями у больных НА. МПКТ поясничного отдела позвоночника у лиц, принимающих ОК в течение $31,8 \pm 8,3$ мес, была достоверно выше по сравнению с женщинами, не использующими их ($1,14 \pm 0,05$ и $1,02 \pm 0,02$ г/см² соответственно; $p < 0,02$), но ниже, чем в группе контроля ($1,14 \pm 0,05$ и $1,27 \pm 1,02$ г/см², $p < 0,01$). В то же время достоверной динамики показателей МПКТ шейки бедренной кости под влиянием приема ОК не выявлено.

В другом одномоментном исследовании (Karlsson M.K. et al., 2000) приняли участие 366 женщин, среди которых были больные НА, принимающие и не принимающие ОК, а также пациентки с диагнозом НА в прошлом и здоровые женщины (контроль). В ходе исследования также выявлено, что показатели МПКТ у здоровых участниц были достоверно выше по сравнению с таковыми у больных НА. Снижение показателей МПКТ позвоночника и бедренной кости у пациенток с НА, не принимающих ОК, составило соответственно $-1,0 \pm 0,1$ г/см² ($p < 0,001$) и $-0,3 \pm 0,1$ г/см² ($p < 0,05$). Уменьшение МПКТ у женщин с НА, принимающих ОК, было менее выражено в поясничном отделе позвоночника $-0,6 \pm 0,1$ SD ($p < 0,001$), но не в шейке бедренной кости ($-0,4 \pm 0,2$ г/см²; $p < 0,05$). У пациенток с НА, не принимающих ОК, МПКТ позвоночника и шейки



Таблица 5. Проспективные исследования по изучению влияния ГК на показатели костной ткани у женщин с олиго- и аменореей

Авторы	Дизайн исследования	Результаты
C. De Cree et al., 1988	8-месячное проспективное исследование 11 женщин-спортсменок с нарушением МЦ в возрасте 18-29 лет - две группы: 50 мкг ЭЭ + 2 мг ципротерона ацетата (n = 7), контроль (n = 4) - МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника), ОФА (лучевая кость)	Выявлено повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника ($M \pm SD$) на $9,5 \pm 2,45\%$ в группе, принимавшей ОК, тогда как показатели кортикальной компьютерной томографии лучевой кости достоверно не изменились
B. Gulekli et al., 1994	36-месячное проспективное исследование 85 женщин с аменореей в прошлом (n = 33) или в настоящее время (n = 52) в возрасте 17-40 лет - средняя длительность аменореи 46,5 мес (8 мес – 21 год) - женщины, получавшие синтетические эстрогены (10-50 мкг ЭЭ) (n = 40); натуральные эстрогены (премарин или эстрадиола валерат) (n = 10); 50 мг трансдермального эстрадиола (n = 8); бромкриптин (n = 9); диетотерапию, направленную на прибавку массы тела (n = 6); контроль (n = 12) - МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника)	Обнаружено увеличение МПКТ у всех пациенток, получавших лечение, однако в группе, применявшей диетотерапию, оно было наиболее выражено на фоне клинически недостоверного снижения показателей в контрольной группе. Исходные значения МПКТ ($M \pm SD$) у женщин с аменореей были низкими и составляли $0,85 \pm 0,10$ г/см ² , однако после $19,6 \pm 7,5$ мес лечения они достоверно повысились до $0,89 \pm 0,10$ г/см ² (p < 0,0005), что соответствовало увеличению костной массы на 2,1% в год (95% ДИ: 1,5-2,8)
W. Haenggi et al., 1994	24-месячное проспективное исследование 21 женщина с аменореей гипоталамического или яичникового происхождения, 123 здоровые женщины (контроль) в возрасте 18-45 лет - две группы: 30 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела (n = 15), контроль (n = 123) - МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренной кости)	Исходные показатели МПКТ были ниже у женщин с аменореей по сравнению со здоровыми пациентками и составляли 85% (p < 0,0001) от показателя контроля в позвоночнике, 92% (p < 0,02) – в шейке бедренной кости, 90% (p < 0,03) – в треугольнике Варда, 92% (p < 0,0001) – в диафизе большеберцовой кости и 92% (p < 0,03) – в ее эпифизе. У лиц, принимающих ОК, установлено достоверное увеличение МПКТ (от 0,2 до 2,9%) в поясничном отделе позвоночника (p < 0,0012), треугольнике Варда (p < 0,033)
D.C. Cumming, 1996	24-месячное проспективное исследование 13 женщин, занимающихся бегом, с аменореей в возрасте 23-34 лет - три группы: 0,0625 мг конъюгированных эстрогенов (n = 6), 50 мкг трансдермального эстрадиола (n = 2), контроль (n = 5) - МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника, шейка бедренной кости, треугольник Варда)	Установлено достоверное увеличение МПКТ ($M \pm SEM$) позвоночника ($8,0 \pm 1,2\%$) и шейки бедренной кости ($4,1 \pm 0,3\%$) в группе, получающей эстрогены. Статистически недостоверное (менее 2,5%) уменьшение МПКТ позвоночника и бедренной кости наблюдалось в контрольной группе
A. Rickenlund et al., 2004	10-месячное проспективное исследование 38 участниц: 26 атлетов (13 с нормальным МЦ, 13 с олигоаменореей); 12 женщин в возрасте 16-35 лет, не занимающихся спортом, с нормальным МЦ - каждая группа получала 30 мкг ЭЭ + 150 мкг левоноргестрела - МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника, весь скелет)	В результате исследования отмечено увеличение МПКТ всего скелета у больных олиго-/аменореей с $1,14 \pm 0,08$ до $1,16 \pm 0,07$ г/см ² ; p < 0,05 (в наибольшей степени выражено у пациенток с исходно низкими показателями); увеличение МПКТ ($M \pm SD$) бедренной кости у женщин с нормальным МЦ с $1,31 \pm 0,07$ до $1,33 \pm 0,07$ г/см ² ; p < 0,05 (возможно, связанное с физической нагрузкой) и недостоверное повышение показателей МПКТ в позвоночнике в обеих группах. Достоверных изменений в контроле не выявлено
G. Gremion et al., 2001	12-месячное проспективное исследование 30 женщин, занимающихся бегом на длинные дистанции, в возрасте 19-37 лет - три группы: женщины, принимающие ОК; 10 пациенток, не получающих ОК, с нормальным МЦ; 11 – не использующих ОК, с олиго- или аменореей, длящейся более 12 мес - МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренной кости, середина бедренной кости), БХМ (остеокальцин)	У больных олиго-/аменореей установлено достоверное снижение показателей МПКТ по сравнению с женщинами с нормальным МЦ и пациентками, получающими ОК ($-0,49 \pm 0,012$; $-0,001 \pm 0,013$ и $0,014 \pm 0,012$ г/см ² соответственно; p < 0,005). При этом динамики показателей МПКТ во всех изучаемых сегментах в группе, принимающей ОК, не установлено. Отмечены более низкие показатели уровня остеокальцина у женщин, которые использовали ОК, по сравнению с двумя другими группами



бедренной кости составила $-1,6 \pm 0,1$ и $-1,1 \pm 0,1$ SD ($p < 0,001$). Менее выраженное снижение отмечено в группе, получавшей эстрогены: $-1,2 \pm 0,2$ и $-0,6 \pm 0,2$ SD ($p < 0,001$). Наименьшее снижение показателей установлено у женщин с диагнозом НА в анамнезе: $-0,6 \pm 0,1$ ($p < 0,01$) и $-0,5 \pm 0,2$ SD ($p < 0,05$).

Результаты существующих на сегодняшний день рандомизированных исследований, в которых изучали влияние ГК на состояние костной ткани у пациенток с НА, свидетельствуют об отсутствии какого-либо эффекта. В 18-месячном проспективном РКИ А. Klibanski et al. (1995) приняли участие 48 женщин в возрасте 16-42 лет с НА, разделенных на три группы: получавшие 0,625 мг премарина и 5 мг провера, 35 мкг ЭЭ и контроль. В результате не было обнаружено достоверных изменений МПКТ в группе, принимавшей эстрогены, по сравнению с показателями группы контроля. В то же время было выявлено повышение показателей МПКТ на 4,0% у пациенток с исходно низкой массой тела (менее 70% от оптимальной), получавших эстрогены, тогда как у женщин из контрольной группы с исходно низкой массой тела (менее 70%), напротив, установлено уменьшения МПКТ на 20,1%. У участниц контрольной группы с самостоятельным восстановлением менструальной функции и исходными показателями массы тела более 70% от оптимальной отмечено увеличение МПКТ на 19,3%.

Другое 12-месячное рандомизированное проспективное сравнительное исследование (Gordon C.M. et al., 2002) было проведено с участием 51 женщины в возрасте 14-28 лет с НА. Все пациентки принимали ОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 0,1 мг левоноргестрела или 50 мг дегидроэпиандростерона. В ходе исследования установлено достоверное увеличение МПКТ всего скелета (+1,7%), недостоверное увеличение МПКТ позвоночника и снижение экскреции N-телопептида ($p < 0,05$) с мочой у участниц обеих групп, а также транзитное достоверное повышение уровня костноспецифической щелочной фосфатазы и остеокальцина (маркеров формирования костной ткани) на 6-м и 9-м месяце исследования у пациенток первой группы.

Влияние ГК изучали еще в одном 9-месячном рандомизированном проспективном исследовании (Grinspoon S. et al., 2002) с участием 60 женщин с НА. Пациентки были разделены на четыре группы: принимающие ОК, содержащий 35 мкг ЭЭ и 0,4 мг норэтиндрона; 30 мкг/кг рекомбинантного человеческого инсулиноподобного фактора роста I (РЧИПФР-I); 30 мкг/кг РЧИПФР-I, 35 мкг ЭЭ и 0,4 мг норэтиндрона, а также контроль (плацебо РЧИПФР-I, без ОК). Достоверного влияния ОК на показатели МПКТ во всех исследуемых с помощью ДРА участках скелета авторами не выявлено.

В 36-месячном проспективном исследовании с участием 50 женщин с НА в возрасте 13-21 года

(Golden N.H. et al., 2002), получавших трехфазный ОК (35 мкг ЭЭ и норгестимат), монофазные ОК (35 мкг ЭЭ и 0,25 мг норгестимата, 30 мкг ЭЭ и 0,3 мг норгестрела, 30 мкг ЭЭ и 1,5 мг норэтиндрона, 30 мкг ЭЭ и 0,15 мг левоноргестрела, 20 мкг ЭЭ и 1 мг левоноргестрела) или не принимавших ОК (контроль), выявлено, что исходные показатели МПКТ у пациенток с НА были ниже по сравнению с референтной базой молодых женщин. При анализе динамики показателей МПКТ после приема ОК не отмечено достоверных изменений МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости по сравнению с исходными данными в какой-либо из групп, получающих ОК, или в контрольной группе.

Результаты еще одного 12-месячного проспективного исследования, в которое вошли женщины, принимающие ОК, содержащий 50 мкг ЭЭ и 0,5 мг норгестрела (Munoz M.T. et al., 2002), не подтвердили достоверных изменений показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника по сравнению с исходными данными.

Гормональная контрацепция и риск остеопоротических переломов

Немногочисленные литературные данные, касающиеся риска переломов у пациенток, использующих препараты гормональной контрацепции, также противоречивы. В проспективном исследовании С. Cooper et al. (1993) впервые изучена связь между приемом ОК и риском развития переломов среди 46 000 женщин, принимавших участие в Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study в течение 482 083 человеко-лет наблюдения. В данном исследовании показано, что риск переломов был ниже у многорожавших, некурящих пациенток, а также у лиц с низкими социально-экономическими условиями жизни. С учетом данных факторов установлено, что женщины, принимавшие когда-либо таблетированные ОК, имели достоверно более высокий риск переломов по сравнению с участницами исследования, не получавшими ОК (ОР = 1,20; 95% ДИ: 1,08-1,34). Однако при анализе частоты переломов предплечья достоверного влияния ОК не отмечено.

Подобные результаты получены в другом проспективном исследовании, проведенном М. Vessey et al. (1998), в котором изучали частоту переломов различной локализации у 17 032 женщин, принимавших участие в Oxford-Family Planning Association contraceptive study с 1968 по 1994 г. (310 000 человеко-лет). У 1308 участниц зарегистрирован по крайней мере один перелом за период наблюдения. Наиболее частыми были переломы лучевой, локтевой, тарзальной и метатарзальной костей и лодыжки. При анализе всех случаев переломов было установлено достоверное повышение ($p = 0,001$) их риска при увеличении длительности приема ОК. Наиболее высокий риск переломов (1,3; 95% ДИ: 1,1-1,5) отмечен у пациенток, принимающих ОК на момент обследования или



в недавнем прошлом. Кроме того, выявлено повышение риска переломов в целом на 20% у лиц, принимавших ОК когда-либо, по сравнению с женщинами, которые никогда не использовали их.

В исследование P. Vestergaard et al. (2006) вошли 64 548 пациенток, получивших переломы в 2000 г. Все они принимали ОК с 1996 по 2000 г. Кроме того, в исследовании участвовали еще 193 641 женщина без переломов в анамнезе. Предварительный анализ результатов показал, что использование ОК в низких дозах ассоциировано с незначительным повышением риска переломов. Однако при стандартизации групп по ряду факторов (прием каких-либо других медикаментов, количество беременностей, предшествующие переломы, другие заболевания и ряд социальных факторов) не обнаружено возрастания риска переломов ни в одной из групп независимо от дозы приема ОК.

В популяционном исследовании случай-контроль, проведенном K. Michaelsson et al. (1999), изучали частоту переломов бедренной кости у шведских женщин в постменопаузальном периоде в возрасте 50-81 года, используя почтовый и телефонный опросы. Среди исследуемых 130 (11,6%) участниц в основной группе и 562 (19%) в контрольной когда-либо принимали ОК, что было связано со снижением частоты переломов бедренной кости на 25% (ОР = 0,75; 95% ДИ: 0,59-0,96). У пациенток, получающих ОК в высоких дозах (эквивалент ≥ 50 мкг ЭЭ в таблетке), риск развития переломов бедренной кости был на 44% ниже по сравнению с женщинами, которые никогда их не использовали (0,56; 95% ДИ: 0,42-0,75). В данном исследовании не выявлено различий в частоте переломов в зависимости от длительности применения ОК и времени, прошедшего с момента окончания их приема. Вместе с тем при сравнении показателей с данными пациенток, никогда не использовавших ОК, установлено, что риск развития переломов зависел от возраста: ОР = 0,69 (0,51-0,94) для лиц, принимающих ОК после 40 лет; 0,82 (0,57-1,16) для женщин, получавших ОК в 30-39 лет и 1,26 (0,76-2,09) для лиц моложе 30 лет.

ВОЗ 20-21 июня 2005 г. в Женеве провела согласительное совещание, в ходе которого была выполнена оценка существующих данных о связи между приемом препаратов гормональной контрацепции и состоянием костной ткани. В результате этого появились рекомендации ВОЗ касательно безопасности применения различных групп ГК в отношении костной ткани (www.who.int/reproductive-health). Основные положения данного документа изложены ниже.

Комбинированные методы контрацепции

- Прием КОК оказывает незначительное, клинически недостоверное влияние на костную ткань.

- При приеме ОК у девушек подросткового возраста могут наблюдаться более низкие показатели МПКТ, чем у их сверстниц, не использующих ОК. В то же время у женщин в перименопаузальном периоде показатели МПКТ несколько выше по сравнению с женщинами, не принимающими ОК.
- Имеется ограниченное количество исследований, в которых изучали частоту переломов у женщин, использующих ОК, и их результаты противоречивы. Данных о влиянии других форм комбинированной контрацепции (инъекционной, кожной, внутривлагалищной и др.) недостаточно или их не существует вообще.

Гестагенные контрацептивы

- Имплантаты, содержащие левоноргестрел, не оказывают отрицательного влияния на показатели МПКТ.
- Другие низкодозированные гестагенные контрацептивы (таблетки, другие имплантаты и внутриматочные системы, содержащие левоноргестрел) не обладают отрицательным воздействием на МПКТ, хотя данные относительно их безопасности в отношении костной ткани ограничены.
- Использование ДМПА у женщин приводит к гипостроению. Результаты некоторых исследований подтверждают отрицательное влияние ДМПА на показатели МПКТ. Применение ДМПА у лиц, не достигших пика костной массы, задерживает его формирование по сравнению с пациентками, не получающими данное лекарственное средство.
- В одномоментных исследованиях выявлено снижение МПКТ приблизительно на 0,5 SD в шейке бедренной кости и позвоночнике у женщин, длительно получающих ДМПА, по сравнению с пациентками, не использующими данный ГК. Результаты лонгитудинальных исследований у молодых женщин с задержкой менархе (> 18 лет) и подростков с менархе в возрасте < 18 лет демонстрируют потерю костной ткани на 5-7% (приблизительно 0,5 SD) в шейке бедренной кости и позвоночнике после 2-летнего постоянного применения ДМПА.
- Показатели МПКТ при прекращении использования ДМПА восстанавливаются, несмотря на возраст, за исключением женщин в перименопаузальном периоде. За период от 2 до 3 лет у молодых пациенток показатели МПКТ после прекращения применения ДМПА сравнимы с показателями у лиц, не получавших его, однако не ясно, достигают ли подростки, которые используют ДМПА, своего потенциального пика костной массы. У женщин, получающих ДМПА в перименопаузальном периоде, показатели МПКТ могут не успеть восстановиться перед вступлением в постменопаузу.



- Данных относительно влияния применения ДМПА в репродуктивном периоде на частоту переломов недостаточно, однако такой эффект маловероятен в связи с обратимостью действия ДМПА на костную ткань.
- Вследствие того, что сведения о влиянии других инъекционных гестагенных контрацептивов (НЭТ-ЭН) отсутствуют, данные, касающиеся ДМПА, могут быть применимы к НЭТ-ЭН.
- ДМПА является высокоэффективным и широкодоступным способом предупреждения беременности, что следует учитывать при выборе метода контрацепции.

В связи с вышеизложенным ВОЗ были сформулированы следующие рекомендации.

1. Не существует ограничений к использованию ДМПА, включая длительное применение, у женщин в возрасте 18-45 лет, которые выбрали данный метод контрацепции. При назначении ДМПА подросткам с показателями возраста менархе более 18 лет и женщинам старше 45 лет следует учитывать существующий риск переломов. В настоящее время имеются данные о безопасности длительного использования ДМПА, в связи с чем необходимо пересмотреть показания к применению данного метода в указанных возрастных группах с учетом рисков и преимуществ при продолжении терапии в каждом индивидуальном случае.

2. Рекомендации относительно ДМПА в той же степени касаются использования НЭТ-ЭН.

3. Не существует ограничений к применению других только прогестагенных контрацептивов среди женщин, желающих их принимать.

4. Не существует ограничений к использованию комбинированных ГК, включая длительное их применение, среди женщин, которые выбрали данный метод.

В 2007 г. основные положения о возможном влиянии контрацептивов на структурно-функциональное состояние костной ткани были пересмотрены в соответствии с обновленными данными проведенных исследований. В рекомендациях ВОЗ было отмечено, что женщины в возрасте 18-45 лет могут использовать ДМПА и другие инъекционные прогестинсодержащие ГК без каких-либо ограничений. Подростки и женщины старше 45 лет, получающие ДМПА и другие инъекционные ГК, могут применять их, даже учитывая данные о возможном снижении показателей МПКТ. Ни для каких других прогестиновых ГК не существует ограничений к использованию, связанных с их влиянием на состояние костной ткани. Для комбинированных методов контрацепции (при использовании эстрогенов и гестагена) при выборе их женщиной также не имеется каких-либо ограничений в отношении костной ткани.

Литература

1. Afghani A., Abbott A.V., Wiswell R.A. et al. Bone mineral density in Hispanic women: role of aerobic capacity, fat-free mass, and adiposity // *Int. J. Sports Med.*-2004.-25.-P.384-390.

2. Allali F., El Mansouri L., Abourazzak F-Z. et al. The effect of past use of oral contraceptive on bone mineral density, bone biochemical markers and muscle strength in healthy pre and post menopausal women // *BMC Womens Health.*-2009.-9.-P.31-34.

3. Bedford J. L., Barr S.I. The relationship between 24-hr urinary cortisol and bone in healthy young women // *Int. J. Behav. Med.*-2010.-17 (3).-P.207-215.

4. Beksinska M.E., Smit J.A., Kleinschmidt I. et al. Bone mineral density in women aged 40-49 years using depot-medroxyprogesterone acetate, norethisterone enanthate or combined oral contraceptives for contraception // *Contraception.*-2005.-71.-P.170-175.

5. Berenson A.B., Breitkopf C.R., Grady J.J. et al. Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use // *Obstet. Gynecol.*-2004.-103.-P.899-8906.

6. Berenson A.B., Radecki C.M., Grady J.J. et al. A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density // *Obstet. Gynecol.*-2001.-98.-P.576-582.

7. Berenson A.B., Rahman M., Breitkopf C.R. Effects of Depot Medroxyprogesterone Acetate and 20 µg Oral Contraceptives on Bone Mineral Density // *Obstet Gynecol.*-2008.-112(4).-P.788-799.

8. Burr D.B., Yoshikawa T., Teegarden D. et al. Exercise and oral contraceptive use suppress the normal age-related increase in bone mass and strength of the femoral neck in women 18-31 years of age // *Bone.*-2000.-27.-P.855-863.

9. Caird L.E., Reid-Thomas V., Hannan W.J. et al. Oral progestogen-only contraception may protect against loss of bone mass in breast-feeding women // *Clin. Endocrinol (Oxf).*-1994.-41.-P.739-745.

10. Castelo-Branco C., Martinez de Osaba M.J., Pons R. et al. Effects on bone mass of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and cyproterone acetate or desogestrel: results of a 2-year follow-up // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.*-1998.-3.-P.79-84.

11. Castelo-Branco C., Vicente J.J., Pons F. et al. Bone mineral density in young, hypothalamic oligoamenotheic women treated with oral contraceptives // *J. Reprod. Med.*-2001.-46.-P.875-879.

12. Cobb K.L., Kelsey J.L., Sidney S. et al. Oral contraceptives and bone mineral density in white and black women in CARDIA // *Osteoporos. Int.*-2002.-13.-P.893-900.

13. Cooper C., Hannaford P., Croft P., Kay C.R. Oral contraceptive pill use and fractures in women: a prospective study // *Bone.*-1993.-14 (1).-P.41-45.

14. Cromer B.A., Bonny A.E., Stager M. et al. Bone Mineral Density in Adolescent Females Using Injectable or Oral Contraceptives: A 24 Month Prospective Study // *Fertil. Steril.*-2008.-90(6).-P.2060-2067.

15. Cromer B.A., Blair J.M., Mahan J.D. et al. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate, levonorgestrel, or oral contraceptives // *J. Pediatr.*-1996.-129.-P.671-676.

16. Cromer B.A., Stager M., Bonny A. et al. Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls // *J. Adolesc. Health.*-2004.-35.-P.434-441.

17. Cumming D.C. Exercise associated amenorrhea, low bone density, and estrogen replacement therapy // *Arch. Intern. Med.*-1996.-156.-P.2193-2195.

18. De Cre C., Lewin R., Ostyn M. Suitability of cyproterone acetate in the treatment of osteoporosis associated with athletic amenorrhea // *Int. J. Sports Med.*-1988.-9.-P.187-192.

19. Elgn C., Samsioe G., Dykes A.K. Influence of smoking and oral contraceptives on bone mineral density and bone remodeling in young women: a 2-year study // *Contraception.*-2003.-67.-P.439-447.

20. Endrikat J., Mih E., Dusterberg B. et al. A 3 year double-blind randomized controlled study on the influence of 2 oral contraceptives containing either 20 µg or 30 µg ethinylestradiol in combination with levonorgestrel on bone mineral density // *Contraception.*-2004.-69.-P.179-187.

21. Enzelsberger H., Metka M., Heytmanek G. et al. Influence of oral contraceptive use on bone density in climacteric women // *Maturitas.*-1988.-9.-P.375-378.

22. Fortney J.A., Feldblum P.J., Talmage R.V. et al. Bone mineral density and history of oral contraceptive use // *J. Reprod. Med.*-1994.-39.-P.105-109.

23. Gambacciani M., Ciapponi M., Cappagli B. et al. Longitudinal evaluation of perimenopausal bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism // *Osteoporos. Int.*-2000.-11.-P.544-548.

24. Gambacciani M., Позвоночницки А., Cappagli B. et al. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a low dose oral contraceptive preparation: effects on bone mineral density and metabolism // *Maturitas.*-1994.-19.-P.125-131.

25. Gambacciani M., Позвоночницки А., Taponeco F. et al. Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on BMD and metabolism // *Obstet. Gynecol.*-1994.-83.-P.392-396.

26. Garnero P., Sornay-Rendu E., Delmas P.D. Decreased bone turnover in oral contraceptive users // *Bone.*-1995.-16.-P.499-503.

27. Gbolade B., Ellis S., Murby B. et al. Bone density in long term users of depot medroxyprogesterone acetate // *Br. J. Obstet. Gynaecol.*-1998.-105.-P.790-794.

28. Gibson J.H. Treatment of reduced bone mineral density in athletic amenorrhea: a pilot study // *Osteoporos Int.*-1999.-10.-P.284-289.

29. Golden N.H., Lanzkowsky L., Schebendach J. et al. The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*-2002.-15.-P.135-143.

30. Goldsmith N.F., Johnston J.O. Bone mineral effects of oral contraceptives, pregnancy and lactation // *J. Bone Joint Surg.*-1975.-57.-P.657-668.

31. Gordon C.M., Grace E., Emans S.J. et al. Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2002.-87.-P.4935-4941.

32. Gremion G., Rizzoli R., Slosman D. et al. Oligo-amenorrheic long-distance runners may lose more bone in позвоночник than in femur // *Med. Sci. Sports Exerc.*-2001.-33.-P.15-21.

33. Grinspoon S., Thomas L., Miller K. et al. Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2002.-87.-P.2883-2891.

34. Grinspoon S.K., Friedman A.J., Miller K.K. et al. Effects of a triphasic combination oral contraceptive containing norgestimate/ethinyl estradiol on biochemical markers of bone metabolism in young women with osteopenia secondary to hypothalamic amenorrhea // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2003.-88.-P.3651-3656.

35. Guilbert E., Black A., Dunn S. et al. Missed hormonal contraceptives: new recommendations // *J. Obstet. Gynaecol. Can.*-2008.-30.-P.1050-1062.

36. Gulekli B., Davies M.C., Jacobs H.S. Effect of treatment on established osteoporosis in young women with amenorrhea // *Clin. Endocrinol. (Oxf).*-1994.-41.-P.275-281.



37. Haenggi W., Casez J.P., Birkhaeuser M.H. et al. Bone mineral density in young women with long-standing amenorrhea: limited effect of hormone replacement therapy with ethinylestradiol and desogestrel // *Osteoporos. Int.*-1994.-4.-P.99-103.
38. Hall M.L., Heavens J., Cullum I.D. et al. The range of bone density in normal British women // *Br. J. Radiol.*-1990.-63.-P.266-269.
39. Hartard M., Bottermann P., Bartenstein P. et al. Effects on bone mineral density of low-dosed oral contraceptives compared to and combined with physical activity // *Contraception.*-1997.-55.-P.87-90.
40. Hartard M., Kleinmond C., Kirchbichler A. et al. Age at first oral contraceptive use as a major determinant of vertebral bone mass in female endurance athletes // *Bone.*-2004.-35.-P.836-841.
41. Hawker G.A., Forsmo S., Cadarette S.M. et al. Correlates of forearm bone mineral density in young Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2002;156:418-27.
42. Hergenroeder A.C., Smith E.O., Shypailo R. et al. Bone mineral changes in young women with hypothalamic amenorrhea treated with oral contraceptives, medroxyprogesterone, or placebo over 12 months. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1017-25.
43. Hreshchysyn M.M., Hopkins A., Zylstra S. et al. Associations of parity, breast-feeding, and birth control pills with lumbar spine and femoral neck bone densities // *Am. J. Obstet. Gynecol.*-1988.-159.-P.318-322.
44. Karlsson M.K., Weigall S.J., Duan Y. et al. Bone size and volumetric density in women with anorexia nervosa receiving estrogen replacement therapy and in women recovering from anorexia nervosa // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2000.-85.-P.3177-3182.
45. Kitai E., Blum M., Kaplan B. The bone sparing effect of oral contraceptive use in non-smoking women // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*-1992.-19.-P.30-33.
46. Kleerekoper M., Brienza R.S., Schultz L.R. et al. Oral contraceptive use may protect against low bone mass: Henry Ford Hospital Osteoporosis Cooperative Research Group // *Arch. Intern. Med.*-1991.-151.-P.1971.
47. Klibanski A., Biller B.M., Schoenfeld D.A. et al. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-1995.-80.-P.898-904.
48. Kreipe R.E., Hicks D.G., Rosier R.N. et al. Preliminary findings on the effects of sex hormones on bone metabolism in anorexia nervosa // *J. Adolesc. Health.*-1993.-14.-P.319-324.
49. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration // *Climacteric.*-2005.-8 (Suppl 1).-P.3-63.
50. Laitinen K., Valimäki M., Keto P. Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy Finnish women // *Calcif. Tissue Int.*-1991.-48.-P.224-231.
51. Lara-Torre E., Edwards C.P., Perlman S. et al. Bone mineral density in adolescent females using depot medroxyprogesterone acetate // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*-2004.-17.-P.17-21.
52. Lee J.K., Parisi S.M., Akers A.Y., Borrerro S., Schwarz E.B. The Impact of Contraceptive Counseling in Primary Care on Contraceptive Use // *J. Gen. Intern. Med.*-2011.-26 (7).-P.731-736.
53. Lindsay R., Tohme J., Kanders B. The effect of oral contraceptive use on vertebral bone mass in pre- and post-menopausal women // *Contraception.*-1986.-34.-P.333-340.
54. Lloyd T., Buchanan J.R., Ursino G.R. et al. Long-term oral contraceptive use does not affect trabecular bone density // *Am J Obstet Gynecol.*-1989.-160.-P.402-404.
55. Lloyd T., Petit M.A., Lin H.M. et al. Lifestyle factors and the development of bone mass and bone strength in young women // *J. Pediatr.*-2004.-144.-P.776-782.
56. Lloyd T., Taylor D.S., Lin H.M. et al. Oral contraceptive use by teenage women does not affect peak bone mass: a longitudinal study // *Fertil. Steril.*-2000.-74.-P.734-738.
57. Mais V., Fruzzetti F., Ajossa S. et al. Bone metabolism in young women taking a monophasic pill containing 20 mcg ethinylestradiol: a prospective study // *Contraception.*-1993.-48.-P.445-452.
58. Masaryk P., Lunt M., Benevolenskaya L. et al. Effects of menstrual history and use of medications on bone mineral density: the EVOS Study // *Calcif. Tissue Int.*-1998.-63.-P.271-276.
59. Mazess R.B., Barden H.S. Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth control pills // *Am. J. Clin. Nutr.*-1991.-53.-P.132-142.
60. Meyer N.L., Shaw J.M., Manore M.M. et al. Bone mineral density of olympic-level female winter sport athletes // *Med. Sci. Sports Exerc.*-2004.-36.-P.1594-1601.
61. Michaëlsson K., Baron J.A., Farahmand B.Y. et al. Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study // *Lancet.*-1999.-353 (9163).-P.1481-1484.
62. Monteiro-Dantas C., Espejo-Arce X., Lui-Fil J.F. et al. A three-year longitudinal evaluation of the forearm bone density of users of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants // *Reprod Health.*-2007.-4.-P.11-16.
63. Mu oz M.T., Morand G., Garc a-Centenera J.A. et al. The effects of estrogen administration on bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa // *Eur. J. Endocrinol.*-2002.-146.-P.45-50.
64. Murphy S., Khaw K.T., Compston J.E. Lack of relationship between hip and позвоночник bone mineral density and oral contraceptive use // *Eur. J. Clin. Invest.*-1993.-23.-P.108-111.
65. Naessen T., Olsson S.E., Gudmundson J. Differential effects on bone density of progestogen-only methods for contraception in premenopausal women // *Contraception.*-1995.-52.-P.35-39.
66. Nappi C., Di Spiezo Sardo A., Acunzo G. et al. Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study // *Contraception.*-2003.-67.-P.355-359.
67. Nappi C., Di Spiezo Sardo A., Greco E. et al. Effects of an oral contraceptive containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density // *Obstet. Gynecol.*-2005.-105.-P.53-60.
68. Orr-Walker B.J., Evans M.C., Ames R.W. et al. The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal post-menopausal women // *Clin. Endocrinol (Oxf)*-1998.-49.-P.615-618.
69. Ott S.M., Scholes D., Lacroix A.Z. et al. Effects of oral contraceptive use on bone biochemical markers in young women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2001.-86.-P.179-185.
70. Paoletti A.M., Orr M., Floris S. et al. Evidence that treatment with monophasic oral contraceptive formulations containing ethinylestradiol plus gestodene reduces bone resorption in young women women // *Contraception.*-2000.-61.-P.259-263.
71. Paoletti A.M., Orru M., Lello S. et al. Short-term variations in bone remodeling markers of an oral contraception formulation containing 3 mg of drospirenone plus 30 microg of ethinyl estradiol: observational study in young postadolescent women // *Contraception.*-2004.-70.-P.293-298.
72. Pasco J.A., Kotowicz M.A., Henry M.J. et al. Oral contraceptives and bone mineral density: a population-based study // *Am. J. Obstet. Gynecol.*-2000.-182.-P.265-269.
73. Perrotti M., Bahamondes L., Petta C. et al. Forearm bone density in long-term users of oral combined contraceptives and depot medroxyprogesterone acetate // *Fertil. Steril.*-2001.-76.-P.469-773.
74. Petitti D.B., Piaggio G., Mehta S. et al. Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population // *Obstet. Gynecol.*-2000.-95.-P.736-744.
75. Polatti F., Perotti F., Filippa N. et al. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women // *Contracepti on.*-1995.-51.-P.221-224.
76. Prior J.C., Kirkland S.A., Joseph L. et al. Oral contraceptive use and bone mineral density in premenopausal women: cross-sectional, population-based data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study // *CMAJ.*-2001.-165.-P.1023-1029.
77. Recker R.R., Davies K.M., Hinders S.M. et al. Bone gain in young adult women // *JAMA.*-1992.-268.-P.2403-2408.
78. Reed S.D., Scholes D., LaCroix A.Z. et al. Longitudinal changes in bone density in relation to oral contraceptive use // *Contraception.*-2003.-68.-P.177-182.
79. Rickenlund A., Carlstrom K., Ekblom B. et al. Effects of oral contraceptives on body composition and physical performance in female athletes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2004.-89.-P.4364-4370.
80. Rome E., Ziegler J., Secic M. et al. Bone biochemical markers in adolescent girls using either depot medroxyprogesterone acetate or an oral contraceptive // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*-2004.-17.-P.373-377.
81. Ruffing J.A., Nieves J. W., Zion M. et al. The influence of lifestyle, menstrual function and oral contraceptive use on bone mass and size in female military cadets // *Nutr Metab.*-2007.-P.4-17.
82. Scholes D., Hubbard R.A., Ichikawa L.E. et al. Oral Contraceptive Use and Bone Density Change in Adolescent and Young Adult Women: A Prospective Study of Age, Hormone Dose, and Discontinuation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2011.-96(9).-P.1380-1387.
83. Scholes D., Ichikawa L., LaCroix A.Z. et al. Oral contraceptive use and bone density in adolescent and young adult women // *Contraception.*-2010.-81(1).-P.35-42.
84. Seeman E., Szmukler G.I., Formica C. et al. Osteoporosis in anorexia nervosa: the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use, and exercise // *J. Bone Miner. Res.*-1992.-7.-P.1467-1474.
85. Shargil A.A. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound: a three year prospective study. *Int J Fertil* 1985;30:15.
86. Sowers M., Wallace R.B., Lenke J.H. Correlates of forearm bone mass among women during maximal bone mineralization // *Prev. Med.*-1985.-14.-P.585-596.
87. Stevenson J.C., Lees B., Devenport M. et al. Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis // *BMJ.*-1989.-298.-P.924-928.
88. Sundgot-Borgen J., Torstveit M.K. Prevalence of eating disorders in elite athletes is higher than in the general population // *Clin. J. Sport Med.*-2004.-14.-P.25-32.
89. Tuppurainen M., Kroger H., Saarikoski S. et al. The effect of previous oral contraceptive use on bone mineral density in perimenopausal women // *Osteoporos. Int.*-1994.-4.-P.93-98.
90. Ulrich C.M., Georgiou C.C., Snow-Harter C.M. et al. Bone mineral density in mother-daughter pairs: relations to lifetime exercise, lifetime milk consumption, and calcium supplements // *Am. J. Clin. Nutr.*-1996.-63.-P.72-79.
91. Vessey M., Mant J., Painter R. Oral contraception and other factors in relation to hospital referral for fracture. Findings in a large cohort study // *Contraception.*-1998.-57 (4).-P.231-235.
92. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Oral contraceptive use and risk of fractures // *Contraception.*-2006.-73 (6).-P.571-576.
93. Volpe A., Amram A., Cagnacci A. et al. Biochemical aspects of hormonal contraception: effects on bone mineral density and metabolism // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.*-1997.-2.-P.123-126.
94. Volpe A., Silferi M., Genazzani A.D. et al. Contraception in older women // *Contraception.*-1993.-47.-P.229-239.
95. Wallace L.S., Ballard J.E. Lifetime physical activity and calcium intake related to bone density in young women // *J. Women Health Gend. Based Med.*-2002.-11.-P.389-398.
96. Wanichsetakul P., Kamudhamar A., Watanarunagkaut P. et al. Bone mineral density at various anatomic bone sites in women receiving combined oral contraceptives and depot medroxyprogesterone acetate for contraception // *Contraception.*-2002.-65.-P.407-410.
97. Weaver C.M., Teegarden D., Lyle R.M. et al. Impact of exercise on bone health and contraindication of oral contraceptive use in young women women // *Med. Sci. Sports Exerc.*-2001.-33.-P.873-880.
98. WHO Statement on Hormonal Contraception and Bone Health, http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/hc_bone_health/en/index.html, 2005.
99. WHO Statement on Hormonal Contraception and Bone Health, http://www.who.int/reproductivehealth/topics/family_planning/pbrief_bonehealth.pdf, 2007.
100. WHO. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/ 4th. Geneva: WHO; 2009. Medical eligibility criteria for contraceptive use.
101. Wiegartz I., Thaler C.J. Hormonal Contraception—What Kind, When, and for Whom? // *Dtsch. Arztebl. Int.*-2011.-108 (28-29).-P.495-506.
102. Wilkins K., Johansen H., Beaudet M.P. et al. Oral contraceptive use // *Health Rep.*-2001.-11.-P.25-37.
103. Zanker C.L., Cooke C.B., Truscott J.G. et al. Annual changes of bone density over 12 years in an amenorrhoeic athlete // *Med. Sci. Sports Exerc.*-2004.-36.-P.137-142.



Инфекции в акушерстве и гинекологии

Макаров О.В. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 464 с.



В книге представлены результаты исследований по изучению роли урогенитальной инфекции и состояния факторов резистентности в развитии воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии. Освещены новые сведения о взаимосвязи показателей микроценоза, общего и локального иммунитета при воспалительных заболеваниях половых органов. Большое внимание уделено диагностике и тактике ведения наиболее часто встречающихся в гинекологической практике заболеваний, проблеме невынашивания беременности инфекционного генеза, развитию внутриутробной инфекции. Издание предназначено в первую очередь для акушеров-гинекологов, может представлять интерес для врачей других специальностей (неонатологов, педиатров, урологов, иммунологов, инфекционистов, клинических микробиологов), а также для студентов, ординаторов и аспирантов медицинских вузов.

Большое внимание уделено диагностике и тактике ведения наиболее часто встречающихся в гинекологической практике заболеваний, проблеме невынашивания беременности инфекционного генеза, развитию внутриутробной инфекции. Издание предназначено в первую очередь для акушеров-гинекологов, может представлять интерес для врачей других специальностей (неонатологов, педиатров, урологов, иммунологов, инфекционистов, клинических микробиологов), а также для студентов, ординаторов и аспирантов медицинских вузов.

Инфекционные болезни и беременность

Климов В.А. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.



Издание посвящено проблемам ранней диагностики, дифференцированного выбора лечения и акушерской тактики при инфекционных заболеваниях во время беременности. Рассмотрены наиболее часто встречающиеся их виды, приводящие к патологическому течению беременности, осложнениям со стороны матери и плода. В отдельной главе изложены аспекты диагностики и лечения внутриутробной инфекции. Каждый раздел книги четко структурирован в соответствии с алгоритмом изложения.

Особое внимание уделено вопросам синдромной дифференциальной диагностики инфекционных заболеваний и ее особенностям во время беременности. Описание каждой нозологии сопровождается рекомендациями по выработке тактики ведения беременности, родов, послеродового периода, особенностям оказания помощи плоду и новорожденному.

Книга ориентирована на практических врачей – акушеров-гинекологов, инфекционистов, терапевтов, семейных врачей, а также интернов.

Книга ориентирована на практических врачей – акушеров-гинекологов, инфекционистов, терапевтов, семейных врачей, а также интернов.

Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии

Адамян Л.В., Комиссарова Л.М.,
Ляшко Е.С. и др. / Под ред. В.Н. Серова,
Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 320 с.



В пособии даны рекомендации по использованию лекарственных средств в соответствии с нозологической формой Международной классификации болезней 10-го пересмотра. При описании препаратов представлена информация о их влиянии на плод с оценкой степени риска в случае назначения во время беременности. Также приведены сведения о их применении в период кормления грудью и лекарственном взаимодействии с другими препаратами. Издание может быть полезно как для акушеров-гинекологов, так и неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, работающих в родильных домах и гинекологических стационарах.

В пособии даны рекомендации по использованию лекарственных средств в соответствии с нозологической формой Международной классификации болезней 10-го пересмотра. При описании препаратов представлена информация о их влиянии на плод с оценкой степени риска в случае назначения во время беременности. Также приведены сведения о их применении в период кормления грудью и лекарственном взаимодействии с другими препаратами. Издание может быть полезно как для акушеров-гинекологов, так и неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, работающих в родильных домах и гинекологических стационарах.

ВИЧ-инфекция и СПИД: клинические рекомендации

Под ред. В.В. Покровского – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с.



Второе, переработанное и дополненное издание содержит клинические рекомендации по ВИЧ-инфекции и СПИДу, разработанные Федеральным научно-методическим центром по профилактике и борьбе со СПИДом. В книге изложены рекомендации по антиретровирусной терапии взрослых, лечению сопутствующих заболеваний и оппортунистических инфекций, постконтактной химиопрофилактике заражения ВИЧ. Пособие может стать настольной книгой для практикующих врачей, оказывающих помощь ВИЧ-инфицированным; для инфекционистов, терапевтов, врачей смежных специальностей, преподавателей медицинских вузов.

Второе, переработанное и дополненное издание содержит клинические рекомендации по ВИЧ-инфекции и СПИДу, разработанные Федеральным научно-методическим центром по профилактике и борьбе со СПИДом. В книге изложены рекомендации по антиретровирусной терапии взрослых, лечению сопутствующих заболеваний и оппортунистических инфекций, постконтактной химиопрофилактике заражения ВИЧ. Пособие может стать настольной книгой для практикующих врачей, оказывающих помощь ВИЧ-инфицированным; для инфекционистов, терапевтов, врачей смежных специальностей, преподавателей медицинских вузов.



Нобелівський комітет оголосив імена лауреатів премії у галузі фізіології та медицини 2012 р.

Лауреатами Нобелівської премії з фізіології та медицини – 2012 стали Джон Б. Гердон (John B. Gurdon) і Сінья Яманака (Shinya Yamanaka) за відкриття можливості повернення зрілих клітин до плюрипотентного стану зародкових клітин, здатних до диференціювання на будь-які тканини.

Джон Б. Гердон зробив своє відкриття ще 1962 р. Він визначив, що спеціалізація клітин є оборотною. У класичному експерименті науковець замінив ядро яйцеклітини жаби ядром з диференційованої клітини кишечника. Ця модифікована яйцеклітина перетворилася в нормальний пуголюнок. У ДНК зрілої клітини зберігалася вся інформація, необхідна для розвитку всіх клітин жаби.

Через 40 років після проведення цього дослідження (2006) Сінья Яманака встановив, що незмінені зрілі клітини у мишей можуть бути перепрограмовані для того, щоб стати недиференційованими стовбуровими клітинами. Неочікуваним було те, що аби запустити цей процес, достатньо було здійснити зміни всього у кількох генах. Таким чином, учений зміг перепрограмувати зрілі клітини на перетворення в плюрипотентні стовбурові, які здатні розвиватися в будь-які типи клітин в організмі.

Ці новаторські відкриття повністю змінили науковий погляд на спеціалізацію клітин. Розуміння факту, що потенційні можливості високодиференційованих клітин не обмежені їх спеціалізацією, привело до появи нових галузей досліджень. Сьогодні ці праці є одним із важливих кроків у пошуку нових діагностичних і лікувальних підходів до тих захворювань, які раніше вважалися невиліковними.

За матеріалами
<http://www.nobelprize.org>



Сінья Яманака народився 1962 р. у м. Осака (Японія). Він здобув кваліфікацію лікаря (1987) в університеті Кобе і перед тим, як зайнятися фундаментальними дослідженнями, практикував як хірург-ортопед. Докторський ступінь С. Яманака отримав 1993 р. в університеті Осаки, після чого працював у Гладстонівському інституті в Сан-Франциско (США) та Інституті науки і технологій префектури Нара (Японія). Сьогодні він є професором Кіотського університету, також співпрацює з Гладстонівським інститутом.



Джон Б. Гердон народився 1933 р. у с. Діппенхолл у Великобританії. Він отримав докторський ступінь в Оксфордському університеті в 1960 р., після чого став постдокторантом у Каліфорнійському технологічному інституті. Із 1972 р. Дж. Гердон почав працювати у Кембриджському університеті, будучи професором цитології і магістром коледжу Магдалени. У теперішній час очолює інститут Гердона у Кембриджі. З 1971 р. вчений стає членом Королівського товариства, у 1995 р. був посвячений у лицарі.

Уважаемые читатели!

Перед вами один из номеров журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» (МАЗЖ) Издательского дома «Здоровье Украины. Медицинские журналы».

Настоящая анкета распространяется с целью изучения мнений читателей о журнале. Мы будем вам благодарны, если вы ответите на поставленные вопросы и за внимание к нашему изданию.

Заполненную анкету просим выслать по адресу:

ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж, г. Киев, 04123 или по e-mail: arefieva@id-zu.com (с пометкой МАЗЖ).

Анкета читателя*

Ф.И.О. Возраст

Место работы (название медицинского учреждения и отделения)

Специальность Должность, ученая степень.

1. Какое мнение у вас сложилось о МАЗЖ?

2. Назовите три лучших материала номера:

.....

.....

3. Публикации каких авторов вы хотели бы видеть на страницах журнала МАЗЖ?

.....

.....

4. Какие недостатки, по вашему мнению, имеются в журнале? По возможности, приведите конкретные примеры. ...

.....

5. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ.

.....

.....

.....

Присланная в адрес редакции анкета гарантирует получение следующего номера журнала бесплатно.

Укажите сведения, необходимые для отправки журнала.

Ф.И.О.

Индекс город (село) район область

улица дом. корпус квартира.

тел.: e-mail:

Согласны ли вы подписаться на рассылку анонсов мероприятий и выходов журнала? да ☐ нет ☐

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.



Інформація про передплату журналу «Медичні аспекти здоров'я жінки»

Шановні читачі! Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в регіональному передплатному агентстві України за каталогом у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції «Видавничого дому «Здоров'я України. Медичні журнали».

Журнал «Медичні аспекти здоров'я жінки»

Зацікавить терапевтів, неонатологів, акушерів-гінекологів, дерматовенерологів, ендокринологів, кардіологів, психіатрів

Передплатний індекс – **95404**

Періодичність виходу – 10 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

на півріччя – 125 грн

Наші реквізити:

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я жінки»

ЄДРПОУ 32775808

П/р 26006060255029 у філії «Розрахунковий центр ПАТ КБ «Приватбанк»», МФО 320649

Відділ передплати: тел./факс: 391-31-40

E-mail: parubec@id-zu.com