

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 3 2014

Симпозиум



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Сахарный диабет и заболевания пародонта — изучая взаимосвязь
- К вопросу о метаболических нарушениях у детей со сниженным уровнем витамина D и ожирением
- Коморбидный больной сахарным диабетом на амбулаторном приеме у терапевта

Коллоквиум



ГИНЕКОЛОГИЯ

- Недержание мочи у женщин
- Первичная дисменорея
- Гипоэстрогенные состояния
- Микоплазменная инфекция
- Железодефицитные состояния
- Тромбоэмболические осложнения
- Острый бактериальный вагинит
- Вагинальная атрофия
- Урогенитальные нарушения

Страничка педиатра

- Особенности иксодовых клещевых боррелиозов у детей

Актуальная тема

- Ассоциированные с приемом НПВП поражения желудочно-кишечного тракта • Антилейкотриеновые препараты • Нарушения соединительной ткани • Болезнь Девержи

Клинические исследования

- Постменопаузальный остеопороз

ISSN 1560-5175



Загрузите в App Store



Загрузите в Google play



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

ОТ ЛЕГКИХ РЕШЕНИЙ
К ВЫСОКИМ
ДОСТИЖЕНИЯМ

Юнидокс Солютаб®

доксциклина моногидрат, 100 мг



- Высокая клиническая и микробиологическая эффективность при хламидийной и микоплазменной уrogenитальной инфекции^{1, 2}
- Включен в международные рекомендации по лечению воспалительных заболеваний органов малого таза (в составе комбинированной терапии)³
- Современный препарат доксициклина в виде нейтральной соли моногидрата, в отличие от доксициклина гидрохлорида, лучше переносится и не раздражает пищевод
- Удобная лекарственная форма Солютаб: диспергируемую таблетку можно проглотить целиком или растворить в воде

1. Lau C-Y, Qureshi A. K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 497-502.
2. Dilek Kilic, M. Murad Basar. Prevalence and Treatment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma Urealyticum and Mycoplasma hominis in patients with non-gonococcal urethritis. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2004; 57: 17-20.
3. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006, CDC MMWR, August 4, 2006/vol.55/No RRR-11: 59.

Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва.
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-55. Факс +7(495) 737-07-53.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Лечащий Врач

№3 март 2014

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektiv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

МАРКЕТИНГ

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2014 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном

комитете Российской Федерации по печати

25.12.97. Регистрационный номер 016432

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

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

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 406,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 216

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Полное или частичное воспроизведение или размножение каким бы то ни было способом материалов, опубликованных в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения издательства «Открытые Системы».

Иллюстрации — FotoLia.com



**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Дорогие коллеги!

Из года в год наш мартовский номер посвящен проблемам женских заболеваний — гинекологии. Я бы сказала, что этот выпуск для женщин, о женщинах и подготовлен, в основном, женщинами.

От всех сотрудников журнала «Лечащий Врач» я поздравляю всех женщин нашей страны

с весенним праздником 8 Марта!

Счастья, любви, здоровья и благополучия вам, дорогие женщины!

*С уважением,
главный редактор и руководитель проекта «Лечащий Врач»
Ирина Брониславовна Ахметова*



Лечащий Врач

Medical Journal

Март 2014, № 3

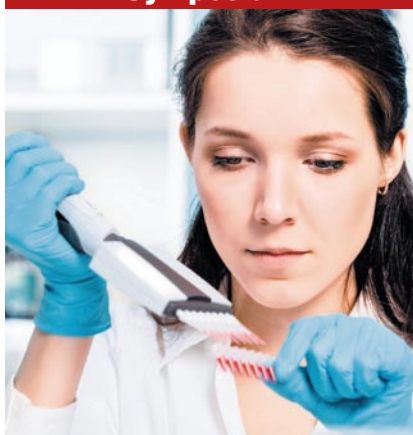
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

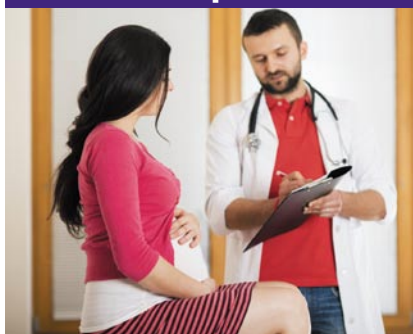
Симпозиум

Symposium



Коллоквиум

Colloquium



Достижения, события, факты5

Achievements, developments, facts5

Сахарный диабет и заболевания пародонта — изучая взаимосвязь/

Х. Аль Зоман6

Diabetes mellitus and periodontal disease — exploring the connection/

Kh. Al Zoman6

К вопросу о метаболических нарушениях у детей со сниженным уровнем
витамина D и ожирением/ И. Л. Никитина, А. М. Тодиева, Т. Л. Каронова,

Е. Н. Гринева10

Metabolic disorders in children with reduced level of vitamin D and obesity/

I. L. Nikitina, A. M. Todieva, T. L. Karonova, E. N. Grineva10

Коморбидный больной сахарным диабетом на амбулаторном приеме

у терапевта/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, А. Ю. Магомедова, С. С. Казарцева,

О. В. Ястребова.18

Comorbid patient with diabetes in outpatient consultation with physician/

A. L. Vjortkin, A. S. Skotnikov, A. Ju. Magomedova, S. S. Kazarceva, O. V. Jastrebova ..18

Биологическая обратная связь в лечении недержания мочи у женщин/

Е. И. Ермакова.26

Biofeedback therapy in treatment of the urinary incontinence at women/

E. I. Ermakova26

Нестероидные противовоспалительные средства в лечении первичной
дисменореи/ А. З. Хашукоева, С. А. Хлынова, М. В. Бурденко,

М. Р. Нариманова29

Non-steroidal antiinflammatory agents in treatment of primary dysmenorrhea/

A. S. Khashukoeva, S. A. Khlynova, M. V. Burdenko, M. P. Narimanova29

Гипоэстрогенные состояния у женщин репродуктивного, пре-

и менопаузального возрастов/ Е. Б. Рудакова, Т. В. Стрижова,

Л. Ю. Замаховская.34

Hypoestrogenic condition in women of reproductive, pre- and menopausal age/

E. B. Rudakova, T. V. Strizhova, L. Y. Zamakhovskaya34

Эффективная антибактериальная терапия микоплазменной инфекции

у женщин репродуктивного возраста/ В. Н. Кузьмин, М. И. Гуссейнзаде37

Effective antibacterial therapy of childbearing age women with mycoplasma

infection/ V. N. Kuzmin, M. I. Gusseinzade37

Железодефицитные состояния при гинекологических заболеваниях

и способы их коррекции/ А. З. Хашукоева, С. А. Хлынова, М. В. Бурденко,

М. Р. Нариманова, О. В. Козлова43

Hypoferric states and methods of their correction on background of female

disorders/ A. Z. Khashukoeva, S. A. Khlynova, M. V. Burdenko, M. R. Narimanova,

O. V. Kozlova.43

	Профилактика венозных тромбозмболических осложнений при хирургическом лечении пациенток с гинекологическими заболеваниями/ A. O. Dukhin, V. A. Lubeshkina	48
	Prevention of thromboembolic complications at surgical service of patients with gynecological disorders/ A. O. Dukhin, V. A. Lubeshkina	48
	Комплексная противовоспалительная, биокорректирующая, топическая терапия острого бактериального вагинита/ О. А. Воронова, Н. В. Зильберберг	52
	Complex antiphlogistic, biocorrecting, topical therapy of acute bacterial colpitis/ O. A. Voronova, N. V. Zilberberg.	52
	Вагинальная атрофия: этиологические аспекты и современные подходы к терапии/ А. И. Глазунова, С. И. Юренева.	57
	Vaginal atrophy: etiological problems and today approaches to therapy/ A. V. Glazunova, S. V. Yureneva.	57
	Урогенитальные нарушения у женщин в климактерии: оптимизация методов лечения/ Е. И. Ермакова	62
	Urogenital disorders in menopausal women: optimization of treatment's methods/ E. I. Ermakova	62
Страничка педиатра Pediatrician's page	Клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов у детей/ И. В. Куимова, О. А. Радионова, Е. И. Краснова.	65
	Clinical characteristics of tick-borne borreliosis in children/ I. V. Kuimova, O. A. Radionova, E. I. Krasnova.	65
Актуальная тема Topical theme	Врачебная практика при сочетанной патологии: ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов поражения желудочно-кишечного тракта/ Л. К. Пальгова, М. К. Прашнова, К. Л. Райхельсон, А. Ю. Барановский	69
	Practice in comorbidity: associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs lesions of the gastrointestinal tract/ L. K. Palgova, M. K. Prashnova, K. L. Raikhelson, A. Yu. Baranovsky	69
	Роль и место антилейкотриеновых препаратов в лечении аллергических заболеваний/ Г. А. Новик	75
	Role and place of anti-leukotriene preparations in allergic diseases treatment/ G. A. Novik	75
	Современные подходы к диагностике наследственных нарушений соединительной ткани/ А. В. Клеменов, А. С. Суслов	83
	Contemporary approaches to diagnostics of hereditary disorders of connective tissues/ A. V. Klemenov, A. S. Suslov	83
	Дифференциальная диагностика и лечение болезни Девержи/ А. А. Кубанов, Ю. А. Галлямова	87
	Differential diagnostics and treatment of Devergie disease/ A. A. Kubanov, Yu. A. Gallyamova.	87
Клинические исследования Clinical trials	Можно ли вылечить или приостановить развитие постменопаузального остеопороза?/ Л. А. Бурмистрова, А. И. Кислов, В. И. Струков, О. В. Струкова-Джоунс.	91
	Is it possible to treat or pend development of postmenopausal osteopenia?/ L. A. Burmistrova, A. I. Kislov, V. I. Strukov, O. V. Strukova-Dzhouns	91
	Под стекло.	94
	Under the glass.	94
Alma mater	Последипломное образование.	96
	Postgraduate education.	96

Редакционный совет / Editorial board

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

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

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

Благотворительный фонд «Врачебное братство» клиники «Медицина» помогает врачам Дальнего Востока

Состоялось заседание Совета Благотворительного фонда поддержки медицинских работников «Врачебное братство», учрежденного клиникой «Медицина». На заседании были рассмотрены заявки на оказание материальной помощи, присланные медицинскими работниками из регионов России, и было принято решение о помощи пятерым медикам, пострадавшим от наводнения в августе-сентябре 2013 года в Хабаровском крае и Еврейской АО.

«Сразу же, как стало известно о стихийном бедствии, Благотворительный фонд «Врачебное братство» обратился к администрациям Амурской области, Хабаровского и Приморского краев с предложением о помощи медицинским работникам затопленных регионов, — говорит исполнительный директор фонда Елена Приходова. — Мы уже помогли четырем медицинским работникам, пострадавшим от наводнения, а теперь еще пятеро получили по 150 тысяч рублей материальной помощи. Это врач общей практики, санитарка и три медицинские сестры».

В рамках благотворительной программы «Помощь медицинским работникам регионов России» Благотворительный фонд «Врачебное братство» продолжает работу с региональными медицинскими учреждениями. Для получения материальной помощи необходимо заполнить заявку на сайте fond.medicina.ru.

Редкие заболевания в России: диалог экспертов здравоохранения и общественности

В настоящее время вопрос о лекарственном обеспечении пациентов с редкими заболеваниями находится в фокусе внимания органов государственной власти и общественности. Согласно заявлению Минздрава РФ в 2014 году полномочия по закупке лекарственных препаратов в рамках федеральной программы «7 нозологий» регионам переданы не будут. В соответствии с законом «Об основах охраны здоровья граждан» обеспечение пациентов с редкими заболеваниями является бюджетным обязательством субъектов РФ. Каким образом будет осуществляться закупка лекарственных препаратов для пациентов с орфанными заболеваниями, включенными в существующие льготные программы лекарственного обеспечения? Как будет организован доступ к жизненно необходимой терапии пациентам с орфанными нозологиями, которые не финансируются в рамках государственных льготных программ, в то время как препараты для их лечения зарегистрированы на территории России? Все эти вопросы в преддверии Всемирного дня редких заболеваний обсуждались 19 февраля на пресс-конференции в Москве при участии главного специалиста по медицинской генетике МЗ РФ Петра Васильевича Новикова; заместителя директора ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН Лейлы Сеймуровны Намазовой-Барановой; сопредседателя Всероссийского союза общественных объединений пациентов Юрия Александровича Жулева; директора Института экономики здравоохранения НИУ «Высшая школа экономики» Ларисы Дмитриевны Попович и генерального менеджера компании «Джензайм» по России и странам СНГ (в составе группы «Санофи») Андрея Валериевича Шутова.

В настоящее время в соответствии с действующим законодательством финансирование лекарственного обеспечения орфанных пациентов является бюджетным обязательством субъектов РФ. Однако орфанные заболевания гемофилия, муковисцидоз, гипоплазия нанизм и болезнь Гоше входят в перечень заболеваний программы «7 нозологий», и закупка препаратов для их лечения осуществляется централизованно за счет средств федерального бюджета. На текущий момент наибольшую обеспокоенность у специалистов здравоохранения, а также пациентов и их родственников вызывает будущее программы «7 нозологий», а именно будут ли переданы полномочия по закупке лекарственных препаратов регионам РФ.

«В настоящее время лекарственные препараты в рамках программы «7 нозологий» для пациентов с редкими заболеваниями закупаются централизованно Министерством здравоохранения за счет средств фе-

дерального бюджета на сумму более 50 млрд рублей ежегодно. Затем они распределяются в регионы, где пациенты могут бесплатно получить их в государственных аптеках по рецепту врача. Возможное вступление закона о регионализации программы не решает принципиальных проблем системы дорогостоящего лекарственного обеспечения. Регионализация не создает прозрачной доступной системы обеспечения пациентов лекарственными средствами, не снижает стоимости препаратов, а напротив, увеличивает издержки, а также не способствует повышению качества лекарственных препаратов», — считает Петр Васильевич Новиков, главный специалист по медицинской генетике МЗ РФ, руководитель отдела наследственных заболеваний Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

«Дети с редкими болезнями — это очень животрепещущая тема. Бремя редких болезней будет в популяции неуклонно нарастать, а значит, человечество будет тратить все большие деньги, чтобы разработать лекарства для их эффективного и безопасного лечения, цена которых по определению не будет низкой. Больные с редкими болезнями нуждаются не только в медикаментозной терапии, им нужно комплексное медико-психолого-педагогическое сопровождение, модель которой создана в Научном центре здоровья детей и давно доказала свою эффективность. И вопрос только в возможностях ее тиражирования. Так что без привлечения широкого административного ресурса Минздрава России и других ФОИВ эту проблему с места не сдвинуть», — отметила Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заместитель директора ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН.

Терминалы самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями внедрены в 10 ревматологических центрах России

Инновационная сеть терминалов самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями внедрена в 10 крупнейших региональных ревматологических центрах страны в рамках проекта «Ревматологическая медсестринская служба», осуществляемого с 2010 года Ассоциацией ревматологов России (АРР) в партнерстве с глобальной биофармацевтической компанией AbbVie и некоммерческой организацией «Центр обучения профессионалов здравоохранения». Терминалы самооценки для пациентов являются новым высокотехнологичным инструментом, который призван помочь повысить качество диагностики и лечения пациентов, страдающих такими заболеваниями, как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит и псориатический артрит. Научное и программное обеспечение для терминалов было разработано при участии ведущих специалистов и научных сотрудников ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН под руководством профессора Д.Е. Каратеева и доктора медицинских наук В.Н. Амирджановой в партнерстве с глобальной биофармацевтической компанией AbbVie, а также при технической поддержке от некоммерческой организации «Центр обучения профессионалов здравоохранения».

С помощью электронных терминалов самооценки пациенты, страдающие этими тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями, смогут предоставлять лечащим врачам-ревматологам подробную информацию о выраженности своих симптомов и их влиянии на качество жизни — в виде ответов на специализированные клинические опросники, разработанные российскими и международными экспертами в области ревматологии и включенные в официальные российские и международные клинические рекомендации по ревматологии. Данные опросники содержат ряд вопросов, на которые должен ответить пациент, после чего информация с терминала в режиме онлайн поступает на компьютер, установленный в кабинете лечащего врача-ревматолога, на котором отражаются индексы активности заболевания и качества жизни пациента, автоматически рассчитанные на основе ответов, данных пациентом на терминале. Используя эти параметры наряду с другими клиническими показателями, врач может объективно оценить динамику степени активности заболевания у пациента, эффективность проводимой терапии и ее влияние на качество жизни пациента, а также при необходимости принять решение о корректировке лечения с целью его оптимизации.

Сахарный диабет и заболевания пародонта — изучая взаимосвязь

Х. Аль Зоман, BDS, MSc

Госпиталь и научно-исследовательский центр им. короля Фейсала, Саудовская Аравия

Резюме. Сахарный диабет и заболевания пародонта являются распространенными хроническими заболеваниями во многих странах мира. Статья описывает современные доказательства, подтверждающие взаимосвязь между диабетом и инфекцией пародонта.

Ключевые слова: сахарный диабет, заболевания пародонта, фактор риска, взаимосвязь, гликемический контроль, терапия пародонтита, инфекция полости рта.

Abstract. Both diabetes mellitus and periodontal disease are common chronic diseases in many parts of the world. This article describes the current evidence supporting a bi-directional relationship between diabetes and periodontal infections.

Keywords: diabetes mellitus, periodontal disease, risk factor, connection, glycemic control, periodontal therapy, oral infection.

Сахарный диабет (СД) относится к гетерогенным заболеваниям, и причины его возникновения могут быть различными, но он всегда характеризуется гипергликемией. СД 1-го типа обусловлен разрушением инсулин-продуцирующих клеток. СД 2-го типа является результатом резистентности к инсулину в сочетании с относительной недостаточностью β -клеток [1]. Последние данные указывают на то, что СД 2-го типа составляет 90% всех случаев сахарного диабета среди населения ряда стран [2, 3].

Диабет

Диабет является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний во всем мире. Это четвертая или пятая по значимости причина смерти в большинстве стран с высоким уровнем дохода, и есть существенные доказательства того, что диабет представляет собой эпидемию во многих странах с низким и средним уровнем дохода. Сахарный диабет является самым распространенным эндокринным заболеванием, затрагивая, по оценкам, от 5% до 10% взрослого населения в промышленно развитых странах Запада, Азии, Африки, Центральной и Южной Америки, что оказывает большое влияние на общество [4–6]. Международная Федерация Диабета (International Diabetes Federation, IDF) подсчитала, что в 2011 г. количество больных СД составляет 366 млн, а в прогнозе на 2030 г. это будет уже 552 млн.

Контактная информация:
ghdauthors@gmail.com

Топ 10 стран/территорий по распространенности* сахарного диабета (возраст 20–79 лет) в 2011 и предположительно 2030 г.

Таблица

2011 г.		2030 г.	
Страна	Распространенность, %	Страна	Распространенность, %
1. Кирибати	25,7	1. Кирибати	26,3
2. Маршалловы острова	22,2	2. Маршалловы острова	23,0
3. Кувейт	21,1	3. Кувейт	21,2
4. Науру	20,7	4. Тувалу	20,8
5. Ливан	20,7	5. Науру	20,7
6. Катар	20,2	6. Саудовская Аравия	20,6
7. Саудовская Аравия	20,0	7. Ливан	20,4
8. Бахрейн	19,9	8. Катар	20,4
9. Тувалу	19,5	9. Бахрейн	20,2
10. Объединенные Арабские Эмираты	19,2	10. Объединенные Арабские Эмираты	19,8

Примечание. * Сравнительная распространенность [7].

В Саудовской Аравии процент заболеваемости диабетом один из самых высоких в мире. Общая распространенность СД у взрослых в Саудовской Аравии достигает 23,7% [5]. В соответствии с данными IDF, пять из 10 стран, в которых сахарный диабет наиболее распространен, входят в Совет сотрудничества 6 государств Персидского залива [7]. Кувейт является третьим по счету государством, Катар — шестым, Саудовская Аравия — седьмым, Бахрейн — восьмым, а Объединенные Арабские Эмираты — десятым. Остальные — это тихоокеанские островные страны с гораздо меньшим населением, кроме Ливана, который находится на пятом месте (табл.).

Сахарный диабет характеризуется повышенной восприимчивостью к инфекциям, плохим заживлением ран и повышенной заболеваемостью и смертностью, связанных с прогрессированием заболевания.

Заболевания пародонта как осложнение диабета

Сахарный диабет признан в качестве важного фактора риска для развития более тяжелых и прогрессирующих форм пародонтита, инфицирования или поражения тканей пародонта и опорной кости, приводящих впоследствии к их разрушению и потере зубодесневого соединения. Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, затрагивая, по оценкам, 285 млн человек по всему миру, и представляет значительные трудности для широкого круга специалистов в области здравоохранения. В настоящее время все большее число отчетов о взаимосвязи между СД и заболеваниями пародонта позволяет стоматологам специализированно подходить к лечению, учитывая обе патологии (рис. 1). Воспалительные заболевания пародонта, согласно сообщениям, являются

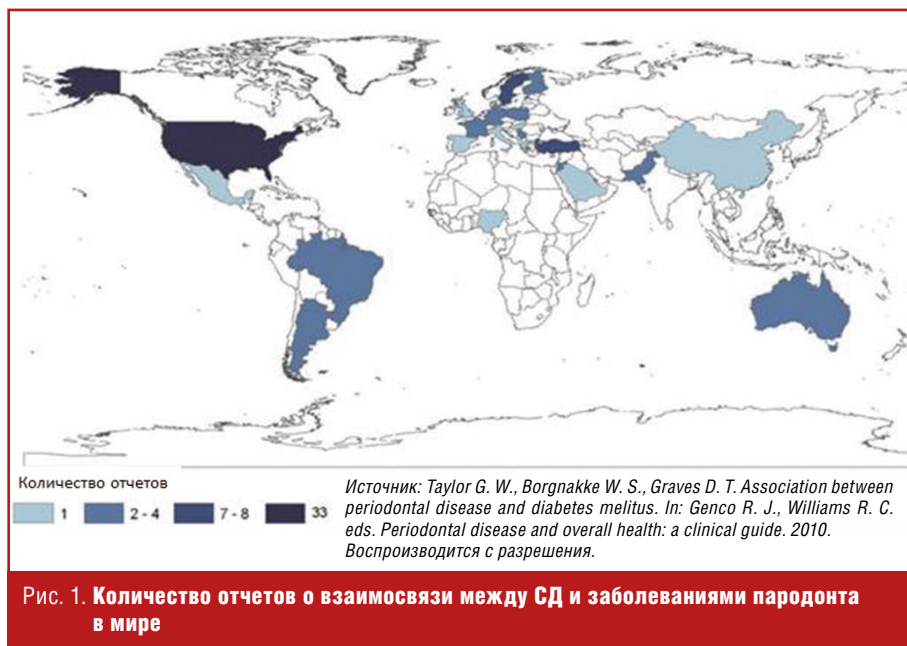


Рис. 1. Количество отчетов о взаимосвязи между СД и заболеваниями пародонта в мире

шестым осложнением СД, наряду с нейропатией, нефропатией, ретинопатией и микро- и макрососудистыми заболеваниями [8].

В ряде исследований была продемонстрирована более высокая распространенность заболеваний пародонта среди пациентов с СД, чем среди здоровых людей [9]. В обширном поперечном исследовании Grossi и др. [10] показали, что у больных СД в два раза чаще, чем у не страдающих диабетом, происходит потеря зубодесневого прикрепления. Исследователь Firatli [9] в течение 5 лет проводил наблюдения за пациентами с СД 1-го типа и контрольной группой здоровых лиц. У пациентов с диабетом потеря зубодесневого прикрепления была значительно выраженной, чем в контрольной группе. В другом исследовании поперечного среза Bridges и др. [11] обнаружили, что диабет оказывает поражающее влияние на ткани пародонта по всем параметрам, включая степень кровоточивости, глубину пародонтальных карманов, потерю прикрепления и утраченные зубы. По сути, это исследование показало, что у пациентов с сахарным диабетом в 5 раз выше вероятность развития частичной вторичной адентии, чем у лиц, не страдающих диабетом [12].

Влияние заболеваний пародонта на гликемический контроль

Хроническая пародонтальная инфекция обеспечивает постоянное выделение провоспалительных цитокинов, которые могут быть связаны с развитием резистентности тканей к инсулину и плохим гликемическим контролем у пациентов с СД [13, 14]. В воспаленных тканях

пародонта, как правило, повышается уровень медиаторов воспаления, связанных с процессом разрушения тканей, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, интерлейкин-1 β , простагландин E_2 и матриксные металло-протеиназы [14]. В дополнение к местной деструкции, при воспалении увеличивается проницаемость капилляров, что может привести к попаданию медиато-

ров воспаления, а также бактериальных продуктов в большой круг кровообращения (рис. 2).

Эти медиаторы играют важную роль в патогенезе развития резистентности к инсулину, ишемической болезни сердца, а также, по последним данным, и диабета [15]. Основываясь на этой теории, было высказано предположение, что успешный контроль бактериальной инфекции пародонта приводит к улучшению клинической картины как пародонтита, так и метаболического контроля СД [13]. Различные исследования [16–21] показали, что скейлинг (снятие твердых зубных отложений) и сглаживание поверхности корня, в дополнении с антибиотикотерапией и без нее, у пациентов с сахарным диабетом привели к клиническим улучшениям, в том числе сокращению глубины пародонтального кармана, уменьшению кровоточивости при зондировании и нагноения, а также к увеличению уровня клинического прикрепления десны. Эти интервенционные исследования [16–24] одновременно оценивали потенциальное влияние различных видов терапии пародонтита на гликемический контроль у лиц с диабетом, измеряя уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Некоторые исследователи [13,



Рис. 2. Повышается уровень инфильтрирующих нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, выделяющих больше цитокинов и простагландинов, что усиливает выраженность воспаления и деструкцию тканей пародонта

16, 21–23] предполагали, что улучшение состояния пародонта положительно повлияет на метаболический контроль, в то время как в других исследованиях этот положительный эффект не оценивался [17, 24, 25]. Al-Mubarak с коллегами [21] недавно провели исследование с целью оценки эффективности влияния скейлинга и сглаживания поверхности корня с дополнительной антибиотикотерапией (доксциклина гиклат, 20 мг 2 раза в сутки) на состояние тканей пародонта и уровень глюкозы в крови у пациентов с диабетом и хроническим пародонтитом. 346 пациентов с диабетом 1-го и 2-го типа и хроническим пародонтитом были рандомизированы на четыре группы: группа 1 получила один сеанс скейлинга и сглаживания поверхности корней (SRP) первоначально и плацебо — таблетки 2 раза в сутки с первого визита в течение трех месяцев; группа 2 получила один сеанс SRP первоначально и доксициклина гиклат (20 мг 2 раза в сутки) с первого визита в течение трех месяцев; группа 3 получила два сеанса сглаживания поверхности корня: первоначально и затем через 6 месяцев, а также плацебо — таблетки 2 раза в сутки на период 3 месяца, начиная с первого посещения и после визита спустя 6 месяцев; группа 4 получила 2 сеанса сглаживания поверхности корня (в первое посещение и через 6 месяцев) и доксициклина гиклат (20 мг 2 раза в сутки) на период 3 месяца, начиная с первого посещения и визита спустя 6 месяцев. Были взяты образцы венозной крови для оценки уровня HbA_{1c} , также была проведена оценка состояния тканей пародонта. Было обнаружено, что у пациентов с $HbA_{1c} \leq 8,8\%$ уровень гликозилированного гемоглобина значительно снизился ($p < 0,05$) как в каждой группе, так и в целом. Все группы достигли статистически значимых ($p < 0,05$) улучшений по большинству стоматологических параметров в последующие посещения по сравнению с исходным состоянием. Таким образом, было сделано заключение, что сглаживания поверхности корня и дополнительная терапия может значительно уменьшить уровень HbA_{1c} для пациентов с СД ($\leq 8,8\%$).

В заключение следует отметить, что большое число систематических исследований в различных популяциях дают основания для поддержания существующих доказательств, что лечение пародонтита может способствовать контролю уровня глюкозы в крови и, возможно, снижению тяжести осложнений СД.

Рекомендации

1. Медицинские работники должны иметь представление о возможных последствиях заболеваний пародонта у больных СД, а также обсудить со своими пациентами повышенный риск возникновения заболеваний пародонта.
2. Стоматологи должны способствовать диагностике и направлению пациентов с нераспознанными случаями СД в соответствующие лечебные учреждения. Врачи-стоматологи также должны осуществлять контроль инфекции полости рта у всех пациентов с СД, особенно при наличии тяжелого пародонтита, что уменьшает тяжесть воспаления и дискомфорт, и может способствовать улучшению гликемического контроля.
3. Врачи общей практики должны распознавать клинические проявления пародонтита и учитывать состояние полости рта, чтобы пациенты с СД, у которых есть осложнения в полости рта, могли бы своевременно обратиться к стоматологу для последующего лечения.
4. Стоматологи и медицинские работники других специальностей должны сотрудничать для надлежащего ведения пациентов с СД, особенно если у них есть пародонтит. ■

Литература

1. Grossi S. G., Genco R. J. Periodontal disease and diabetes mellitus: A two-way relationship // *Ann Periodontol*. 1998; 3: 51–61.
2. Soskolne W. A., Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: An overview // *Ann Periodontol*. 2001; 6: 91–98.
3. World Health Organization. The World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva: World Health Organization; 2002.
4. Wild S., Roglic G., Green A., King H. Global prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care*. 2004; 27: 1047–1053.
5. Al-Nozha M. M., Al-Maatouq M. A., Al-Mazrou Y. Y., Al-Harhi S. S. A Diabetes mellitus in Saudi Arabia // *Saudi Med J*. 2004; 25: 1603–1610.
6. Elhadd T. A., Al-Amoudi A. A., Alzahrani A. S. Epidemiology, clinical and complications profile of diabetes in Saudi Arabia: A review // *Ann Saudi Med*. 2007; 4: 241–250.
7. International Diabetes Federation: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>.
8. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. 1993; 16: 329–334.
9. Firatli E. The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus. Results after 5 years // *J Periodontol*. 1997; 68 (2): 136–140.
10. Grossi S. G., Zambon J. J., Ho A. W., Koch G., Dunford R. G., Machtei E. E. and others. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss // *J Periodontol*. 1994; 65 (3): 260–267.

11. Bridges R. B., Anderson J. W., Saxe S. R., Gregory K., Bridges S. R. Periodontal status of diabetic and non-diabetic men: effects of smoking, glycemic control, and socioeconomic factors // *J Periodontol*. 1996; 67 (11): 1185–1192.
12. Moore P. A., Weyant R. J., Mongelluzzo M. B., Myers D. E., Rossie K., Guggenheimer J. and others. Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of tooth loss and edentulism // *J Public Health Dent*. 1998; 58 (2): 135–142.
13. Grossi S. G., Skrepinski F. B., DeCaro T. et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin // *J Periodontol*. 1997; 68: 713–719.
14. Lalla E. Periodontal infections and diabetes mellitus: When will the puzzle be complete? // *J Clin Periodontol*. 2007; 34: 913–916.
15. Ridker P. M., Wilson P. W., Grundy S. M. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? // *Circulation*. 2004; 109: 2818–2822.
16. Rodrigues D. C., Taba M. J., Novaes A. B., Souza S. L., Grisi M. F. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus // *J Periodontol*. 2003; 74: 1361–1367.
17. Promsudhi A., Pimapsri S., Deerochanawong C., Kanchanasita W. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects // *Oral Dis*. 2005; 11: 293–298.
18. Faria-Almeida R., Navarro A., Bascones A. Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis // *J Periodontol*. 2006; 77: 591–598.
19. Navarro-Sanchez A. B., Faria-Almeida R., Bascones-Martinez A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis // *J Clin Periodontol*. 2007; 34: 835–843.
20. O'Connell P. A., Taba M., Nomizo A. et al. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers // *J Periodontol*. 2008; 79: 774–783.
21. Al Mubarak S., Rass M. A., Alsuyyed A., Al Zoman K., Al Sohail A., Sobki A. et al. A new paradigm between mechanical scaling and root planing combined with adjunctive chemotherapy for glycated hemoglobin improvement in diabetics // *Intern J Diabetes Mellitus*. 2010; 2: 158–164.
22. Stewart J. E., Wager K. A., Friedlander A. H., Zadeh H. H. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus // *J Clin Periodontol*. 2001; 28: 306–310.
23. Kiran M., Arpak N., Unsal E., Erdoğan M. F. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus // *J Clin Periodontol*. 2005; 32: 266–272.
24. Janket S. J., Wightman A., Baird A. E., Van Dyke T. E., Jones J. A. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies // *J Dent Res*. 2005; 84: 1154–1159.
25. Gonçalves D., Correa F. O., Khalil N. M., de Faria Oliveira O. M., Orrico S. R. The effect of non-surgical periodontal therapy on peroxidase activity in diabetic patients: A case-control pilot study // *J Clin Periodontol*. 2008; 35: 799–806.

Забота о здоровье десен Ваших пациентов



Одобрено
Стоматологической
Ассоциацией России



ОПОЛАСКИВАТЕЛЬ ДЛЯ ПОЛОСТИ РТА

Для дополнительного ежедневного контроля образования зубного налета
Содержит 0,075% цетилпиридиния хлорида и 225 ppm фторида

ЗУБНАЯ ЛЕНТА

Для ежедневного удаления зубного налета из межзубных промежутков



МЕЖЗУБНЫЕ ЕРШИКИ

Для ежедневного удаления зубного налета из межзубных промежутков

ЗУБНАЯ ПАСТА

с технологией Триклозан / Сополимер (1450 ppm F⁻)

Для длительного антибактериального эффекта и прямого противовоспалительного действия на десны



ЗУБНАЯ ЩЕТКА

Утонченные щетинки эффективно и бережно удаляют налет, особенно вдоль линии десен



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

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

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

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

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

Реклама

Colgate®

ВАШ ПАРТНЁР В ЗДОРОВЬЕ ПОЛОСТИ РТА

www.colgateprofessional.ru

К вопросу о метаболических нарушениях у детей со сниженным уровнем витамина D и ожирением

И. Л. Никитина¹, доктор медицинских наук, профессор

А. М. Тодиева

Т. Л. Каронова, кандидат медицинских наук

Е. Н. Гринева, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Установлена взаимосвязь уровня витамина D, адипоцитокинов и количества жировой ткани у детей и подростков. Дефицит и недостаточность 25(OH)D были ассоциированы с высоким уровнем лептина у детей с ожирением. Уровень адипонектина у детей с ожирением был ниже, чем в группе с нормальной массой тела.

Ключевые слова: 25(OH)D, ожирение, дети, адипоцитокины, лептин, адипонектин.

Abstract. Confirmed correlations between adipocytokine levels, 25(OH)D levels and the amount of fatty tissue in obese children. The low level of 25(OH)D was associated with the high level of leptin in obese children. The level of adiponectine was lower in obese children than in normal weight children.

Keywords: 25(OH)D, obese children, adipocytokine, leptine, adiponectine.

Актуальным и относительно новым является изучение плейотропных эффектов витамина D на различные аспекты здоровья. К их числу относится понимание взаимоотношений и взаимного влияния снижения уровня витамина D и метаболических расстройств, сопровождающих избыток веса и ожирение. Ожирение в последние десятилетия становится одной из важнейших проблем для жителей большинства стран мира. Эпидемический рост избытка веса и ожирения во всех возрастных группах, включая детей, сопровождающийся увеличением метаболических и кардиоваскулярных расстройств, ассоциированных с возрастанием риска ранней инвалидизации и смертности, обосновывает чрезвычайную актуальность принятия мер, направленных на прерывание этой цепи патологических событий [1–9]. При этом возможности оказания медицинской помощи при ожирении остаются весьма ограниченными и включают, особенно в детской популяции, в основном рекомендации по коррекции образа жизни, стилю питания, двигательной активности. Однако следует понимать, насколько с позиции практикующего врача сложно в процессе нечастых визитов полностью изменить сложив-

шиеся стереотипы, которые, как правило, поддерживаются всеми членами семьи, не всегда готовыми к переменам привычного стиля жизни, даже ради страдающего ожирением и метаболическими расстройствами ребенка. Ожирение является многофакторным заболеванием, в генезе которого играют роль как наследственные, так и многочисленные внешнесредовые стимулы. Понимание роли отдельных компонентов системы регуляции накопления и обмена жировой ткани, их взаимосвязи, несомненно, способно не только расширить представления о патогенезе ожирения, но и предложить новые терапевтические возможности его коррекции. В последние годы в литературе широко обсуждаются плейотропные эффекты витамина D, в частности, его влияние на накопление и обмен жировой ткани. При этом причинно-следственные взаимоотношения дефицита витамина D и ожирения являются не до конца понятными. С одной стороны, обсуждается негативное влияние избытка жира на повышение катаболизма и образование неактивных форм витамина D, избыточное депонирование его в жировой ткани, снижение активности альфа-гидроксилаз в инфильтрированной жиром печени. С другой стороны, широкая представленность и возможности экспрессии рецепторов витамина D в жировой ткани, участвующих в липогенезе, липолизе

и адипогенезе, повышение содержания паратгормона (ПТГ), отмечающееся при дефиците витамина D и активирующее липогенез, позволяют рассматривать витамин D в качестве самостоятельного фактора риска накопления жировой ткани [10–13]. Известно также, что в жировой ткани широко представлены многочисленные биологически активные вещества — адипоцитокины, обладающие как локальными (аутокринными и паракринными), так и системными (эндокринными) эффектами. Нарушения количественных и качественных взаимоотношений между ними изменяют клеточный и тканевой сигналинг, что способно значительно повлиять на процессы накопления и метаболизма жировой ткани [14–19]. Поэтому изучение возможных взаимосвязей между содержанием витамина D, некоторыми адипоцитокинами и параметрами жирового и углеводного метаболизма, инсулинорезистентностью (ИР) в зависимости от количества и распределения жировой ткани у детей и подростков с ожирением представляет несомненный научный и практический интерес.

Пациенты и методы исследования

Исследование проводилось в Северо-Западном регионе России в 2012–2013 гг. В исследовании приняли участие 66 детей с первичным экзогенно-конституциональным ожи-

¹ Контактная информация:
nikitina0901@gmail.com

рением в возрасте 7–17 лет (средний возраст 12,6 года). Диагноз ожирения устанавливали при значении индекса массы тела (ИМТ) более 95 перцентилей для данного пола и возраста [20]. Критериями исключения явились: ожирение вследствие других эндокринных заболеваний (гипотиреоз, гиперкортицизм, гипопитуитаризм и другие виды), ожирение вследствие травм гипоталамо-гипофизарной области, ожирение вследствие генетических синдромов. В исследование вошли 37 мальчиков (56%) и 29 девочек (44%), среди них в препубертате (Tanner I) — 16 детей (24%), вступившие в пубертат (Tanner II–IV) — 50 человек (76%). Оценку полового статуса проводили согласно классификации Tanner [1968]. Объем тестов измеряли с помощью орхиметра Prader.

Дети относились к белой европеоидной популяции, постоянно проживали в Северо-Западном регионе РФ. Антропометрическое обследование включало измерение роста, веса, расчет показателя индекса массы тела (ИМТ) по формуле $[\text{вес (кг)}/\text{рост (м)}^2]$. ИМТ оценивали по стандартизированным перцентильным таблицам (Всемирная Организация Здравоохранения, 2007), а также таблицам Z-score с расчетом стандартного отклонения SDS (Standart DeviationScore) с использованием метода MLS по формуле $\text{SDS ИМТ} = ((\text{ИМТ}/\text{M})^L - 1)/(L \cdot S)$. Критерием ожирения считали $\text{SDS ИМТ} > 2$ [21, 22]. Измерение окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) проводили сантиметровой лентой стандартными методами. При величине ОТ > 90 перцентилей для пола и возраста диагностировали абдоминальное ожирение (АО) [23]. Оценку полового развития проводили согласно стадиям Tanner: Tanner I — отсутствие вторичных половых признаков, Tanner II–V соответственно последовательные стадии полового развития.

Для изучения влияния тяжести ожирения на обеспеченность витамином D, плазменный уровень адипокинов и метаболические параметры дети были подразделены на две группы сравнения: 1-я группа — дети с умеренным ожирением ($\text{SDS ИМТ} < 3$); 2-я группа — дети с выраженным, или морбидным, ожирением ($\text{SDS ИМТ} > 3$).

В группу контроля вошли дети без ожирения (ИМТ менее 85 перцентилей для данного возраста и пола), сопоставимые по полу и возрасту с группами сравнения; в данной группе уровень

витамина D исследован у 54 человек, уровень адипокинов у 14 человек.

Определение обеспеченности организма витамином D проводили путем определения содержания 25(ОН)D (промежуточной биологически малоактивной транспортной формы — кальцидол) в плазме крови иммуноферментным методом на анализаторе AbbottArchitect 8000. Оценку результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (2011): дефицит витамина D — 25(ОН)D менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л); недостаточность витамина D — 25(ОН)D 21–29 нг/мл (51–75 нмоль/л); нормальное содержание витамина D — 25(ОН)D 30–100 нг/мл (76–250 нмоль/л). Содержание 25(ОН)D более 100 нг/мл (более 250 нмоль/л) расценивали как избыток витамина D [24]. Для дифференцированной оценки взаимосвязи недостаточного обеспечения витамина D и тяжести ожирения, типа локализации жира, параметров углеводного и липидного обмена сравнительный анализ проводили в четырех группах, различавшихся по уровню 25(ОН)D: 1-я группа — дефицит витамина D; 2-я группа — недостаточность витамина D; 3-я группа — объединенные данные дефицита и недостаточности, в целом определяемые термином «сниженная обеспеченность организма витамином D», 4-я группа — нормальное содержание витамина D. При подтверждении снижения обеспеченности витамином D детям с ожирением (10 чел.) был назначен препарат Аквадетрим (колекальциферол) в дозе 1500 ЕД на 3 мес.

Уровень глюкозы плазмы оценивали глюкозоксидазным методом, набором реагентов GLUCCL для анализатора AbbottArchitect 8000 (США) (референсный интервал 3,89–5,5 ммоль/л). Содержание инсулина в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом, набором реагентов и калибраторов ELECSYS Insulin для анализатора Roche Diagnostics Cobas e411 (ROCHE, Германия) (референсный интервал 17,8–173,0 пмоль/л). Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) определяли набором реактивов и калибраторов для анализатора AbbottArchitect 8000 (референсный интервал 4,0–6,0%). Обследуемым был проведен стандартный оральная глюкозотолерантный тест (ОГТТ) (нагрузка глюкозой 1,75 г/кг, не более 75 г)

с определением уровней глюкозы и инсулина через 120 мин после нагрузки глюкозой. Нарушение гликемии натощак (НГТ) диагностировали при гликемии натощак $> 5,6$ ммоль/л; нарушение толерантности к углеводам (НТУ) — при уровне гликемии через 120 мин $> 7,8$ ммоль/л. Индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) рассчитывали по формуле: $\text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$. За нормативный показатель HOMA-IR принимали значения менее 3,2 у детей, не вступивших в пубертат (Tanner I), менее 4 у подростков (Tanner II–IV).

Содержание холестерина (референсный интервал 0,00–5,17 ммоль/л), триглицеридов (референсный интервал 0,00–1,69 ммоль/л), липопротеидов высокой (референсный интервал 1,04–1,55 ммоль/л) и низкой плотности (референсный интервал 2,59–4,11 ммоль/л) исследовали иммуноферментным методом, набором реактивов, калибраторов и преципитатов для анализатора Roche Diagnostics CobasIntegra 400 (Германия).

Содержание адипоцитокинов лептина и адипонектина исследовали с помощью ручного планшетного определения иммуноферментным методом набором реактивов Human Adiponectin ELISA, фирмы BioVendor.

Исследование содержания паратгормона (ПТГ) проводили иммуноферментным методом с помощью реактивов и калибраторов для анализатора Roche Diagnostics CobasIntegra 400 (Германия) (референсный интервал 15–65 пг/мл). Оценку количества и распределения жировой ткани в организме проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) с использованием аппарата LunarProdigy (США) в режиме сканирования всего тела (TotalBodyComposition, лучевая нагрузка 0,0003 мГр). Исследовали общее содержание жира в организме, процентное содержание андроида и гинеоидного жира и их соотношение. На основании данных общего количества жира был произведен расчет индекса массы жира (ИМЖ). Данная формула представляет собой отношение количества жира (кг) к росту, возведенному в квадрат: $\text{ИМЖ} = \text{ОКЖ (кг)}/\text{рост (м)}^2$, где ОКЖ — общее количество жира. Референсные значения ИМЖ для взрослых: мужчины — до 4–6 кг/м², женщины — 5,0–8,9 кг/м². Значение

ИМЖ ≥ 13 и 9 у женщин и мужчин соответственно свидетельствует об ожирении (для детской популяции нормативы отсутствуют).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в среде пакета Excel 2003 for Windows XP. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с использованием критерия Вилкоксона (W-критерий) и критерия χ^2 , с поправками для малых выборок: если один из показателей был менее 4, то вводилась поправка Йейтса, а в том случае, если один из показателей был менее 4, а общее число показателей менее 30, то расчет производился по критерию Фишера. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, доверительный интервал (ДИ) 95%. Для выяснения связи между исследуемыми показателями проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону. Значимость различий принимали за достоверную при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При клинической характеристике обследованных детей с ожирением было установлено, что ИМТ $> 3SDS$, свидетельствующий о выраженном, или морбидном, ожирении имели 28 человек (42%) (медиана SDS ИМТ = 3,49 кг/м² [3,28–3,79]). Число детей с ожирением и ИМТ $< 3SDS$ составило 38 чел. (58%) (медиана SDS ИМТ = 2,47 кг/м² [2,22–2,75]). Абдоминальное ожирение (АО) было выявлено у 41 человека (62%), при этом в группе SDS ИМТ > 3 все дети имели АО. Медиана ИМЖ в группе детей с ожирением составила 12,7 кг/м² [11,1–14,8], что свидетельствовало о значительном вкладе жира в общую структуру мягких тканей у детей и согласовалось с наблюдениями, опубликованными нами ранее [8]. Среди обследованных у 16 (24%) детей с ожирением отсутствовали признаки старта препубертата (Tanner I), остальные находились на разных стадиях полового развития (Tanner II–V).

Мы оценили статус витамина D у детей с различной массой тела. Медиана 25(OH)D в группе детей с ожирением составила 17,05 нг/мл [13,5–22,3]. Дефицит витамина D имел место у 41 ребенка (62%), недостаточность — у 20 детей (30%), а нормальная обеспеченность у 5 человек (8%) с ожирением. Анализ 25(OH)D в груп-

Таблица 1
Характеристика обеспеченности витамином D в зависимости от массы тела

Параметр	Ожирение (n = 66)	Нормальная масса тела (n = 54)	χ^2	P
Медиана 25(OH)D, нг/мл	17,05	17,9		
Дефицит (25(OH)D < 20 нг/мл), %	62	68,5	0,8	$> 0,05$
Недостаточность (25(OH)D 21–29 нг/мл), %	30	26	0,3	$> 0,05$
Сниженная обеспеченность (25(OH)D 0–29 нг/мл), %	92	94,5	0,7	$> 0,05$
Норма (25(OH)D > 30 нг/мл), %	8	5,5		

Примечание: анализ по критерию χ^2 (сравнение с группой нормы 25(OH)D); n — число пациентов.

Таблица 2
Характеристика обеспеченности витамином D в подгруппах с ожирением

Параметр	ИМТ $< 3SDS$ (n = 38)	ИМТ $> 3SDS$ (n = 28)	χ^2	P
Медиана 25(OH)D, нг/мл	17,2	17,0		
Дефицит (25(OH)D < 20 нг/мл), %	58	68	0,4	$> 0,05$
Недостаточность (25(OH)D 21–29 нг/мл), %	32	29	0,3	$> 0,05$
Сниженная обеспеченность (25(OH)D 0–29 нг/мл), %	90	97	0,3	$> 0,05$
Норма (25(OH)D > 30 нг/мл), %*	10	3		

Примечание: * анализ по критерию χ^2 (сравнение с группой нормы 25(OH)D); n — число пациентов.

пе детей и подростков с нормальной массой тела показал дефицит витамина D у 37 человек (68,5%), недостаточность — у 14 человек (26%) и нормальную обеспеченность у 3 человек (5,5%). Медиана 25 (OH)D в контрольной группе составила 17,9 нг/мл [16,0–21,8]. Статистически значимых различий в статусе витамина D в подгруппах среди детей с нормальным весом и ожирением установлено не было, и количество пациентов с недостаточной обеспеченностью витамином D оказалось сопоставимо значимым в группах вне зависимости от массы тела. Также не выявлено статистических различий в зависимости от пола: медиана 25(OH)D у девочек составила 19,8 нг/мл, у мальчиков — 16,6 нг/мл ($p > 0,05$) (табл. 1).

Сравнительный анализ содержания 25(OH)D в зависимости от тяжести ожирения показал значимое снижение его уровня как у детей с умеренным, так и с морбидным ожирением, не имея при этом статистических различий (медиана 25(OH)D соответственно 17,2 нг/мл и 17,0 нг/мл, $p > 0,05$). Характер локализации жировой ткани также не оказывал существенного влияния на степень снижения уровня 25(OH)D (табл. 2).

В литературе широко обсуждается влияние как собственно ожирения, так недостаточности витамина D на изменения углеводного и жирового обмена, определяющие в итоге степень метаболического и кардиоваскуляр-

ного риска. При этом вклад каждого из факторов остается не до конца изученным. Среди обследованных нами пациентов нарушения углеводного обмена в общей группе детей и подростков с ожирением были представлены 2 случаями СД 2-го типа (по 1 случаю в подгруппах с ИМТ $< 3SDS$ и $> 3SDS$), НТУ у 5 пациентов и НГТ у 4 пациентов. Повышение уровня HbA_{1c} более 6% выявлено у 5 пациентов с ожирением (7,5%). ИР была диагностирована почти у половины пациентов с ожирением (32 чел., 48%), при этом всего у 4 детей (25%) в препубертате и у 28 (56%) подростков, предсказуемо возрастающая параллельно прогрессированию полового развития. При анализе параметров углеводного обмена в зависимости от обеспеченности витамином D не было получено различий в уровне HbA_{1c} и количественной представленности ИР в группах ($p > 0,05$). Подобные результаты получены при анализе нарушений углеводного обмена, включая сахарный диабет 2-го типа, представленность которых в группах с разной степенью содержания 25(OH)D значимо не различалась ($p > 0,05$). Однако следует подчеркнуть, что среди детей с ожирением и нормальной обеспеченностью витамином D нарушений углеводного обмена выявлено не было.

Нарушения липидного обмена были достаточно широко представлены в группах детей с ожирением и разной

Таблица 3

Ассоциации уровня 25(ОН)D с метаболическими параметрами у детей с ожирением

Параметр	1-я группа, дефицит 25(ОН)D, (n = 41) %	χ^2	p	2-я группа, недостаточность 25(ОН)D (n = 20), %	χ^2	p	3-я группа, сниженная обеспеченность 25(ОН)D (n = 61), %	χ^2	p	4-я группа, нормальная обеспеченность 25(ОН)D (n = 5), %
HbA _{1c} > 6%	7	0,1	> 0,05	10	0,6	> 0,05	8	0,04	> 0,05	0
Инсулинорезистентность	61	1,6	> 0,05	30	0,4	> 0,05	51	0,7	> 0,05	20
Нарушения углеводного обмена, включая СД 2-го типа	20	0,6	> 0,05	8	0,8	> 0,05	17	0,7	> 0,05	0
Гиперхолестеринемия	19,5	0,2	> 0,05	15	0,5	> 0,05	18	0,2	> 0,05	0
Липопротеины высокой плотности < 1,03 ммоль/л	46	3,8	< 0,05	40	0,1	> 0,05	44	3,2	> 0,05	0
Триглицериды > 1,7 ммоль/л	17	0,2	> 0,05	10	0,6	> 0,05	14,5	0,1	> 0,05	0

Примечание: анализ по критерию χ^2 проводился в 1-й, 2-й, 3-й группах в сравнении с 4-й группой; n — число пациентов.

степенью снижения 25(ОН)D и отсутствовали у детей, имеющих ожирение и нормальный уровень 25(ОН)D. Установлено, что дефицит витамина D у детей с ожирением ассоциирован с дислипидемией за счет снижения низкоатерогенных фракций липидов; при этом подобные ассоциации отсутствуют у детей с ожирением и недостаточностью или нормальным содержанием витамина D ($p < 0,05$). Количественная представленность гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии статистически значимо не различалась в подгруппах в зависимости от уровня 25(ОН)D ($p > 0,05$) (табл. 3).

В настоящее время накоплено достаточно убедительных данных, подтверждающих роль жировой ткани как самостоятельного эндокринного органа, способного секретировать и депонировать биологически активные вещества — адипоцитокينات, имеющие как ауто- и паракринную, так и эндокринную направленность действия. Так, к числу наиболее изученных можно отнести лептин — полифункциональный адипокин, играющий ключевую роль в процессах сигналинга «периферия, жировая ткань — центр, анализаторы ЦНС», посредством которого происходит регулирование количества жировой ткани, активация системы гонадостата, управление пищевым поведением и т. д. Нарушение лиганд-рецепторных взаимодействий в отношении лептина ведет к серьезным нарушениям, касающимся в первую очередь жирового обмена. Роль лептина продолжает изучаться. По мнению некоторых исследователей избыточное количество лептина вследствие ожирения способно негативно влиять на функциональные эффекты D, снижая активность фермента альфа-

гидроксилазы, катализирующей реакции образования активного метаболита витамина D кальцитриола [10, 13]. Другим адипоцитокинном, обладающим уникальной антидиабетической, антиатерогенной и противовоспалительной активностью, является адипонектин. Снижение уровня адипонектина сыворотки крови выявляется у людей, страдающих ожирением, сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа), артериальной гипертензией, дислипидемией и ишемической болезнью сердца. Более того, во взрослой популяции низкий уровень адипонектина (менее 4,0 мкг/мл) является независимым фактором риска развития СД 2-го типа и дислипидемий [16, 18]. В некоторых исследованиях показано снижение уровня адипонектина при прогрессировании пубертата, при нарастании уровня тестостерона. Взаимоотношения как лептина, так и адипонектина с уровнем 25(ОН)D при разной степени накопления жировой ткани являются недостаточно изученными.

При количественной оценке уровня лептина получены данные, свидетельствующие о значительном повышении его в группе детей и подростков с ожирением по сравнению с группой детей с нормальной массой тела (медианы соответственно 51,5 [40,7–76,7] нг/мл и 3,9 [2,9–7,1] нг/мл, $p < 0,05$); у всех пациентов с ожирением имело место превышение уровня лептина выше референсных норм. Сывороточная концентрация адипонектина в группе детей с нормальной массой тела составила 6,3 [5,5–8,7] мкг/мл, в группе с ожирением содержание адипонектина было ниже — 5,57 [5,6–8,7] мкг/мл, но статистически незначимо ($p > 0,05$). При сравнительном ана-

лизе адипоцитокитов внутри группы детей с ожирением в зависимости от уровня 25(ОН)D было установлено следующее. Сывороточные концентрации лептина у детей с ожирением как при дефиците (58,3 [46,8–81,6] нг/мл), так и при недостаточности витамина D (51,5 [40,7–76,7] нг/мл) были значимо выше по сравнению с группой с нормальным уровнем 25(ОН)D (26,3 [26,1–48,1] нг/мл, $p < 0,05$). В отношении адипонектина не было получено статистически значимых различий в зависимости от сывороточной концентрации 25(ОН)D. Так, в группе детей с ожирением и дефицитом витамина D уровень адипонектина был ниже (5,3 [3,9–6,0] мкг/мл) по сравнению с данными у детей с нормальным уровнем витамина D (8,2 [5,6–8,7] мкг/мл), но без достоверных различий в группах ($p > 0,05$).

Также был проведен анализ концентраций адипоцитокитов в группах с разным содержанием 25(ОН)D у детей с ожирением и нормальной массой тела. Сывороточная концентрация лептина, несмотря на значимо более высокий уровень в целом в группе с ожирением, еще более возрасала при наибольшей выраженности снижения 25(ОН)D (соответственно W-критерий 3,5 в группах с недостаточностью витамина D с ожирением и нормальной массой тела и W-критерий 4,16 в группах с дефицитом витамина D с ожирением и нормальной массой тела). Подобное сравнение динамики уровня адипонектина в зависимости от содержания 25(ОН)D в группах с ожирением и нормальной массой показало противоречивые результаты. Так, в группе детей с дефицитом витамина D и ожирением уровень адипонектина оказался ниже по сравнению

Таблица 4

Сравнительный анализ уровня адипоцитокинов в зависимости от уровня 25(OH)D у детей с ожирением

Показатель	Дефицит 25(OH)D (n = 41)	Недостаточность 25(OH)D (n = 20)	Сниженная обеспеченность 25(OH)D (n = 61)	Норма 25(OH)D (n = 5)	Общая группа (n = 66)	W-критерий *	P
Лептин, нг/мл	58,3 [46,8–81,6]	51,5 [40,7–76,7]	57,9 [43,3–80,0]	26,3 [26,1–48,3]	51,5 [40,7–76,7]	0,84** 2,35*** 2,03****	> 0,05 < 0,05 < 0,05
Адипонектин, мкг/мл	5,3 [3,9–6,0]	6,0 [5,2–7,9]	5,4 [4,2–7,1]	8,2 [5,6–8,7]	5,57 [5,6–8,7]	0,56** 1,67*** 1,95****	> 0,05 > 0,05 = 0,05

Примечание: * W-критерий — критерий Вилкоксона (показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха); n — число пациентов; ** — сравнение: дефицит/недостаточность; *** — сравнение: дефицит/норма; **** — сравнение: недостаточность/норма.

с группой с дефицитом витамина D и нормальным весом (5,5 [3,9–6,0] мкг/мл при ожирении и 6,3 [6,1–8,0] мкг/мл при нормальном весе, $p < 0,05$), в то время как в группе с недостаточностью витамина D данные были противоположными — адипонектин был выше при нормальной массе по сравнению с данными в группе с ожирением (6,0 [5,2–7,9] мкг/мл при ожирении и 5,7 [4,3–8,1] мкг/мл при нормальном весе, $p < 0,05$) (табл. 4).

Для уточнения характера, направленности и силы взаимосвязей между количеством жировой ткани, показателями углеводного и липидного обмена, сывороточными уровнями 25(OH)D, ПТГ, адипоцитокинами был проведен корреляционный анализ. Установлена отрицательная корреляция между ИМТ и уровнем 25(OH)D ($r = -0,28$, $p < 0,05$), которая значимо усиливалась в подгруппе с ИМТ $> 3SDS$ ($r = -0,41$, $p < 0,05$), что свидетельствовало о снижении обеспеченности витамином D при нарастании массы тела. Напротив, корреляция между ИМТ и лептином носила сильный положительный характер и как в целом в группе детей с ожирением ($r = 0,6$, $p < 0,05$), так и в подгруппах с ИМТ $> 3SDS$ ($r = 0,48$, $p < 0,05$) и ИМТ $< 3SDS$ ($r = 0,36$, $p < 0,05$). Выявленные связи свидетельствовали о возрастании уровня лептина при увеличении ИМТ. Также была установлена сильная положительная корреляция между уровнем лептина во всех подгруппах детей с ожирением с ИМЖ ($r = 0,77$, $p < 0,05$), что подтвердило однонаправленные связи между уровнем лептина и количеством именно жировой ткани. Несмотря на то, что непосредственно уровни лептина и 25(OH)D не коррелировали между собой ($r = -0,21$, $p > 0,05$), описанные выше разнонаправленные связи каждого из них с ИМТ свидетельствовали о снижении обеспеченности витамином D при возрастании уровня леп-

тина и подтверждали мнение ряда исследователей о негативном влиянии лептина на активность фермента альфа-гидроксилазы, необходимой для синтеза биологически активного метаболита витамина D кальцидиола [10, 13]. Статистически значимых корреляций адипонектина с ИМТ и ИМЖ у детей с ожирением выявлено не было. В группе детей с нормальной массой тела корреляционных взаимоотношений между 25(OH)D и ИМТ, а также лептином и адипонектином установлено не было.

Поставив перед собой цель разобратся во взаимоотношениях между ожирением, уровнем витамина D и некоторыми метаболическими и гормональными параметрами, мы изучили связи между ПТГ и выше-названными параметрами, тем более что существует мнение о самостоятельном влиянии уровня ПТГ на стимуляцию липогенеза [10]. При исследовании абсолютные значения ПТГ во всех группах обследованных не выходили за пределы референсного диапазона. Однако были установлены значимые отрицательные корреляции между сывороточными концентрациями ПТГ и 25(OH)D, причем сила отрицательной связи возрастала в группе с более выраженным ожирением ($r = -0,33$, $p < 0,05$ в группе SDS ИМТ < 3 ; $r = -0,56$, $p < 0,05$ в группе SDS ИМТ > 3). Таким образом, снижение обеспеченности витамином D сопровождалось повышением уровня ПТГ, что, в свою очередь, могло оказывать стимулирующее влияние на процессы липогенеза в жировой ткани.

При анализе взаимосвязей метаболических параметров было установлено следующее. У детей с ожирением имела место положительная связь сывороточного уровня лептина с индексом НОМА-IR ($r = 0,36$, $p < 0,05$), а также со степенью увеличения уровня инсу-

лина через 120 минут на фоне глюкозотолерантного теста ($r = 0,40$, $p < 0,05$) и с атерогенными фракциями липидного спектра: с уровнем холестерина ($r = 0,26$, $p < 0,05$) и с уровнем триглицеридов ($r = 0,26$, $p < 0,05$). Позитивная корреляция лептина и ИР отмечалась лишь в группе детей пубертатного возраста. Напротив, в отношении адипонектина была установлена положительная корреляция с низкоатерогенными фракциями липидов высокой плотности ($r = 0,42$, $p < 0,05$), отсутствовала связь с ИР ($r = -0,1$, $p > 0,05$) и имелась сильная отрицательная корреляция с уровнем HbA_{1c} в группе детей препубертатного возраста ($r = -0,61$, $p < 0,05$), свидетельствующая о потенциальном риске нарастания гликемии при снижении уровня адипонектина, которое характерно при ожирении. Что касается плазменных уровней 25(OH)D, то непосредственных взаимосвязей между ними и концентрацией адипоцитокинов установлено не было. Однако получены данные об отрицательной корреляции 25(OH)D с прандиальной гликемией у детей с ожирением (табл. 5).

Метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) считается «золотым стандартом» для определения композиционного состава тела и установления вклада жировой ткани в общую массу тела. Также результаты данного метода позволяют проанализировать характер распределения жировой ткани с установлением преимущественно андройдной либо гиноидной локализации последней. Мы провели корреляционный анализ между ИМТ, уровнем 25(OH)D, адипоцитокинами и показателями ДРА, характеризующими количество и распределение жировой ткани. Так, были получены сильные и умеренные позитивные корреляции ИМТ с ИМЖ ($r = +0,76$, $p < 0,05$), процентным содержанием общего жира ($r = +0,57$,

$p < 0,05$), жира андройдной локализации ($r = +0,63$, $p < 0,05$), окружностью талии ($r = +0,48$, $p < 0,05$) и окружностью бедер ($r = +0,52$, $p < 0,05$). Уровень 25(OH)D отрицательно коррелировал с общим и свободным количеством жира ($r = -0,39$, $p < 0,05$), а также с окружностью талии ($r = -0,46$, $p < 0,05$) и окружностью бедер ($r = -0,41$, $p < 0,05$), что свидетельствовало о возрастании количества жировой ткани различной локализации при уменьшении обеспеченности витамином D. Что касается адипоцитокинов, то плазменный уровень лептина имел позитивные корреляции с андройдным и гиноидным жиром, а также с количеством общего жира и окружностью бедер, в то время как в отношении адипонектина была получена единственная статистически значимая отрицательная связь с количеством свободного жира ($r = -0,41$, $p < 0,05$). Полученные данные подтвердили значение лептина как показателя увеличения вклада жировой ткани при нарастании ИМТ и противоположные характеристики в отношении адипонектина (табл. 6). В целом использование параметров ДРА, характеризующих отдельные составляющие композиционного состава тела, позволяют более детально исследовать взаимоотношения жировой ткани с исследуемыми гормонами.

При анализе результатов применения Аквадетрима в течение 3 месяцев было констатировано восстановление уровня 25(OH)D у 70% обследованных.

Заключение

Обсуждая полученные в ходе исследования результаты, следует отметить, что между ожирением, недостаточностью витамина D, углеводным и липидным метаболизмом и адипоцитокиновым статусом существуют взаимосвязи, носящие разнонаправленный характер и, несомненно, оказывающие взаимное влияние. Ожирение у детей и подростков характеризуется широкой представленностью абдоминального распределения жировой ткани, абсолютно доминирующего по мере нарастания тяжести заболевания с SDS ИМТ более 3. Недостаточность и дефицит витамина D значительно распространены в детской популяции Северо-Западного региона как при ожирении, так и в его отсутствие, однако степень снижения 25(OH)D высоко коррелирует с тяжестью ожирения. При этом установлены существенные различия

Таблица 5

Корреляционный анализ в группе детей с ожирением

		N	R	P
25(OH)D, нг/мл	ИМТ > 95	66	-0,28	< 0,05
25(OH)D, нг/мл	ИМТ > 3 SD	28	-0,41	< 0,05
25(OH)D, нг/мл	ИМТ < 3 SD	38	-0,23	> 0,05
25(OH)D, нг/мл	ИМЖ	34	-0,2	> 0,05
25(OH)D, нг/мл	ИМЖ > 3 SD	12	-0,56	> 0,05
25(OH)D, нг/мл	ИМЖ < 3 SD	22	-0,16	> 0,05
25(OH)D, нг/мл	Лептин	66	-0,21	> 0,05
25(OH)D, нг/мл	Лептин > 3 SD	28	-0,29	> 0,05
25(OH)D, нг/мл	Лептин < 3 SD	38	-0,13	> 0,05
25(OH)D, нг/мл	Адипонектин	66	-0,20	> 0,05
25(OH)D, нг/мл	Адипонектин > 3 SD	28	0,25	> 0,05
25(OH)D, нг/мл	Адипонектин < 3 SD	38	0,23	> 0,05
Лептин, нг/мл	ИМТ > 95	66	0,60	< 0,05
Лептин, нг/мл	ИМТ > 3 SD	28	0,48	< 0,05
Лептин, нг/мл	ИМТ < 3 SD	38	0,36	< 0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМТ > 95	66	-0,16	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМТ > 3 SD	28	-0,33	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМТ < 3 SD	38	-0,1	> 0,05
Лептин, мкг/мл	ИМЖ	34	0,77	< 0,05
Лептин, нг/мл	ИМЖ > 3 SD	12	0,66	< 0,05
Лептин, нг/мл	ИМЖ < 3 SD	22	0,60	< 0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМЖ	34	-0,03	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМЖ > 3 SD	12	-0,3	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	ИМЖ < 3 SD	22	-0,04	> 0,05
ПТГ, пг/мл	25(OH)D	66	-0,4	> 0,05
ПТГ, пг/мл	25(OH)D > 3 SD	28	-0,56	< 0,05
ПТГ, пг/мл	25(OH)D < 3 SD	38	-0,33	< 0,05
ПТГ, пг/мл	Ca ⁺⁺	42	-0,04	> 0,05
ПТГ, пг/мл	ИМТ	66	0,19	> 0,05
ПТГ, пг/мл	ИМТ > 3 SD	28	0,33	> 0,05
ПТГ, пг/мл	ИМТ < 3 SD	38	-0,14	> 0,05
ПТГ, пг/мл	ИМЖ	34	0,04	> 0,05
ПТГ, пг/мл	ИМЖ > 3 SD	12	0,2	> 0,05
ПТГ, пг/мл	ИМЖ < 3 SD	22	-0,24	> 0,05
Лептин, нг/мл	HbA _{1c} , %	58	0,14	> 0,05
Лептин, нг/мл	НОМА-IR	63	0,36	< 0,05
Лептин, нг/мл	Инсулин 120	55	0,4	< 0,05
Лептин, нг/мл	Глюкоза 0	62	0,08	> 0,05
Лептин, нг/мл	Глюкоза 120	62	0,15	> 0,05
Лептин, нг/мл	Холестерин, ммоль/л	63	0,26	< 0,05
Лептин, нг/мл	Триглицериды, ммоль/л	62	0,26	< 0,05
Лептин, нг/мл	ЛПВП, ммоль/л	49	-0,15	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	HbA _{1c} , %	58	-0,17	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	НОМА-IR	63	-0,1	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	Инсулин 120	55	-0,02	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	Глюкоза 0	62	-0,12	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	Глюкоза 120	62	-0,01	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	Холестерин, ммоль/л	63	0,25	< 0,05
Адипонектин, мкг/мл	Триглицериды, ммоль/л	62	-0,12	> 0,05
Адипонектин, мкг/мл	ЛПВП, ммоль/л	49	0,42	< 0,05

Примечания. ИМЖ — индекс массы жира; Ca⁺⁺ — ионизированный кальций; ПТГ — паратгормон.

Таблица 6

Корреляционный анализ в группе с ожирением и параметрами, полученными при двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА)

		N	R	P
SDS IMT	ИМЖ	34	0,76	< 0,05
SDS IMT	A/Г	34	-0,047	> 0,05
SDS IMT	A, %	34	0,63	< 0,05
SDS IMT	G, %	34	0,44	< 0,05
SDS IMT	Total Body, %	34	0,58	< 0,05
SDS IMT	Fat, г	34	0,57	< 0,05
SDS IMT	Fat Free, г	34	0,06	> 0,05
SDS IMT	OT, см	27	0,48	< 0,05
SDS IMT	ОБ, см	27	0,52	< 0,05
SDS IMT	OT/ОБ, см	27	0,047	> 0,05
A, %	OT, см	27	0,14	> 0,05
G, %	ОБ, см	27	0,13	> 0,05
A/Г	OT/ОБ	27	0,63	< 0,05
25(ОН)D, нг/мл	A/Г	34	-0,16	> 0,05
25(ОН)D, нг/мл	A, %	34	0,04	> 0,05
25(ОН)D, нг/мл	G, %	34	0,12	> 0,05
25(ОН)D, нг/мл	Total Body, %	34	-0,03	> 0,05
25(ОН)D, нг/мл	Fat, г	34	-0,39	< 0,05
25(ОН)D, нг/мл	Fat Free, г	34	-0,44	< 0,05
25(ОН)D, нг/мл	OT, см	27	-0,46	< 0,05
25(ОН)D, нг/мл	ОБ, см	27	-0,41	< 0,05
25(ОН)D, нг/мл	OT/ОБ, см	27	-0,1	> 0,05
Лептин	A/Г	34	-0,25	> 0,05
Лептин	A, %	34	0,63	< 0,05
Лептин	G, %	34	0,62	< 0,05
Лептин	Total Body, %	34	0,73	< 0,05
Лептин	Fat, г	34	0,61	< 0,05
Лептин	Fat Free, г	34	-0,03	> 0,05
Лептин	OT, см	27	0,35	> 0,05
Лептин	ОБ, см	27	0,57	< 0,05
Лептин	OT/ОБ, см	27	-0,26	> 0,05
Адипонектин	A/Г	34	-0,21	> 0,05
Адипонектин	A, %	34	0,24	> 0,05
Адипонектин	G, %	34	0,28	> 0,05
Адипонектин	Total Body, %	34	0,23	> 0,05
Адипонектин	Fat, г	34	-0,21	> 0,05
Адипонектин	Fat Free, г	34	-0,41	< 0,05
Адипонектин	OT, см	27	-0,36	> 0,05
Адипонектин	ОБ, см	27	-0,2	> 0,05
Адипонектин	OT/ОБ, см	27	-0,33	> 0,05

в метаболическом статусе, концентрации адипоцитокинов в зависимости от факта наличия и степени тяжести ожирения, стадии пубертата, степени недостаточности витамина D. Так, ИМТ негативно коррелирует с уровнем витамина D и позитивно — с уровнем лептина, который, в свою очередь, имеет сильную позитив-

ную связь с ИМЖ, что в целом подтверждает опосредованные обратные взаимоотношения уровня лептина, всегда возрастающего параллельно степени ожирения, и витамина D, снижающегося в ответ на увеличение жировой массы. Снижение витамина D, в свою очередь, ведет к повышению уровня ПТГ с активацией

процессов липогенеза, дальнейшим нарастанием степени ожирения, увеличением лептина и, таким образом, поддержанием порочного круга прогрессирования метаболических расстройств. Несмотря на то, что высокий уровень лептина является типичным при ожирении, установлены количественные различия, заключающиеся в значимом нарастании лептина при более низком уровне витамина D, что позволяет отнести последний к независимым предикторам прогрессирования накопления жира. Изучаемые параметры оказывают значимое влияние на процессы липидного и углеводного обмена. Так, у детей с ожирением установлены качественные различия роли адипоцитокинов, заключающиеся в прямой корреляции лептина с атерогенными (триглицеридами), а адипонектина — с неатерогенными (липопротеиды высокой плотности) фракциями липидного спектра. При этом уровень 25(ОН)D при ожирении, подобно лептину, сильно ассоциирован с дислипидемией за счет снижения неатерогенных фракций. Более того, возрастание уровня лептина происходит сонаправленно с ростом инсулинорезистентности, причем данные ассоциации выявлены только у детей, вступивших в период пубертата. Что касается адипонектина, то уровень его снижается у пациентов с ожирением по сравнению с нормальной массой тела, а также имеется сильная обратная корреляция сывороточного уровня адипонектина с уровнем гликированного гемоглобина, свидетельствующая о снижении протективного в отношении сахарного диабета эффекта адипонектина у пациентов с ожирением и более низким уровнем последнего. Взаимосвязи адипонектина с уровнем витамина D носят разнонаправленный и порой противоречивый характер, делая преждевременной возможность определенных выводов о характере причинно-следственных отношений между ними.

В заключение следует отметить, что место каждого из исследованных нами параметров требует дальнейшего изучения, однако понятны тесные взаимодействия между ними, приводящие в конечном итоге к формированию самоподдерживающейся патологической системы, для размыкания которой необходима нормализация составляющих ее компонентов, к которым в первую очередь следует отнести витамин D и адипоцитокины жировой

вой ткани. Применение рекомендуемых при ожирении, более высоких доз витамина D (1500 ЕД/сут) позволяет лишь у 2/3 детей нормализовать плазменный уровень 25(ОН)D, что свидетельствует о необходимости продолжения исследований, направленных на установление наиболее адекватных доз и курсов препаратов витамина D для восстановления и поддержания его обеспеченности и превенции, таким образом, негативных взаимных влияний избытка жировой ткани и недостатка витамина D на метаболические процессы. ■

Литература

1. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009. V. 94 (1). P. 26–34.
2. De Borst M. H., de Boer R. A., Stolk R. P. et al. Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial diseases // Current Drug Targets. 2011. V. 12 (1). P. 97–106.
3. Misra M., Pacaud D., Petryk A. et al. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations // Pediatric. 2008. V. 122 (2). P. 398–417.
4. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // The J Clin Endocrinol & Metab. 2011. V. 96 (7). P. 1911–1930.
5. Шилин Д. Е. Витамин-гормон D в клинике XXI века: плейотропные эффекты и лабораторная оценка // Клиническая и лабораторная диагностика. 2010. № 12. С. 17–23.
6. Roth C. L., Elfers C., Kratz M. et al. Vitamin D Deficiency in Obese Children and Its Relationship to Insulin Resistance and Adipokines // The Journal of Obesity. 2011. V. 2011. Article ID 495101.
7. Vaccaro O., Masulli M., Cuomo V. et al. Comparative evaluation of simple indices of insulin resistance // Metabolism. 2004. V. 53 (12). P. 1522–1526.
8. Никитина И. Л., Тодиева А. М., Каронова Т. Л. и др. Ожирение у детей и подростков: особенности фенотипа, ассоциация с компонентами метаболического синдрома // Вопросы детской диетологии. 2012. Ч. 10 (5). С. 23–30.
9. Muscogiuri G., Sorice G. P., Priolella A. et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentration Correlates With Insulin-Sensitivity and BMI in Obesity // Obesity. 2010. V. 18 (10). P. 1906–1910.
10. Каронова Т. Л., Гринева Е. Н., Михеева Е. П., Беляева О. Д., Красильникова Е. И., Никитина И. Л. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитоклинов у женщин репродуктивного возраста // Проблемы эндокринологии. 2012, № 6. С. 19–23.
11. Blum M., Dolnikowski G., Seyoum E., Susan S. H. Vitamin D (3) in fat tissue // Endocr Rev. 2008. V. 33. P. 90–94.
12. Kull M., Kallikorm R., Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels // Intern Med J. 2009. V. 39. P. 256–258.
13. De Paula F. J. A., Rosen C. J. Vitamin D and fat in Vitamin D. Eds D. Feldman, J. W. Pike, J. S. Adams. Academic Press. 2011. P. 769–776.
14. Roth C. L., Elfers C., Kratz M. et al. Vitamin D Deficiency in Obese Children and Its Relationship to Insulin Resistance and Adipokines // The Journal of Obesity. 2011. V. 2011. Article ID 495101.
15. Alemzadeh R., Kichler J., Babar G. et al. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season // Metabolism. 2008. V. 57 (2). P. 183–91.
16. Косыгина А. В. Гормоны жировой ткани — адипонектин и висфатин и экспрессия контролирующих их генов при ожирении у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, 2011. 27 с.
17. Rasouli N., Kern P. A. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity // J Clin Endocrinol Metab. 2008. V. 93 (11). P. 64–73.
18. Florencia Zienke and Christos S Mantzoros Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research // Am J Clin Nutr. 2010. V. 91. P. 258–261.
19. Gautron L., Elmquist J. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance // J Clin Invest. 2011. V. 121 (6). P. 2087–2090.
20. Gilbert P. August. Prevention and Treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008. V. 93 (12). P. 4576–4599.
21. Cole T. J., Freeman J. V., Preece M. A. Body Mass Index reference curves for the UK // Archives of Disease in Childhood. 1995. V. 73. P. 17–24.
22. http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html.
23. Katzmarzyk P. T., Srinivasan S. R. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents // Pediatrics. 2004; 114 (2): 198–205.
24. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2011, 96 (7): 1911–1930.



КЛИНИКА СЕМЕЙНАЯ
СЕТЬ СЕМЕЙНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЦЕНТРОВ

Хирургические клиники сети «Семейная»

Экстренная госпитализация 7 дней в неделю.

единый колл-центр:
+7 (495) 662 5885

адреса клиник:

Наши хирургические клиники являются клиническими базами кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, кафедры Пластической хирургии и кафедры Травматологии и ортопедии.

Оперируют ведущие специалисты, кандидаты и доктора медицинских наук, профессора.

- Пластическая и реконструктивная хирургия;
- Сердечно-сосудистая хирургия;
- Травматология и ортопедия, включая спортивную травму и эндопротезирование суставов;
- Минимально инвазивная и полостная хирургия;

25 коек в клинике на Госпитальной пл., в одноместных и двухместных палатах, в том числе класса «люкс» и 5 мест в реанимации.

15 коек в клинике на ул. Сергея Радонежского.

- Эндоскопическая хирургия;
- Хирургия стоп;
- Хирургия кисти;
- Эндокринная хирургия;
- Онкология, включая системную полихимиотерапию;
- Урология;
- Колопроктология.

Операционный блок с пятью операционными залами (3 на Госпитальной, 2 на С. Радонежского) с самым современным оборудованием.

Гибкие условия сотрудничества с врачами и медицинскими учреждениями.

Зав. Хирургической клиникой Сергей Вячеславович Сусин:

+7 (499) 343 6128

www.semeynaya.ru
facebook.com/semeynaya

лицензия № ЛО-77-01-007052 от 15.11.13

Коморбидный больной сахарным диабетом на амбулаторном приеме у терапевта

А. Л. Вёрткин, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Скотников¹, кандидат медицинских наук

А. Ю. Магомедова

С. С. Казарцева

О. В. Ястребова

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

Резюме. Рассмотрены подходы к лечению коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Представлены универсальные рекомендации по питанию больного сахарным диабетом 2-го типа, алгоритм ведения коморбидного пациента с выявленной гипергликемией и начало его медикаментозной терапии участковым терапевтом.

Ключевые слова: коморбидность, сахарный диабет, гипергликемия, сахароснижающая терапия, алгоритм.

Abstract. Approaches to treatment of comorbid patients with type II diabetes have been analyzed. Universal recommendations for diets of patients with type II diabetes are provided, as well as algorithm of conducting of comorbid patient with ascertained hyperglycemia and beginning of drug therapy by general practitioner.

Keywords: comorbidity, diabetes, hyperglycemia, hypoglycemic therapy, algorithm.

Двенадцать минут на пациента, пришедшего на прием к современному участковому терапевту, — это не так уж и много. Сбор анамнеза и осмотр, заполнение медицинской документации, выписка направлений на обследования и рецептов, оформление медико-социальных экспертиз и прочее, прочее, прочее... Да и больные не похожи друг на друга, у каждого свои болезни, у каждого личные переживания, у каждого заботы и проблемы, которыми хочется поделиться с врачом, прежде всего, первичного звена. К рядовому столичному амбулаторному центру прикреплено, в среднем, 170 000 пациентов разного пола, возраста, социального статуса, отличных в гендерном аспекте и степени приверженности к лечению. Априори к ним нельзя применить универсальный подход, назначить одинаковое лечение, уравнивать их прогнозы — это принципиальный момент вне зависимости от нозологии и ее тяжести. Данные постулаты касаются, в том числе, больных сахарным диабетом (СД), удельный вес которых в структуре всех людей, прикрепленных к амбулаторному центру, состав-

ляет около 3%, что в числовом эквиваленте соответствует 5000 человек. Кто же будет лечить эту «армию» диабетиков?

Не стоит гадать, все совершенно очевидно и прозрачно: в московском амбулаторном центре всего 5 ставок эндокринолога, на которых работают 6 человек теоретически 6 часов в сутки. Итого на каждого специалиста приходится около 1000 пациентов с выявленным СД, ранее обследованных и получающих лечение... Многовато, а как же пациенты, у которых диагноз СД пока не выставлен, обследование не проведено и лечение не назначено? Как же диспансеризация больных с высоким кардиоваскулярным риском и факторами риска инсулинорезистентности, а это каждый третий из тех, кто пусть случайно, но зашел в поликлинику за больничным листом или справкой? Очевидно, что бремя лечения больных СД 2-го типа, который давно уже вырос из рамок просто эндокринологической патологии и стал сателлитным состоянием для ряда «сосудистых» заболеваний, ложится на плечи все того же участкового терапевта, заточенного в 12 бюрократически-организационно-клинических минут. Понятно, что эндокринологам такой расклад «на руку», но как быть в сложившейся ситуации терапевтам? Кто

поможет им и существуют ли вообще реальные способы этой самой помощи? Чтобы ответить на этот и многие другие попутно возникающие, близкие к риторическим, вопросы, нужно понимать — кого и от чего мы лечим, разбираться в обилии медикаментов, которые терапевты вправе применять в своей деятельности и обладать понятными и доступными алгоритмами, которые необременительно и удобно использовать в условиях острого дефицита времени.

Больная Н., 59 лет, в течение длительного времени регулярно наблюдается терапевтом в участковой поликлинике. За годы амбулаторного наблюдения она периодически обращалась к различным специалистам своей поликлиники с жалобами на кашель, насморк, лихорадку, общую слабость, головокружение, головную боль, метеоризм, боль в горле, повышенные артериального давления (АД), боль в ногах, сердцебиение и сухость во рту. Врачи, соответственно, пополняли лист уточненных диагнозов, назначали диагностические и лечебные процедуры. В хронологическом порядке в амбулаторной карте больной указаны: ранний климакс (1994 г.), ожирение II ст. (1995 г.), СД 2-го типа (1996 г.), гипертоническая болезнь (2000 г.), острый геморрой (2003 г.), язвенная

¹ Контактная информация:
skotnikov.as@mail.ru



Рис. 1. Терапия (в т. ч. сахароснижающая) больной Н., 59 лет

болезнь желудка (2007 г.), гломерулонефрит (2007 г.), желчнокаменная болезнь (2009 г.), хронический ларингит (2009 г.), диабетическая ангиопатия (2009 г.), остеомиелит I-го пальца правой стопы (2011 г.), энцефалопатия сложного генеза (2012 г.), диабетическая полинейропатия (2012 г.), острый Q-образующий инфаркт миокарда (2012 г.), постинфарктный кардиосклероз (2013 г.), недостаточность кровообращения II ф. к. (2014 г.).

В данном клиническом примере отчетливо прослеживается эволюция соматического статуса больной, прошедшей путь от нормальных физиологических и гормональных перестроек в организме женщины, первых проявлений метаболических нарушений и инсулинорезистентности до сахарного диабета, его микро- и макрососудистых осложнений, а также безболевой ишемии миокарда, кардиоваскулярной катастрофы и хронической сердечной недостаточности (ХСН). При этом совершенно очевидно, что по мере присоединения новых болезней, закономерно вытекающих из предыдущих заболеваний, прошлые проблемы решены не были. Мы не можем утверждать, что тяжесть состояния больной в настоящее время обусловлена только недостаточностью кровообращения, т. к. на первом плане в клинике ее заболевания сегодня и вот уже почти 20 лет стоят проявления сахарного диабета. В настоящее

время СД приобрел массовый и неконтролируемый характер, он склонен к тяжелому осложненному течению и оставляет за собой множество нерешенных вопросов лечения.

Дабы подтвердить тезис авторов о витиеватости вопросов сахароснижающей терапии, приводим выписку из амбулаторной карты пациентки, в которой детально расписана история подбора необходимого лечения, а также наглядно представлены путь и «мытарства» тяжелой коморбидной «сосудистой» больной очень высокого риска (рис. 1).

СД 2-го типа, о котором так много известно в настоящее время и изучение которого идет семимильными шагами благодаря работе отечественных и зарубежных эндокринологических обществ, пришедших к заключению, что СД — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушений секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов [1].

Первое клиническое описание сахарному диабету дал римский врач

Таблица 1
Диагностические критерии СД 2-го типа

Концентрация глюкозы, ммоль/л	
Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма (натощак)	
< 5,6	< 6,1
СД (натощак)	
> 6,1	> 7,0
СД (при случайном определении)	
> 11,1	> 11,1

Аретеус (Аретей Каппадокийский) около 130 г. н. э., написав в одном из своих трактатов следующее: «Диабет — ужасное страдание, не очень частое среди мужчин, растворяющее плоть и конечности в мочу. Пациенты, не переставая, выделяют воду непрерывным потоком, как сквозь открытые водопроводные трубы. Жизнь коротка, неприятна и мучительна, жажда неутолима, прием жидкости чрезмерен и не соразмерен огромному количеству мочи из-за еще большего мочеизнурения. Ничего не может удержать их от приема жидкости и выделения мочи. Если ненадолго они отказываются от приема жидкости, у них пересыхает во рту, кожа и слизистые становятся сухими. У пациентов отмечается тошнота, они возбуждены и в течение короткого промежутка времени погибают...».

Классификация сахарного диабета достаточно проста, согласно ее выделяют: СД 1-го типа — деструкция клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности; СД 2-го типа — инсулинорезистентность и относительная инсулиновая недостаточность; специфические типы СД (генетически-, инфекционно-, иммунологически- и медикаментозно-индуцированный); гестационный тип СД [2].

Ежедневно, подобно разбираемому нами случаю, амбулаторный терапевт имеет дело, как правило, с СД 2-го типа — т. е. нарушением углеводного обмена, вызванным преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью.

Таблица 2
Целевые значения уровня HbA_{1c}

Осложнения/риск	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%

Таблица 3

Лабораторные показатели при гипергликемическом состоянии

Показатель	Значение
Глюкоза плазмы	> 35 ммоль/л
Глюкоза в моче	+
Кетоновые тела в сыворотке	Нет
Кетоновые тела в моче	Нет

Таблица 4

Лабораторные показатели при диабетическом кетоацидозе

Показатель	Значение
Глюкоза плазмы	> 13,9 ммоль/л
Кетоновые тела в сыворотке	> 5 ммоль/л
Кетоновые тела в моче	> +

стью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [3].

Значимость терапевта в выявлении, обследовании и лечении пациентов с СД 2-го типа подтверждается огромной численностью клинических состояний, характеризующихся высоким риском развития этого заболевания. Среди них: возраст старше 45 лет; избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м²); семейный анамнез СД; привычно низкая физическая активность; нарушенная гликемия натощак; нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе; гестационный СД; рождение крупного плода в анамнезе; артериальная гипертензия; дислипидемия, синдром поликистозных яичников; наличие сердечно-сосудистых заболеваний и т. д. [4]. Как часто участковый терапевт, выявляя что-то из перечисленного, проводит параллели с риском развития сахарного диабета? Не часто, а потому случай больной Н. — это не исключение: факторы риска (ожирение, ранний климакс, артериальная гипертензия и т. д.) — недооценены, время — потеряно, момент развития СД — упущен, осложнения СД — наполовину не диагностированы.

Кроме факторов риска и предрасполагающих моментов, несмотря на степень собственной загруженности и исходный негативизм к присвоению себе новых обязательств в условиях нехватки времени, участковый терапевт должен знать ряд общемедицинских постулатов, касающихся, в том числе, СД. К ним, в первую очередь, нужно отнести диагностические критерии сахарного диабета 2-го типа (табл. 1), целевые значения уров-

Таблица 5

Показатели липидограммы у больного СД 2-го типа

Показатели	Целевые значения, ммоль/л	
	Мужчины	Женщины
Общий холестерин (ОХС)	< 4,5	
Холестерин липопротеинов низкой плотности	< 1,8	
Холестерин липопротеинов высокой плотности	> 1,0	> 1,2
Триглицериды (ТГ)	< 1,7	

Таблица 6

Показатели АД у больного СД 2-го типа

Показатели	Целевые значения, мм рт. ст.
Систолическое АД (САД)	120–130
Диастолическое АД (ДАД)	70–80

ня глюкозы крови и гликированного гемоглобина, возможные острые и хронические осложнения СД и их симптомы, а также целевые уровни других показателей (АД, частота сердечных сокращений, фракции липидов), которые у пациентов с СД имеют свои особенности.

Только после овладения данным необходимым минимумом знаний можно обсуждать связь заболевания с возрастом, особенности течения СД у пожилых пациентов, взвешенно анализировать группы и разновидности сахароснижающих препаратов и искать клинко-фармакологические ниши применения последних. Нужно ли будет тогда сетовать на нехватку эндокринологов и пытаться убрать пациентов с СД из своих обязанностей?

Термин «натощак» означает определение уровня глюкозы утром после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов. Случайное же определение глюкозы крови (постпрандиально) означает уровень глюкозы в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи [5].

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) — это биохимический показатель крови, отражающий среднее содержание сахара в крови за длительный период (до трех месяцев), в отличие от измерения глюкозы крови, которое дает представление только на момент исследования (табл. 2).

Чем выше уровень гликированного гемоглобина, тем больше риск развития осложнений СД 2-го типа, которые принято делить на острые и хронические. К острым осложнениям СД, зачастую требующим проведения неотложной медицинской помощи, относятся: гиперосмолярное гипергликемическое

состояние; диабетический кетоацидоз (диабетическая кома); молочно-кислый ацидоз; гипогликемия и гипогликемическая кома.

Хронические осложнения сахарного диабета, как правило, требуют проведения длительной специализированной терапии СД и осложненной коморбидности при нем, не прибегая к средствам неотложной терапии. К ним относятся диабетические микроангиопатии (ретинопатия, нефропатия); диабетическая нейропатия; синдром диабетической стопы; диабетическая нейроостеоартропатия; диабетические макроангиопатии (ишемическая болезнь сердца, ХСН, цереброваскулярные заболевания, хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей); артериальная гипертензия; дислипидемия; декомпенсация сопутствующих заболеваний (коморбидность) [6].

Симптомами гипергликемического состояния являются полиурия, жажда, слабость, тахикардия, снижение АД вплоть до коллапса, сонливость и соответствие лабораторных показателей табл. 3.

Симптомы диабетического кетоацидоза похожи на проявления гипергликемии, но более тяжелы по своей сути. Они включают в себя полиурию, жажду, снижение АД, слабость, отсутствие аппетита, тошноту, запах ацетона в выдыхаемом воздухе, головную боль, одышку, нарушения сознания и боли в брюшной полости. Абдоминальный синдром (ложный «острый живот», диабетический псевдоперитонит), сопровождающийся болью в животе, рвотой, напряжением и болезненностью брюшной стенки, а также парезом перистальтики кишечника или диареей, является одним из наиболее клас-

сических, но при этом весьма часто пропускаемым симптомом диабетического кетоацидоза. Лабораторные показатели кетоацидоза при СД 2-го типа представлены в табл. 4.

Другим наиболее часто встречающимся острым осложнением СД является гипогликемия, характеризующаяся сердцебиением, дрожью, бледностью кожных покровов, потливостью, мидриазом, тошнотой, сильным голодом, беспокойством, тревогой, агрессивностью, головной болью, головокружением, спутанностью сознания, а также судорожным синдромом. Диагноз гипогликемического состояния правомочен при концентрации глюкозы в плазме ниже отметки в 2,8 ммоль/л. Отдельное внимание при ведении коморбидного больного СД нужно уделять его основной сосудистой патологии, которая имеет свои особенности (табл. 5 и 6).

Не следует также забывать и о возрасте пациентов. Особенности сахарного диабета у пожилых пациентов являются: зачастую бессимптомное течение (нет полиурии, жажды, сухости во рту); преобладание неспецифических жалоб (слабость, нарушение памяти, когнитивные нарушения); наличие клинической картины микро- и макроангиопатий на момент выявления СД; обилие болезней (коморбидность); отсутствие гипергликемии натощак; изолированная постпрандиальная гипергликемия и повышение почечного порога для глюкозы [7]. Сталкиваясь с подобными больными в своей ежедневной практике, но при этом обладая необходимым миниму-

Средства, стимулирующие секрецию инсулина (секретagogи)	Средства, влияющие на инсулинорезистентность	Средства, с инкретиновой активностью	Средства, блокирующие всасывание глюкозы
- Производные сульфанилмочевины; - Глиниды (меглитиниды) - Манинил - Глибенкламид - Гликлазид - Диабетон МВ - Амарил - Глемаз - Глюренорм - Новонорм - Старликс	- Бигуаниды; - Тиазолидиндионы (глитазоны) - Сиофор - Глюкофаж (лонг) - Глиформин - Метформин - Новоформин - Ланжерин - Актос - Пиоглит - Авандия - Роглит	- Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; - Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глитины) - Баета - Виктоза - Янувия - Галвус - Онглиз - Тражента	- Ингибиторы α-глюкозидазы - Глюкобай - Акарбоза

Рис. 2. Представители пероральных сахароснижающих средств

мом знаний о СД 2-го типа, участковый терапевт должен знать, прежде всего, спектр своих компетенций.

Обследование пациентов с СД 2-го типа (диагностический минимум)

Этап 1 (поликлиника)

- скрининг (глюкометрия);
- клиническое обследование: жалобы (сухость во рту, полиурия, жажда, слабость, головная боль, тошнота), анамнез (возраст, наследственность, гиподинамия, артериальная гипертензия, дислипидемия), физикальное обследование (избыточная масса тела, трофические изменения), лабораторные тесты (глюкоза, креатинин, HbA_{1c} , кетоновые тела, холестерин);
- обучение больных (рекомендации по питанию и физической активности);

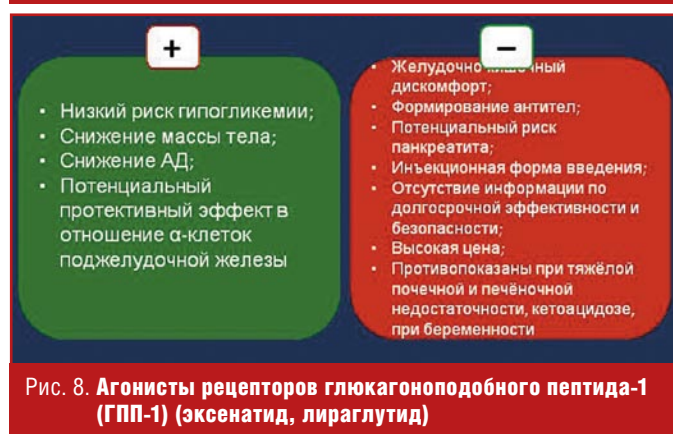
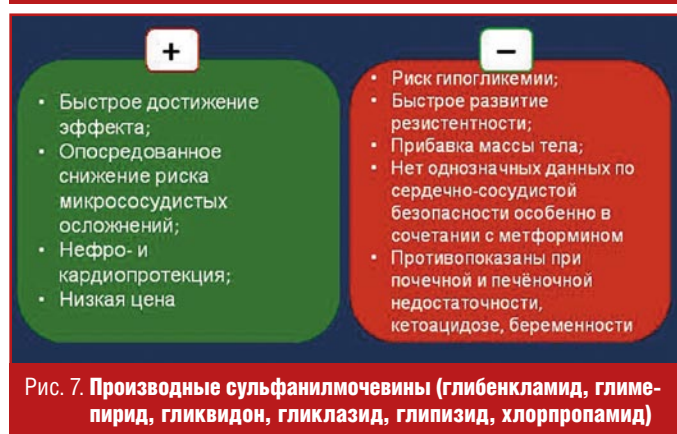
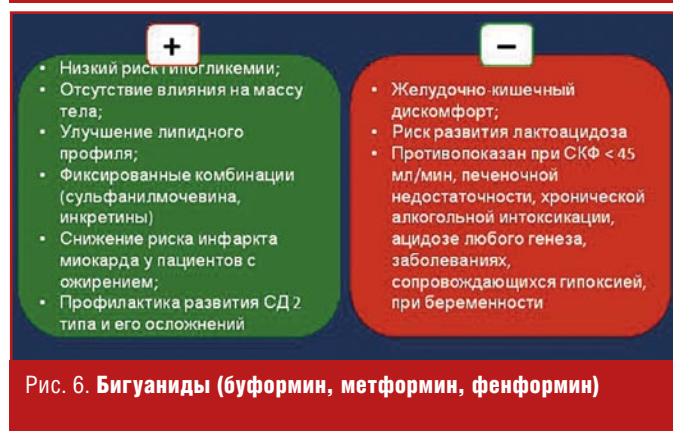
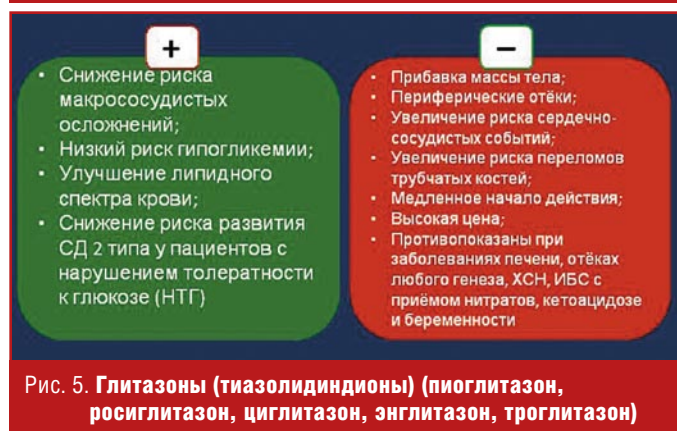
- назначение пероральных сахароснижающих препаратов;
- профилактика острых осложнений;
- профилактика и выявление хронических осложнений;
- лечение сопутствующих заболеваний (достижение целевых уровней АД и холестерина);
- определение показаний для инсулинотерапии.

Этап 2 (эндокринолог в клинко-диагностическом центре)

- проведение перорального глюкозотолерантного теста;
- определение HbA_{1c} в динамике;
- специализированное эндокринологическое обследование;
- назначение и коррекция инсулинотерапии;
- лечение хронических осложнений.

Необходимость алгоритмизации знаний участковых терапевтов и моти-

Группы сахароснижающих препаратов		Таблица 7	
Группа препаратов	Механизм действия		
Производные сульфанилмочевины	Стимуляция секреции инсулина		
Глиниды (меглитиниды)	Стимуляция секреции инсулина		
Бигуаниды	Снижение продукции глюкозы печенью; Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани		
Тиазолидиндионы (глитазоны)	Снижение продукции глюкозы печенью; Снижение инсулинорезистентности мышечной ткани		
Ингибиторы α -глюкозидазы	Замедление всасывания углеводов в кишечнике		
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина; Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона; Уменьшение продукции глюкозы печенью; Замедление опорожнения желудка; Уменьшение потребления пищи; Снижение веса		
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глитины)	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина; Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона; Уменьшение продукции глюкозы печенью; Замедление опорожнения желудка		
Инсулины	Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину		



вазия написания настоящей статьи синонимичны. Проанализировав определенный период работы нескольких терапевтов отдельно взятой поли-

клиники одного из округов города Москвы, мы увидели, что из 514 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, прошедшими через кабинеты терапевтов, лишь у 16 больных (3%) имел место СД, нашедший свое отражение в диагнозе больных на страницах амбулаторной карты. Такого быть не может, а следовательно, врачи продолжают пропускать эту болезнь, позволяя ей развиваться, прогрессировать и давать свои осложнения.

Получив подобные результаты, неутешительные в организационном плане, и сделав соответствующие выводы, терапевтам этих же поликлиник поручили на протяжении нескольких дней проводить спонтанное определение уровня глюкозы крови портативны-

ми глюкометрами каждому пациенту с кардиоваскулярной патологией или высоким риском ее развития, анализируя их показания в экспресс-режиме. За неделю работы было проведено 340 исследований гликемии, а полученные результаты поражали воображение: у 91 больного (26,8%) уровень глюкозы крови был выше 6,1 ммоль/л натощак или 11,1 ммоль/л постпрандиально. Из 91 человека 39 пациентов (42,9%), средний возраст которых составил $60,3 \pm 4,7$ года, ранее знали о наличии у них сахарного диабета и получали сахароснижающие препараты, эффективность которых, с учетом полученных авторами данных, также может быть поставлена под сомнение. Остальные же 52 человека (47,1%) (средний возраст $52,1 \pm 9,3$ года) о повышенном уровне глюкозы крови узнали впервые. Не вызывает сомнения, что именно им в первую очередь требовалась дополнительная диагностика нарушений углеводного обмена в виде перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) и определения уровня гликированного гемоглобина.

Обследование 52 пациентов с гипергликемией, выявленной впервые в жизни, дало следующие результаты: 5 человек (9,6%) без объяснения причины категорически отказались от дальнейшего обследования (бывает и такой вариант развития событий); 19 больных (36,5%) имели нарушение толерантности к глюкозе; 8 пациентам (15,4%) был установлен диагноз СД 2-го типа; у остальных же 20 человек (38,5%) нарушений углеводного обмена выявлено не было.

Таким образом, из 340 пациентов, подвергшихся скринингу на предмет выявления нарушений углеводного обмена в целом, таковое имело место у 66 человек (19,4%), при этом удельный вес ранее диагностированного сахарного диабета составил 11,5% ($n = 39$), впервые выявленного СД — 2,4% ($n = 8$), а его предвестников — 5,6% ($n = 19$). Где же эти пресловутые 3% «сосудистых» больных СД? Их гораздо больше, а ситуация с ними гораздо тяжелее, чем она представляется участковому терапевту!

В-третьих, лекарства. Затронув вопрос адекватности сахароснижающей терапии, нужно отдать должное участковым терапевтам и попытаться встать на их место, чтобы почувствовать объективные трудности выбора подобного препарата. Перед

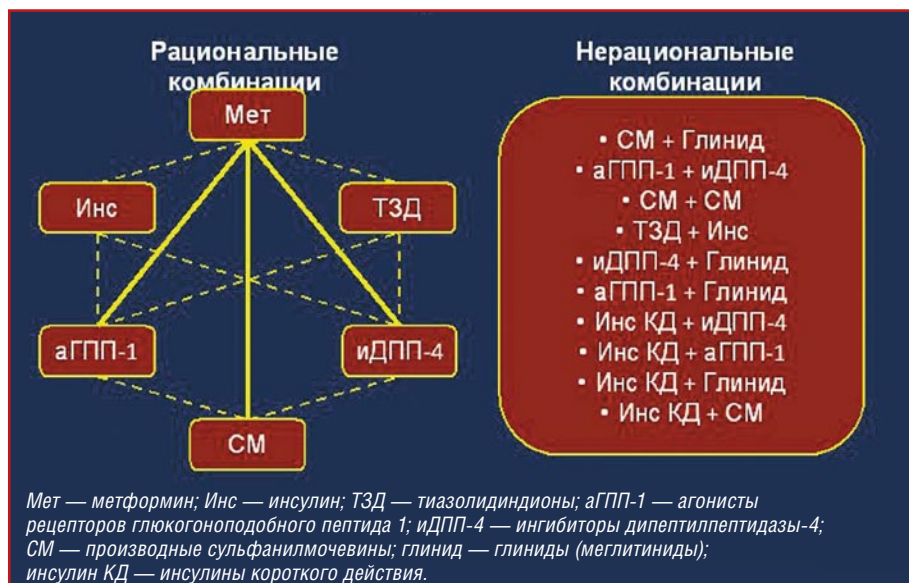


Рис. 10. Принципы комбинирования пероральных сахароснижающих средств



Рис. 11. Универсальные рекомендации, касающиеся питания больного СД 2-го типа

нами десятки наименований лекарственных средств (рис. 2), принадлежащих к разным фармакологическим группам, обладающих своим механизмом действия, доказательной базой и материальной составляющей (табл. 7).

При таком обилии лекарств, в рамках 12-минутного режима общения с пациентом, в условиях коморбидности и вынужденной полипрагмазии, выбор нужного медикамента в адекватном режиме дозирования сделать очень нелегко — практически невозможно. Для некоторого упрощения работы участкового врача считаем необходимым в виде иллюстративного материала (рис. 3–9) суммировать основные преимущества и недостатки

каждой из групп сахароснижающих препаратов, а также примерно очертить ту клинико-фармакологическую нишу, в которой их применение наиболее предпочтительно.

Таким образом, представителей данной группы можно применять с целью профилактики СД 2-го типа. Кроме того, они являются препаратами выбора для лиц с предиабетом, сопровождающимся именно постпрандиальной гипергликемией при нормальных тощачковых уровнях (снижение уровня HbA_{1c} на 0,5–0,8%).

Показаниями для назначения глинидов является СД 2-го типа при неэффективности диеты и физических нагрузок. Также они предназначены для преимущественного снижения пост-



Рис. 12. Алгоритм ведения коморбидного пациента с выявленной гипергликемией и начало его медикаментозной терапии участковым терапевтом

прандиальной гипергликемии (снижение уровня HbA_{1c} на 0,5–1,5%).

Клиническая ниша для назначения этой группы сахароснижающих препаратов сводится к СД 2-го типа, в качестве монотерапии или в комбинации с препаратом сульфонилмочевины, бигуанидами или инсулином при отсутствии эффекта от диетотерапии, физических упражнений и монотерапии одним из вышеперечисленных средств (снижение уровня HbA_{1c} на 0,5–1,4%).

Бигуаниды являются препаратами выбора как для лиц с предиабетом, сопровождающимся тощачовой гипергликемией и с нормальным уровнем сахара после еды, что косвенно свидетельствует об инсулинорезистентности, так и для пациентов с СД 2-го типа. Их назначение возможно в виде монотерапии и в комбинациях, прежде всего, с секретогенами (когда последние не дают полной коррекции гипергликемии) и с инсулином (при наличии инсулинорезистентности) (снижение уровня HbA_{1c} на 1–2%).

Назначение производных сульфанилмочевины, как правило, ассоциировано с наличием СД 2-го типа, в тех случаях, когда диета и физические нагрузки, назначение ингибиторов α -глюкозидаз и бигуанидов оказались неэффективными (снижение уровня HbA_{1c} на 1–2%).

Препараты с инкретиновой активностью, влияющие преимущественно на ГПП-1, назначаются при СД 2-го типа в качестве дополнения к терапии бигуанидами, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионами в случае неадекватного гликемического контроля (снижение уровня HbA_{1c} на 0,8–1,8%).

Другая разновидность инкретиномиметиков — препараты, влияющие на ДПП-4, целесообразно назначать при СД 2-го типа в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями; в комбинации с бигуанидами в качестве начальной медикаментозной терапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений; а также в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с бигуанидами, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионами или инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами (снижение уровня HbA_{1c} на 0,5–1,0%).

Учитывая высокий риск развития острых и хронических осложнений сахарного диабета у коморбидных больных, весьма актуальным и острым остается вопрос эффективного и безопасного комбинирования пероральных сахароснижающих препаратов. На рис. 10 схематично представлены нежелательные, а также потенци-

ально возможные комбинации разнородных выше групп лекарственных средств, степень рациональности которых коррелирует с интенсивностью пунктирной линией.

На протяжении всей статьи звучат призывы к изменению образа жизни, режима физической активности и питания пациента. Безусловно, с этого необходимо начинать, но как? Ответом на этот вопрос может стать «принцип светофора» (рис. 11).

И, наконец, в-четвертых, алгоритм. Необходимость алгоритмизации в профессиональной деятельности врача сегодня, как впрочем, и всегда, в тренде. «Кто ясно мыслит, тот ясно излагает», — говорили нам наши учителя, говорим и мы своим ученикам. Однако современная медицина требует еще большей конкретизации, индивидуализации, персонификации — и далеко не всегда посредством изучения генотипа или других высоких технологий. В терапии пациентов, сопоставимых по полу, возрасту, структуре и тяжести коморбидной соматической патологии, должны применяться единые образные схемы и режимы сахароснижающей терапии, содержащие в своей структуре лекарственные препараты, обладающие несомненным преимуществом в конкретных клиничко-фармакологических нишах. Один из вариантов подобного алгоритма представлен на рис. 12, в котором нет ни единого упоминания инсулинов, кетоацидоза, осложнений СД и прочих аспектов деятельности эндокринолога.

На этом рисунке, как и в этой статье, есть только больной, его болезнь (обилие болезней) и участковый терапевт — один из главных персонажей первичного звена российского здравоохранения XXI века. ■

Литература

1. World Health Organization, 2011.
2. International Diabetes Federation, 2011.
3. International Society of Endocrinology, 2012.
4. European Society of Endocrinology, 2012.
5. American Diabetes Association, 2013.
6. Российская ассоциация эндокринологов, ФГБУ Эндокринологический научный центр. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 2013.
7. Верткин А. Л., Скотников А. С., Магомедова А. Ю., Ястребова О. В., Казарцева С. С., Алиев М. П., Алиева П. Д. Терапия коморбидного больного сахарным диабетом: фокус на гипогликемию // Лечащий Врач. 2013, № 3, с. 7–10.

НОВАЯ ФОРМА для эффективного контроля гликемии

ДИАБЕТОН® МВ 60

ADVANCE

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PREPARED AND DIABETES: MB CONTROL IN VASCULAR

Эффективный

DIA 60

контроль

DIA 60

гликемии

На правах рекламы



- Простота достижения максимально эффективной дозы
- Повышение приверженности больных к лечению
- Сохранение всех преимуществ: снижение риска осложнений, низкий риск гипогликемий

Краткая инструкция по применению ДИАБЕТОН® МВ

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

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



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел. (495) 937 0700, факс: (495) 937 0701.



Биологическая обратная связь в лечении недержания мочи у женщин

Е. И. Ермакова, кандидат медицинских наук

ФГБУ НЦ АГиП им. В. И. Кулакова МЗ РФ, Москва

Резюме. В помощь практическому врачу приведены современные данные об эпидемиологии, этиологии, консервативных методах лечения различных форм недержания мочи у женщин.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, urgentное недержание мочи, комбинированная форма недержания мочи, метод обратной биологической связи.

Abstract. For the aid to the practical doctor the modern data on epidemiology, etiology, conservative methods of treatment of different forms of urinary incontinence at women are submitted.

Keywords: stress enuresis, urgent enuresis, combined enuresis, biofeedback method.

Недержание мочи остается одной из наиболее актуальных проблем в современной урогинекологии. Согласно литературным данным, недержание мочи отмечают примерно 24% женщин в возрасте от 30 до 60 лет и более 50% женщин в возрасте после 60 лет [1].

В последнее время проблеме нарушений мочеиспускания уделяется пристальное внимание. Это связано с выраженным отрицательным влиянием данной патологии на качество жизни женщин, что приводит к снижению социальной активности, депрессиям, неврозам, сексуальным расстройствам [2].

Международным комитетом по недержанию мочи данное заболевание определяется как «непроиз-

вольное выделение мочи, являющееся социальной или гигиенической проблемой, при наличии объективных проявлений неконтролируемого мочеиспускания». На сегодняшний день выделяют три основные формы заболевания: стрессовое, urgentное и смешанное недержание мочи [3].

Urgentное недержание мочи характеризуется наличием императивных позывов к мочеиспусканию и связан-

Контактная информация:
ermakova.health@mail.ru

ных с ними непроизвольных потерь мочи. Важным отличительным признаком ургентного недержания мочи является интактность сфинктеров и нормальная резистентность уретры. Стрессовое недержание характеризуется непроизвольными потерями мочи, связанными с повышением внутрипузырного давления над максимальным уретральным в отсутствие сокращений детрузора. Термин «стрессовое недержание мочи» является общепризнанным, а под стрессом подразумеваются все факторы, приводящие к внезапному повышению внутрибрюшного давления: кашель, смех, чихание, подъем тяжестей, бег, переход из горизонтального положения в вертикальное и т. п. Часто это состояние именуется недержанием мочи при напряжении (НМПН). Смешанное недержание мочи характеризуется сочетанием симптомов ургентной и стрессовой инконтиненции [3, 4].

Наиболее значимыми факторами риска развития недержания мочи у женщин по данным разных авторов являются: беременность и роды (особенно травматичные); наследственность (признаки дисплазии соединительной ткани); различная неврологическая патология (ишемия головного мозга, инсульт, рассеянный склероз, паркинсонизм, травмы, опухоли, кисты головного и спинного мозга); хронические циститы, уретриты; различные гинекологические и эндоуретральные операции; эстрогенная недостаточность; сахарный диабет, ожирение [4, 5].

Выбор метода лечения зависит от формы и степени тяжести заболевания. Одним из современных и эффективных методов лечения различных форм недержания мочи являются тренировки мышц тазового дна с помощью биологической обратной связи (БОС), направленные на использование собственных резервно-компенсаторных возможностей человеческого организма [6–8]. В практике зарубежного здравоохранения метод БОС начал с успехом применяться в гастроэнтерологии и урогинекологии с 1970-х гг. [9, 10]. Позднее были разработаны методики для лечения глазных и нервных болезней, а также для реабилитации

пациентов в ортопедической практике [11]. В настоящее время метод биологической обратной связи широко применяется как за рубежом, так и в России. В основу современной методики лечения недержания мочи с помощью приборов БОС положена система упражнений для мышц тазового дна, разработанная калифорнийским гинекологом Арнольдом Кегелем и направленная на повышение их тонуса и развитие сильного рефлекторного сокращения в ответ на внезапное повышение внутрибрюшного давления. Основная трудность и недостаток методики Кегеля заключается в том, что от 40% до 60% пациентов не способны изолированно сокращать мышцы тазового дна, особенно если учесть, что эти мышцы являются анатомически скрытыми. Вместо того, чтобы активизировать мышцы тазового дна, пациенты обычно сокращают мышцы-антагонисты — прямую мышцу живота, ягодичные, бедренные мышцы, еще больше повышая при этом внутрибрюшное давление. Очевидно, что такие упражнения оказываются не только не эффективными, но и способствуют усугублению недержания мочи [12]. Задача изолированной тренировки различных групп мышц тазового дна наиболее эффективно может быть решена при применении методов БОС, поскольку в данном случае наглядная информация доводится непосредственно до пациентки, что позволяет легко контролировать правильность выполнения упражнений. Клинический смысл этого метода заключается, во-первых, в постоянном взаимодействии больной и врача и, во-вторых, в количественном определении изменений тонуса мышц тазового дна на фоне упражнений с помощью различных приспособлений: баллонов для измерения ректального и влагалищного давления, зондовых и игольчатых электромиографов [13, 14]. В настоящее время для тренировки мышц тазового дна используются современные компьютерные установки, в которых специальные влагалищные или ректальные датчики улавливают изменения тонуса работающих мышц тазового дна, трансформируют их в электромиографиче-

ские сигналы, затем эти сигналы усиливаются и отображаются на мониторе в виде графических изображений. При этом пациентка может наблюдать за правильностью своей работы [15]. Длительность ежедневной процедуры варьирует от 30 до 45 минут. Курс лечения составляет 15 процедур. При необходимости, для закрепления клинического эффекта, возможно проведение повторных курсов БОС-терапии (2–3 раза в год).

Эффективность метода БОС доказана многими клиническими исследованиями [15]. На основании всестороннего анализа 14 исследований показано, что систематические тренировки мышц тазового дна методом БОС, проводимые под контролем медицинского персонала, приводили к излечению у 20% и улучшению состояния у 47% ($p = 0,01$) женщин с различными формами недержания мочи по сравнению с пациентками, не получавшими лечения [16]. На основании анализа литературных данных [17, 18] определены показания к применению БОС-терапии в урогинекологической практике:

- стрессовое недержание мочи легкой степени тяжести;
- стрессовое недержание мочи любой степени тяжести при невозможности выполнения хирургического вмешательства из-за сопутствующей экстрагенитальной патологии;
- гиперактивный мочевого пузыря с/без ургентного недержания мочи;
- комбинированная форма недержания мочи;
- синдром тазовой релаксации и несостоятельность мышц тазового дна;
- сексуальные дисфункции у женщин (снижение оргазма, аноргазмия, вагинизм);
- профилактика недержания мочи у женщин в послеродовом периоде после патологических и травматических родов.

Надо отметить, что одним из немаловажных преимуществ метода БОС является его безопасность. Данный вид терапии не имеет абсолютных противопоказаний. Относительные противопоказания связаны с двумя группами причин, которые в целом укладываются либо в физическую, либо в психологическую невозможность выполнения пациентом постав-

ленной перед ним задачи. К первой группе относят заболевания, которые создают принципиальную невозможность достижения положительного эффекта в силу значительных анатомических изменений органов малого таза: злокачественные опухоли, выраженная инфравезикальная обструкция; местные инфекционно-воспалительные заболевания в стадии обострения, препятствующие применению ректальных и вагинальных датчиков: кольпиты, вульвовагиниты и т.д.; тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тиреотоксикоз), а также инфекционные (вследствие гипертермии) болезни и травмы.

Во вторую группу относительных противопоказаний можно включить: возраст моложе 4–5 лет, когда пациент не может осознать поставленную перед ним задачу из-за недостаточного развития умственных способностей; старческий возраст, сопровождающийся потерей интеллекта; психические заболевания; отсутствие мотивации и иждивенческая позиция больного, не желающего принимать участие в лечении [19, 20].

Заключение

Таким образом, метод БОС широко применяется для лечения всех типов недержания мочи: как в качестве монотерапии при стрессовом недержании мочи и несостоятельности мышц тазового дна, так и в сочетании с медикаментозным лечением при ургентных нарушениях мочеиспускания. Одним из преимуществ данного вида терапии является его патогенетическая направленность. Эффект БОС заключается, с одной стороны, в возможности увеличения активности и сократительной способности произвольного уретрального сфинктера, а также достижении его мышечной гипертрофии путем направленных сознательных тренировок, с другой стороны, как показали результаты трехмерной эхографии, в улучшении кровообращения и трофических процессов в области малого таза [17]. Кроме того, произволь-

ные сокращения наружного анального и наружного уретрального сфинктеров приводят к рефлекторному торможению сократительной активности детрузора, формируя так называемые анально-детрузорный и уретрально-детрузорный рефлекс [20]. В связи с этим становится понятной высокая эффективность БОС-терапии у больных с ургентными нарушениями мочеиспускания. Другими важными преимуществами метода БОС являются: безболезненность и минимальная инвазивность; отсутствие побочных эффектов; возможность сочетания с любыми другими методами лечения (кроме электростимуляции); возможность использования любых других методов лечения в дальнейшем. ■

Литература

1. Monz D., Pons M., Hampel C., Hunskaer S., Quail D., Samsioe G., Sykes D., Wagg A., Papanicolaou S. Patien — repoted impact of urinary incontinence. Results from treatment seeking women in 14 European countries // *Maturitas*. 2005. V. 52. № 2. P. 25–28.
2. Madersbacher S., Haidinger G., Waldmuller J. Urinary incontinence in both sexes-prevalence rates, impact on quality of life and sexual life // *Eur. Urol*. 2000. V. 37. P. 2.
3. Cardozo L., Staskin D. Textbook of female urology and urogynaecology — 2005. P.183–227 Madersbacher S., Haidinger G., Waldmuller J. Urinary incontinence in both sexes-prevalence rates, impact on quality of life and sexual life // *Eur. Urol*. 2000. V. 37. P. 2.
4. Lingman K. Genuine stress incontinence // *Current Obstet Gynecol*. 2001. Vol. 2. P. 353–358.
5. Петрова В.Д. Недержание мочи у женщин (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение). Дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.
6. Dillon B., Zimmern P. Biofeedback for the Treatment of Stress Urinary Incontinence: A Viable option for Select Patients // *Nephrourol Mon*. 2012, 4 (2). P. 421–422.
7. Кулаков В.И., Аполихина И.А. Недержание мочи у женщин: новые возможности в диагностике и лечении // *Гинекология*. 2004. Т. 4. № 3. С. 103–105.
8. Fitzgerald M. P., Brubaker L. Urinary incontinence symptom scores and urodynamic diagnoses // *Neurourol. Urodin*. 2002. 21. P. 30–35.
9. Богданов О.В., Пинчук Д.Ю., Михайленок Е.Л. Эффективность различных форм сигналов обратной связи в ходе лечебных сеансов ФБУ // *Физиология человека*. 1990. Т. 16, № 1. С. 13–17.
10. Fitz F. F., Resende A. P., Stüpp L., Sartori M. G., Girão M. J., Castro R. A. Biofeedback for the treatment of female pelvic floor muscle dysfunction: a systematic review and meta-analysis // *Int Urogynecol J*. 2012, 23 (11). P. 1495–516.
11. Пинчук Д.Ю., Дудин М.Г. Биологическая обратная связь по электромиограмме в неврологии и ортопедии. СПб: Человек, 2002. С. 120.
12. Perry J. D., Hullet L. T. The role of home trainers in Kegel's Exercise Program for the treatment of incontinence // *Ostomy Wound Management*. 1990. V. 30. P. 51.
13. Ивановский Ю.В., Смирнов М.А. Морфофункциональные обоснования применения метода биологической обратной связи в урологии и проктологии // *Биологическая обратная связь*. 2000, № 2, с. 2–9.
14. Смирнов М.А., Паршина Т.В. Применение метода биологической обратной связи — путь к успеху в реабилитации пациентов с недержанием мочи // *Биологич. обрат. связь*. 2000, № 2, с. 10–17.
15. Paulina A., Jorma P., Paula I., Olavi A. Intravaginal surface EMG probe design test for urinary incontinence patients // *Acupunct Electrother Res*. 2002; 27 (1): 37–44.
16. Hirakawa T., Suzuki S., Kato K., Gotoh M., Yoshikawa Y. Randomized controlled trial of pelvic floor muscle training with or without biofeedback for urinary incontinence // *Int Urogynecol J*. 2013, 24 (8). P. 1347–1354.
17. Dumoulin C., Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women // *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, 20, 1.
18. Bo K. Pelvic floor muscle training in treatment of female stress urinary incontinence, pelvic organ prolapse and sexual dysfunction // *World J Urol*. 2012, 30 (4). P. 437–443.
19. Micussi M. T. The biofeedback therapy in patients with stress incontinence urinary // *Nephrourol Mon*. 2012, 4 (3). P. 591–592.
20. Rai B. P., Cody J. D., Alhasso A., Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012, 12; 12.

Нестероидные противовоспалительные средства в лечении первичной дисменореи

А. З. Хашукоева¹, доктор медицинских наук, профессор

С. А. Хлынова, кандидат медицинских наук

М. В. Бурденко, кандидат медицинских наук

М. Р. Нариманова

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

Резюме. Полисистемный характер дисменореи определяет необходимость выбора широкого спектра лекарственных препаратов. Рассмотрены подходы к лечению первичной дисменореи с использованием комбинированных оральных контрацептивов, нестероидных противовоспалительных средств, витаминно-минеральных комплексов.

Ключевые слова: дисменорея, нарушение менструального цикла, вегетативный статус, женщины, подростки, гиперпростагландинемия, вазопрессин, нестероидные противовоспалительные средства.

Abstract. Polysystem character of dysmenorrhea cause the necessity of application of wide range of medicinal preparations. Approaches to treatment of primary dysmenorrhea with combined oral contraceptive, non-steroidal antiinflammatory agent, vitamin and mineral preparations.

Keywords: dysmenorrhea, menstrual irregularities, vegetative status, women, teenager, hyperprostaglandinemia, vasopressin, non-steroidal antiinflammatory agent.

Дисменорея — нарушение менструального цикла, выражающееся в болевом синдроме во время менструации и сопровождающееся широким спектром нейровегетативных, обменно-эндокринных, психических и эмоциональных отклонений. Ранее использовались термины «альгодисменорея» и «альгодисменорея», которые ныне считаются устаревшими.

Частота дисменореи по данным различных исследований колеблется от 30% до 90% [1, 2], у 10% данное состояние приводит к потере трудоспособности, нарушает социальную и повседневную активность. Максимальная распространенность первичной дисменореи отмечается в возрасте 20–24 лет [3, 4]. Среди подростков дисменорея является весьма распространенной причиной пропуска школьных занятий, а также нарушений социальной жизни.

Согласно МКБ-10, дисменорея имеет следующие коды:

- N 94.4 первичная дисменорея;
- N 94.5 вторичная дисменорея;
- N 94.6 неуточненная дисменорея.

Первичная дисменорея предполагает отсутствие какой-либо органической патологии, как правило, появляется через 1–2 года после менархе со становлением овуляторных циклов. Боли зачастую возникают за 12 часов или с началом

менструации, продолжаются в первые дни, реже — сохраняются на протяжении всей менструации. Боли обычно носят схваткообразный характер, но могут быть ноющими, дергающими, распирающими с иррадиацией в прямую кишку, область придатков, мочевого пузыря. При этом патологических изменений половых органов не выявляется.

Вторичная дисменорея является симптомом целого ряда заболеваний и состояний, таких как миома матки, эндометриоз, пороки развития матки и влагалища, опухоли придатков матки, воспалительные заболевания, варикозное расширение вен малого таза. По этой причине первостепенное значение для исключения органической патологии имеет тщательное обследование. Однако достаточно часто дисменорея выступает как самостоятельное патологическое заболевание. Достаточно часто дисменорея сопровождается такими заболеваниями, как вегетативно-сосудистая дистония, пролапс митрального клапана, аномалии скелета, миопия, дискинезия желчевыводящих путей.

Выделяют также компенсированную и декомпенсированную формы дисменореи. Компенсированная форма предполагает сохранение интенсивности, характера болевого синдрома и системных симптомов на протяжении всего времени.

При декомпенсированной форме интенсивность боли прогрессивно уве-

личивается с годами, а также появляются новые симптомы [5].

Болезненные менструации сопровождаются психоэмоциональными (раздражительность, депрессия, сонливость, бессонница, извращение вкуса и запаха), нейровегетативными (головная боль, обмороки, тахикардия, тошнота, потливость, сухость во рту, вздутие живота, отеки лица), обменно-эндокринными симптомами (рвота, зуд кожи, суставные боли, отеки). У большинства современных девушек выявляют смешанные вегетативно-эмоциональные реакции [1, 5, 6]. Каждая вторая пациентка страдает предменструальным синдромом.

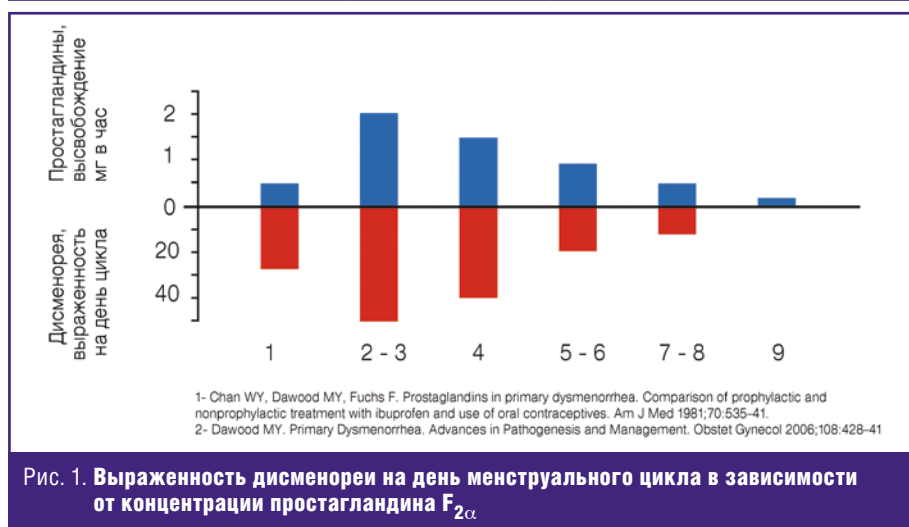
Степень тяжести дисменореи оценивают по системе оценки Э.Делигеоролу и Д.И.Арвантиносу (1996) (табл. 1).

Этиология первичной дисменореи на сегодняшний день не ясна. В настоящее время ведущую роль в патогенезе отводят метаболитам циклооксигеназы, простагландинам, тромбоксанам, простагландинам, дисбаланс которых приводит к возникновению дисменореи. У большинства женщин патологическая сократительная активность миометрия обусловлена гиперпродукцией простагландинов $F_{2\alpha}$ и E_2 в течение менструального цикла, а также увеличением их соотношения [1, 5, 7]. Интенсивность менструальной боли и других ассоциированных симптомов (тошнота, диарея и др.) прямо пропорционально зависит от концентрации высвобождающегося

¹ Контактная информация: azk05@mail.ru

Таблица 1

Система оценки дисменореи по степени тяжести			
Степень тяжести	Работоспособность пациентки	Системные симптомы	Эффективность анальгетиков
0-я степень — менструации безболезненные, не влияют на повседневную активность	Не снижается	Отсутствуют	Анальгетики не требуются
1-я степень — слабовыраженные боли во время менструации, редко приводят к снижению активности	Снижается редко	Отсутствуют	Анальгетики требуются редко
2-я степень — повседневная активность снижена, пропуск занятий в школе или невыход на работу редки благодаря хорошему эффекту анальгетиков	Умеренно	Единичные	Прием анальгетиков необходим; дают хороший эффект
3-я степень — повседневная активность резко снижена, наличие вегетативных симптомов	Резко снижена	Возникают часто	Анальгетики малоэффективны

Рис. 1. Выраженность дисменореи на день менструального цикла в зависимости от концентрации простагландина $F_{2\alpha}$

простагландина $F_{2\alpha}$ и тромбоксанов (рис. 1) [8].

Простагландины являются мощными стимуляторами сократительной деятельности миометрия. Высокий уровень простагландинов $F_{2\alpha}$ и E_2 сопровождается спазмом сосудов, локальной ишемией, что, в свою очередь, способствует гипоксии клеток, раздражению нервных окончаний и возникновению боли. Под влиянием простагландинов происходит ишемия других органов и тканей, что приводит к возникновению системных симптомов. В настоящее время доказана важная роль вазопрессина в развитии дисменореи. Его повышение приводит к увеличению количества простагландинов $F_{2\alpha}$, усилению сократительной способности матки, возникновению болей. Действие вазопрессина не блокируется антипростагландиновыми препаратами. Также доказано стимулирующее влияние эстрогенов на синтез простагландинов, при этом отмечается повышенный уровень эстрогенов на фоне недостаточного количества прогестерона [3, 5].

Правильную тактику ведения пациенток с дисменореей определяет дифференциаль-

ная диагностика между первичной и вторичной аменореей. Первой среди исследований следует отметить пробу с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). Исследования Е. В. Уваровой и соавт. показали достоинства пробы с нимесулидом [9].

Однако для проведения пробы возможно использование широкого спектра нестероидных противовоспалительных препаратов: индометацин, ибупрофен, кеторолак, диклофенак [3, 6]. Схема проведения пробы следующая: пациентке предлагается самостоятельно оценить выраженность болевых ощущений по 4-балльной системе на фоне 5-дневного приема НПВС, где 0 баллов — отсутствие, а 3 балла — максимальная выраженность боли. Для более точной оценки боли на визуально-аналоговой шкале (ВАШ) предусмотрены десятичные значения. Динамика изменения боли в первый день пробы оценивается через 30, 60, 120 и 180 минут после приема 1-й таблетки (100 мг), а затем каждые 3 часа перед приемом следующей таблетки до наступления сна. В последующие 4 дня больной предлагается принимать препарат по 1 таблетке 3 раза в день независимо

от режима приема пищи, оценивая выраженность боли однократно в утренние часы. Врачебную оценку обезболивающего эффекта препарата целесообразно производить на 6-й день пробы (рис. 2 и 3). Наряду с последовательным заполнением болевой шкалы пациенткам предлагается одновременно фиксировать переносимость препарата и особенности вегетоневротических и психоэмоциональных проявлений дисменореи посредством заполнения «вегетативного календаря». Проведение этой пробы дает возможность выбрать наиболее оптимальное обследование и лечение больных с дисменореей.

Значительное снижение интенсивности боли и системных симптомов в первые 3 часа с сохранением положительного эффекта в последующие дни свидетельствует о первичной дисменорее, обусловленной гиперпростагландинемией.

Сохранение либо усиление болей к 3-му дню с последующим снижением к 5-му дню характерно для генитального эндометриоза. Для воспалительного процесса характерно закономерное снижение болевого синдрома, а затем возобновление и сохранение болезненных ощущений.

Отсутствие обезболивающего эффекта НПВС наблюдается при пороках развития гениталий, а также при нарушении синтеза и рецепции эндогенных опиоидов у девушек с психосоматическими нарушениями.

Правильная интерпретация пробы позволяет врачу сориентироваться в дальнейшей тактике обследования, включая необходимость применения в том числе и инвазивных методов диагностики (гистероскопия, лапароскопия).

Важное значение в оценке типа дисменореи имеет определение особенностей вегетативного статуса (симпатический, парасимпатический, смешанный). Определение различных типов реагирования оценивают по вегетативным проявлениям при помощи карт симптомов, которое в дальнейшем позволяет правильно подобрать терапевтическое лечение (табл. 2).

Немаловажное значение в диагностике дисменореи отводится определению уровня сывороточного магния, дефицит которого наблюдается у 70% данной категории пациенток.

Определение уровня эстрогенов и прогестерона накануне менструации позволяет скорректировать гормональные нарушения. Согласно гормональной теории возникновения дисменореи объясняется повышенным количеством эстрогенов на фоне недостатка прогестерона.

Базисная терапия при первичной дисменорее зависит от тяжести заболевания и направлена, прежде всего, на устранение болевого синдрома, а также на коррекцию вегетативного и психического статусов.

Важная роль отводится соблюдению режима «сон/труд/отдых», регуляции пищевого рациона с преобладанием в перименструальные дни легкоусваиваемых и богатых витаминами продуктов. Хорошим эффектом обладает рефлексотерапия, магнитотерапия, физиотерапевтическое лечение (амплипульстерапия, диадинамотерапия) [5].

Психо- и нейротропное воздействие при дисменорее следует проводить с учетом выявленного варианта функционирования центральной нервной системы (ЦНС).

Основная терапия первичной дисменореи включает назначение ингибиторов простагландинов (селективных нестероидных противовоспалительных препаратов) при легкой форме дисменореи, преобладании смешанного и парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы. При дисменорее средней тяжести и преобладании симпатического тонуса на фоне ановуляции к терапии добавляют гестагены, а также улучшающие мозговое кровообращение и ноотропные препараты.

При гипомагнемии в комплекс лечения включают препараты магния.

При тяжелой дисменорее и парасимпатическом преобладании вегетативной системы показано назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в комплексе с антигемостатической терапией, которая занимает заслуженное место в коррекции нарушений противоболевой системы.

КОК могут быть рекомендованы для лечения первичной дисменореи, если это соотносится с репродуктивными планами женщины и могут быть терапией первой линии для некоторых женщин [10]. Доказательство эффективности при первичной дисменорее соответствует уровню I (A) [11].

Использование КОК, а также гестагенов приводит к снижению уровня эстрогенов и, как следствие, простагландинов, что, в свою очередь, приводит к уменьшению выраженности болевого синдрома. Данные группы препаратов также непосредственно влияют на синтез простагландинов эндометрием, снижают порог возбудимости гладкомышечной клетки.

Согласно международным стандартам, НПВС являются препаратами первой линии при первичной дисменорее и обладают доказанной эффективностью

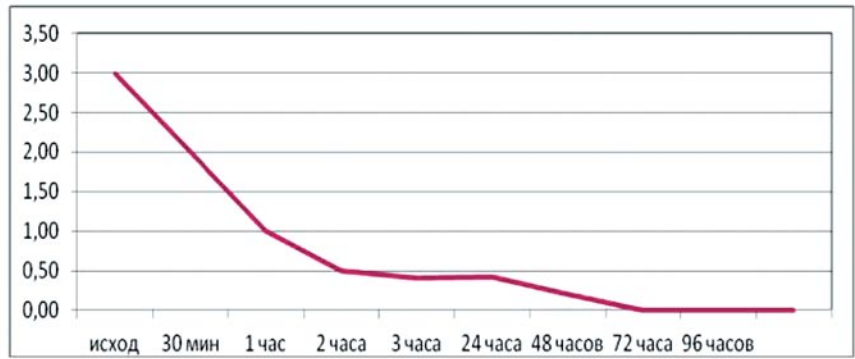


Рис. 2. Проба с НПВС при первичной дисменорее

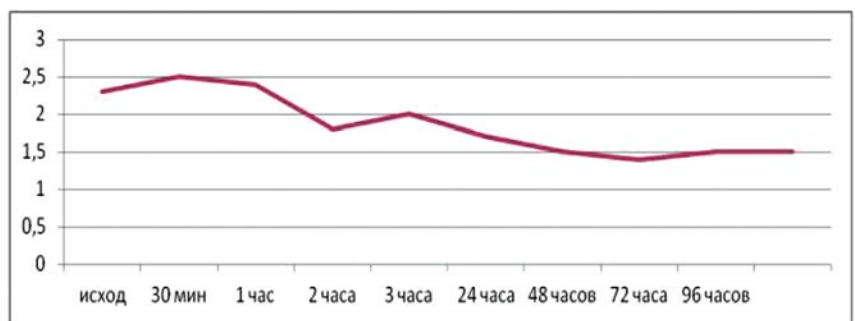


Рис. 3. Проба с НПВС при психоэмоциональном варианте

Определение вегетативного статуса при дисменорее (Е. В. Уварова, 2001)

Таблица 2

Проявления	Вегетативный статус		
	Симпатический	Парасимпатический	Смешанный
Головная боль	++	+	+
Чувство жара	+	—	—
Повышенная зябкость	—	+	—
Тошнота	+	+	+
Рвота	+	+++	—
Температура тела	↓	↔	↑
Головокружение, обмороки	—	+	+
Понос	—	+	—
Одышка, приступы удушья, аэрофобия	—	—	+
Тахикардия	+	—	+
Брадикардия	—	+	—

стью уровня I (A) [10]. Сочетание КОК с НПВС повышает эффективность лечения первичной дисменореи [8].

Удачной комбинацией с антипростагландиновыми препаратами является применение витамина Е, который участвует в процессе высвобождения эндорфинов из гипоталамо-гипофизарных структур.

Применение витаминно-минеральных комплексов, содержащих магний, позволяет ликвидировать вегетативные, психические и эмоциональные нарушения.

Ранее достаточно часто с целью купирования болевого синдрома пациентам

назначались спазмолитические препараты. На сегодняшний день доказано, что препараты из группы спазмолитиков при первичной дисменорее не являются эффективным фармакотерапевтическим методом и не включены в международные стандарты лечения [8, 10–13].

Многоцентровое (11 центров), двойное слепое рандомизированное исследование сравнительной эффективности и безопасности 80 мг дротаверина и 400 мг ибупрофена при первичной дисменорее включало 345 женщин, длительность исследования составила 9 месяцев.



Рис. 4. Сравнительная эффективность ибупрофена и дротаверина при лечении первичной дисменореи

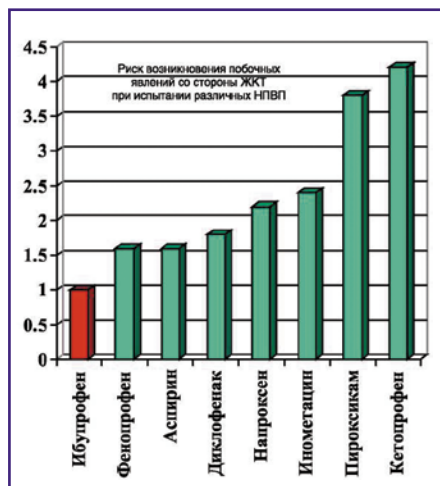


Рис. 5. Сравнительный риск возникновения побочных явлений со стороны ЖКТ с различными НПВС

В данном исследовании ибупрофен продемонстрировал большую эффективность при лечении первичной дисменореи по сравнению с дротаверином [14].

По данным исследования выраженность обезболивающего действия ибупрофена составила 68,6%, а дротаверина — 31,4% (по данным опроса женщин, оценивших эффективность препаратов как хорошую и отличную (рис. 4) [14].

В настоящее время золотым стандартом в лечении первичной дисменореи признан ибупрофен, который рекомендован к использованию в качестве препарата сравнения в рандомизированных клинических исследованиях для вновь синтезированных лекарств [8].

Ни один из вновь появившихся НПВС не превзошел ибупрофен по эффективности при симптомах первичной дисменореи по данным сравнительных исследований и метаанализов [8, 15–18].

Среди всех изученных НПВС соотношение «риск/польза» при первичной дисменорее является наилучшим для ибупрофена [19]. Ибупрофен подавляет продукцию простагландинов в эндометрии до уровня, характерного для нормального

менструального цикла и не влияет на фазы развития эндометрия [8]. Ибупрофен обладает не только периферическим, но и центральным обезболивающим действием [20].

Ибупрофен, а именно форма ибупрофена натрия дигидрат, обладает благоприятным профилем безопасности в отношении ЖКТ, о чем свидетельствуют данные исследований [21], приведенные на рис. 5.

Рекомендуются две схемы приема препарата: терапевтическая — по 1 таблетке (400 мг) на прием, не более 3 таблеток в сутки, начало приема в первый день появления болевого синдрома и профилактическая — по 1 таблетке на прием 2–3 раза в день, прием препарата начинают за 1–2 дня до даты менструации или при первых симптомах начинающегося кровотечения и продолжают прием в течение первых 2–3 дней менструального цикла [3, 13].

Таким образом, наиболее подходящим для лечения первичной дисменореи является ибупрофен, который подавляет синтез простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$, отвечающих за развитие симптомов первичной дисменореи. Достижению быстрого эффекта способствует применение формы ибупрофена натрия дигидрат, максимальная концентрация которого в крови достигается уже через 30–35 минут. Одна таблетка, содержащая 400 мг ибупрофена, — именно эта разовая доза подтвердила высокий профиль эффективности в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаниях даже в случаях выраженной боли [17].

Полисистемный характер дисменореи определяет необходимость выбора широкого спектра лекарственных препаратов. Однако стоит учитывать в первую очередь необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики и исключения органической патологии. Основной ошибкой ведения пациенток со вторичной формой дисменореи является длительное наблюдение и лечение обезболивающими препаратами без учета наличия заболеваний репродуктивной системы. Успешное лечение первичной дисменореи заключается в назначении антипростагландиновых препаратов (НПВС), коррекции метаболических нарушений и улучшении состояния ЦНС [3, 22–25]. ■

Литература

1. Прилепская В. Н., Межевитинова Е. А. Дисменорея // Акушерство и гинекология. 2000; 6: 51–56.
2. Eccles R. et al. // Current Medical Research & Opinion. 2010, 26; 11: 2689–2699.

3. Кулаков В. И., Прилепская В. Н. Практическая гинекология. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 253–289.
4. Dawood M. Y. Dysmenorrhea // Infertil Reprod Med Clin N Am. 1995; 6: 363–377.
5. Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 238–253.
6. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. М.: Геотар-Медиа, 2009. 432–441.
7. Chan W. Y., Dawood M. Y., Fuchs F. Prostaglandins in primary dysmenorrhea. Comparison of prophylactic and nonprophylactic treatment with ibuprofen and use of oral contraceptives // Am J Med. 1981; 70: 535–541.
8. Dawood M. Y. Primary Dysmenorrhea. Advances in Pathogenesis and Management // Obstet Gynecol. 2006; 108: 428–441.
9. Кулаков В. И., Уварова Е. В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. М.: Тринад-Х, 2004.
10. Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline // JOGC. 2005, Dec.: 1117–1130.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2010, Jan. 13 p.
12. Osler M. Standard treatment of dysmenorrhea with special reference to treatment with spasmolytics and hormones. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 1979; 87: 69–72.
13. An evidence based practice guideline for the treatment of primary dysmenorrhea. University of Texas at Austin, School of Nursing, Family Nurse Practitioner Program: 2010. 16 p.
14. Debski R. Comparative efficacy and tolerability of drotaverine 80 mg and ibuprofen 400 mg in patients with primary dysmenorrhoea — protocol DOROTA // Ginekol Pol. 2007, Dec; 78 (12): 933–938.
15. Marchini M. et al. // International J Clin Pharm Therap. 1995; 9: 491–497.
16. Marjoribanks J., Proctor M. L., Farquhar A. R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea (Cochrane Review). In: Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 2, 2004.
17. Marjoribanks J. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Review // The Cochrane Library. 2010, Issue 1: 138–140.
18. Colombo F. et al. Comparative evaluation of the efficacy of naproxen sodium and ibuprofen in the treatment of primary dysmenorrhea // Ann Ostet Ginecol Med Perinat. 1990, May-Jun; 111 (3): 205–208.
19. Zhang W. Y., Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review // Br J Obstet Gynaecol. 1998; 105: 780–789.
20. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. Под ред. Ю. Д. Игнатова, В. Г. Кукеса, В. И. Мазурова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 256 с.
21. Henry D. et al. // British Medical Journal. 1996, 312, 1563–1566.
22. Гайнова И. Г., Уварова Е. В., Ткаченко Н. М., Кудрякова Т. А. Дифференцированный подход к лечению дисменореи с нейровегетативными проявлениями у девушек // Гинекология. 2001; 4: 130–132.
23. Гайнова И. Г. Дифференцированный подход к диагностике и лечению дисменореи у девушек. Автореф. дис. ... к. м. н. М., 2003.
24. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 2002.
25. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. М.: МИА, 2001.

НОВИНКА

НУРОФЕН – «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМЕНОРЕИ*



НУРОФЕН ЭКСПРЕСС ЛЕДИ

- более эффективен при лечении менструальной боли, чем дротаверин**
- ибупрофен признан золотым стандартом в лечении менструальной боли*
- помогает избавиться от менструальной боли в 2 раза быстрее***



* Dawood MY. Primary Dysmenorrhea. Advances in Pathogenesis and Management. Obstet Gynecol 2006;108:428–41 ** Debski R. Comparative efficacy and tolerability of drotaverine 80 mg and ibuprofen 400 mg in patients with primary dysmenorrhoea-- protocol DOROTA. Ginekol Pol. 2007 Dec;78(12):933-8.

*** В сравнении с Нурофен Форте, таблетки, покрытые оболочкой 400 мг.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Реклама. НТВБП. Рег. уз. ЛП-001984
Номер материала: 000224 Дата выпуска: февраль 2014.

Гипоэстрогенные состояния у женщин репродуктивного, пре- и менопаузального возрастов

Е. Б. Рудакова¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. В. Стрижова, кандидат медицинских наук

Л. Ю. Замаховская

ГБУЗ МО МОПЦ, Балашиха

Резюме. Патогенетической терапией лечения ранневременных симптомов гипоэстрогении является заместительная гормональная терапия (ЗГТ). В случае противопоказаний к ЗГТ или отказа от нее, достаточно эффективны альтернативные фитопрепараты, которые в меньшей степени, чем ЗГТ, но все же улучшают качество жизни.

Ключевые слова: гипоэстрогения, климактерический синдром, перименопауза, приливы, заместительная гормональная терапия, эстроген-гестагенные препараты, фитоэстрогены, экстракорпоральное оплодотворение, репродуктивная функция.

Abstract. Pathogenetic therapy treatment of early symptoms of hypoestrogenism consists of hormone replacement therapy (HRT). In the case of contraindications to the HRT medication or refusal of a woman, alternative herbal medication is effective less than HRT, but however improves the quality of life.

Keywords: hypoestrogenic state, climacteric syndrome, perimenopause, hot flashes, hormone replacement therapy, estrogen-gestagenne medication, phytoestrogens, IVF, reproductive function.

К гипоэстрогенным состояниям относятся изменения в организме женщин на фоне снижения или прекращения выработки эстрогенов яичниками.

В первую очередь возникает комплекс вегетативно-сосудистых, нейроэндокринных и нейропсихических симптомов (ранневременные расстройства). Затем появляются урогенитальные и сексуальные нарушения, изменения внешности (средневременные расстройства). В последнюю очередь наступают поздневременные обменные нарушения: остеопороз, ишемическая болезнь сердца, болезнь Альцгеймера [1].

Эти многочисленные симптомы гипоэстрогении связаны с наличием огромного количества рецепторов к эстрогенам в различных органах и системах женщины: половых органах, гипоталамусе и гипофизе, сердечно-сосудистой

системе, уретре и мочевом пузыре, коже и волосах, толстом кишечнике, печени [2].

Вышеназванные изменения могут возникать не только естественно в климактерическом периоде, но и при воздействии на организм женщины других факторов: после хирургических операций (удаление или резекция яичников по поводу кист и апоплексии, ампутации матки); при истощении фолликулярного аппарата (синдром истощения яичников) [3, 4]; при извращенной реакции эстрогеновых рецепторов (синдром резистентных яичников); на фоне применения некоторых лекарственных препаратов, в частности агонистов релизинг-гормонов (АГ-РГ); при лечении эстроген-зависимых заболеваний женской половой системы, а также в длинных протоколах стимуляции суперовуляции программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при лечении бесплодия (требуется add-back терапии для снятия нейровегетативных симптомов) [5, 6].

Гипоэстрогенные состояния, связанные с незначительным снижением продукции эстрогенов (при щадящей резекции яичников, каутеризации не поликистозных, а мультифолликулярных яичников и др.), имеют свои особые клинические проявления, чаще всего приводящие к нарушению репродуктивной функции (ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы; сниженный овариальный резерв, приводящий к бедному ответу яичников в программах ЭКО) [7]. По нашим данным в программах ЭКО такие пациентки встречаются в 22,3% случаев.

Гипоэстрогения в климактерическом периоде может служить моделью для изучения классических клинических проявлений этого состояния, т. к. климактерий это естественный достаточно длительный биологический процесс перехода от периода репродукции к старости, в основе которого лежит постепенное угасание функции яичников и снижение продукции эстрогенов. Наиболее ярко проявляют себя ранневременные расстройства [1].

¹ Контактная информация:
vrtmopc@mail.ru

Комплекс симптомов ранневременных расстройств при определенной степени выраженности принято называть климактерическим синдромом (КС). По нашим данным, полученным совместно с И. В. Бесман [8], КС в перименопаузе встречается в 57,6% случаев, при этом в 65% — в осложненной форме (т. е. на фоне экстрагенитальной патологии). Осложненная форма КС обуславливает максимальную выраженность симптомов КС. В настоящее время ранневременные симптомы гипоестрогении связывают с дезорганизацией функции лимбико-ретикулярного комплекса. С нарушением функции гипоталамуса связывают такие проявления ранневременных расстройств, как приливы, гипергидроз, сердцебиение, гипертензия. С нарушением функции лимбической системы связывают депрессию, нарушение сна, головные боли, снижение памяти. Все ранневременные нарушения снижают качество жизни женщины, но особенно это касается приливов и расстройств сна. Приливы могут беспокоить женщину 5–10–20 и более раз в сутки. Расстройства сна: удлинение периода засыпания, частое пробуждение ночью, поверхностный сон — не дают ощущения полноценного отдыха. Несомненно, все эти нарушения требуют дифференцированного подхода к лечению в зависимости от причины гипоестрогении и возраста, в котором они наступают.

Безальтернативной патогенетической терапией ранневременных симптомов гипоестрогении считается сегодня заместительная гормональная терапия (ЗГТ) [1, 6]. У женщин репродуктивного возраста после оперативного удаления или резекции яичников, с синдромами резистентных и истощенных яичников лечение можно начинать с комбинированных эстроген-гестагенных препаратов [1]. Это могут быть современные трехфазные препараты, например Клайра. У женщин после гистерэктомии терапия проводится с использованием натуральных эстрогенов с последующим добавлением гестагенов [6]. При плохой переносимости пероральных препаратов можно рекомендовать их в виде геля или пластыря для транскутанного введения (Эстрожель, Дивигель, Климара) с периодическим назначением гестагенов вагинально (например, Утрожестан). Длительность ЗГТ определяется состоянием и самочувствием пациентки.

В климактерическом периоде при лечении ранневременных расстройств важно придерживаться позиции Международного общества по менопаузе (2007 г.):

- ЗГТ назначается по четким показаниям, прежде всего, для купирования менопаузальных симптомов;
- потребность в продолжении лечения и наличие показаний для ЗГТ должны пересматриваться регулярно, особенно при длительном использовании.

Кроме того, должны учитываться современные принципы назначения ЗГТ:

- используются только натуральные эстрогены (17 β -эстрадиол, эстрадиола валерат);
- используются минимально эффективные дозы гормонов;
- препарат подбирают индивидуально;
- перед терапией проводится специальное обследование, во время терапии — ежедневный контроль;
- начало ЗГТ не должно быть позднее 5 лет от начала менопаузы;
- не следует назначать ЗГТ при наличии противопоказаний.

Противопоказания к ЗГТ:

- кожные поражения;
- эстроген-зависимые опухоли половых органов;
- подозрение на наличие или наличие рака молочной железы;
- венозная тромбоэмболия;
- тяжелые заболевания печени и почек;
- кровотечение из половых путей неясного генеза.

Режимы ЗГТ:

- В перименопаузе — циклические препараты, имитирующие нормальный менструальный цикл (Климонорм, Цикло-Прогинова, Эстрожель, Дивигель + Утрожестан, Дюфастон, Климен, Фемостон 1/10, 2/10 и т. д.).
- В постменопаузе — непрерывная терапия, не дающая кровотечений: Анжелик (1 мг 17 β -эстрадиол + 2 мг дросперинон), Мирена + Климара, Климадиен (эстрадиол валерат + диеногест), Эстрожель + Утрожестан, Ливиал (тиболол), Фемостон 1/5.
- При отсутствии матки — монотерапия эстрогенами (Климара, Прогинова, Эстрожель, Дивигель).
- При ожирении, метаболическом синдроме, повышенном риске сосудистых эпизодов фазовая терапия трансдермальными и вагинальными формами (Эстрожель, Дивигель, Утрожестан).



Менорасе

Профилактика и лечение
МЕНОПАУЗЫ
без гормонов



Натуральный комплекс, состоящий из 22 компонентов (витаминов и минералов).

- Уменьшает приливы и ночные поты;
- Снижает приступы сердцебиения;
- Повышает жизненный тонус;
- Защищает от утомляемости и стрессов;
- Уменьшает беспокойство и раздражительность;
- Улучшает абсорбцию кальция и помогает предотвратить остеопороз;
- Поддерживает здоровый сон;
- Сохраняет вагинальную секрецию для активной сексуальной жизни.

Спрашивайте в аптеках вашего города!

Производитель: Vitabiotics Ltd., 1 Apsey Way, London NW2 7NF, England.
www.vitabiotics.com
Представительство в России: ООО «Витабиотикс», 115281, Москва,
Калужский проезд, д. 21, стр. 10. www.vitabiotics.ru

VITABIOTICS

Имеется противопоказание. Необходимо ознакомиться с инструкцией

Реклама

• При отказе пациентки от ЗГТ, наличии противопоказаний решать вопрос о применении фитотерапии в виде гомеопатических лекарственных средств и БАД, в состав которых входит эстрогеноподобные вещества. Эти препараты практически не имеют противопоказаний и содержат экстракт цимицифуги, сою, витамины, минералы и т. д. Среди них можно назвать Ременс, Климаксан, Климактоплан, Климадинон, ЦИ-КЛИМ, Менопейс Плюс, Эстровэл, Менорил, Соифем и др.

Интересен по своему составу препарат Менопейс Плюс, в который входят капсулы с витаминами и минералами (21 компонент), а также растительные таблетки, содержащие изофлавоны сои, лигнаны семян льна, шалфей и зеленый чай. Составляющие растительной таблетки превращаются в фитоэстрогены в кишечнике, благоприятно действуют на нервную систему, уменьшают приливы, являются источниками антиоксидантов. Цикл приема этого препарата по одной капсуле и одной растительной таблетке в день составляет 28 дней.

Мы, совместно с И. В. Бесман [9], имеем опыт применения альтернативных ЗГТ растительных средств, при лечении осложненной формы КС в случаях, когда ЗГТ было противопоказано. Наши исследования показали, что качество жизни этих пациенток, определяемое по специальной шкале, несколько хуже, чем у тех, кто принимал ЗГТ; но значительно лучше, чем у тех, кто не принимал вообще никаких препаратов. Кроме того, эти средства дают хороший эффект при купировании вазомоторных симптомов в длинных протоколах с АГ-РГ программ ЭКО.

Все вышесказанное еще раз подтверждает мнение специалистов о том, что дифференцированный подход к лечению ранневременных нарушений при гипозастрогенных состояниях с применением ЗГТ различных режимов или альтернативных растительных средств дает хороший эффект и значительно улучшает качество жизни женщин. ■

Литература

1. Медицина климактерия / Под ред. В. П. Сметник. Ярославль: ООО «Издательство Литера», 2006. 848 с.

2. Кулаков В. И., Прилепская В. Н. Практическая гинекология. Клинические лекции. 3-е изд., доп. М.: МЕДПресс-информ, 2006. 720 с.
3. Доброхотова Ю. Э. Гистерэктомия в репродуктивном возрасте (системные изменения в организме женщины и методы их коррекции). Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2000. 36 с.
4. Зайдиева Я. З. Заместительная гормонотерапия. Фармакология и клиническое применение. М.: 2001. 50 с.
5. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / Под ред. Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. 784.: ил.
6. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской, В. Е. Радзинского. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. 1056 с.
7. Назаренко Т. А. Стимуляция функции яичников. 3-е изд., доп. М.: МЕДПресс-информ, 2011. 272 с.: ил.
8. Бесман И. В., Рудакова Е. Б. Врачебная тактика при осложненной форме климактерического синдрома у женщин в перименопаузе // Омский научный вестник. 2010. № 1 (94). С. 10–13.
9. Рудакова Е. Б., Бесман И. В. Качество жизни как критерий эффективности лечения климактерического синдрома // Омский научный вестник. 2008. № 1 (65). С. 81–84.



К XXI КОНГРЕССУ ВЫЙДЕТ В СВЕТ XV ВЫПУСК ФЕДЕРАЛЬНОГО РУКОВОДСТВА ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА).



Издание содержит рекомендации по рациональному применению лекарственных средств (ЛС) в терапии наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов, а также основную информацию о препаратах отечественного и зарубежного производства (международные непатентованные наименования и торговые названия, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты, формы выпуска и др.). Информация структурирована по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается (в соответствии с «Государственным реестром лекарственных средств»); включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымается информация о препаратах, регистрация которых истекла.

В приложениях приведены обновленные сведения о взаимодействиях ЛС, особенностях их использования при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, рассмотрены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, даны алгоритмы рационального лечения пневмонии, анемии, представлена информация по фармакоэпидемиологии, фармакоэкономике и фармаконадзору.

Все главы дополнены ссылками на интернет-ресурсы российских и англоязычных ассоциаций, научно-практических обществ и общественных организаций специалистов. Это позволяет получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Руководство прежде всего ориентировано на врачей, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, а также врачей различных специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов. Использование формулярной системы в практической работе позволит врачу сделать правильный выбор ЛС, повысить эффективность терапии и профилактики заболеваний.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств войдет в комплект официальных документов XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

Издание не спонсируется производителями ЛС и фирмами реализующими ЛС.

Реклама 16+

По вопросам приобретения обращаться по адресу:
109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»
Тел./факс: +7(499) 267 5004, e-mail: stend@medlife.ru
Форма заявки на приобретение и квитанция на оплату будут размещены на сайте <http://www.medlife.ru>

Эффективная антибактериальная терапия микоплазменной инфекции у женщин репродуктивного возраста

В. Н. Кузьмин¹, доктор медицинских наук, профессор
М. И. Гусейнзаде

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

Резюме. Вопросы антибиотикотерапии урогенитальной микоплазменной инфекции активно дискутируются. Многочисленные исследования посвящены разработке рекомендаций по терапии микоплазменной инфекции. Но по-прежнему наиболее сложным и актуальным на сегодняшний день остается вопрос эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: микоплазмы, чувствительность, схемы лечения, стандарты лечения.

Abstract. The questions of antimicrobial therapy of urogenital mycoplasma infections are actively discussed. Numerous studies devoted to the development of recommendations for mycoplasma infections treatment. But one of the most difficult and up-to-date questions is the choice of effective therapy.

Keywords: Mycoplasma, sensitivity, treatment regimens, treatment standards.

В последние десятилетия наряду с ростом заболеваемости урогенитальной патологией отмечаются значительные изменения в ее структуре. По данным эпидемиологических исследований, более чем у 40% больных с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта выявляется микоплазменная инфекция [1].

Урогенитальная микоплазменная инфекция довольно широко распространена в популяции. Человек является естественным хозяином, по крайней мере, одиннадцати видов микоплазм, из них три вида (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) способны вызывать воспалительные заболевания урогенитального тракта. Носительство *M. hominis* и *U. urealyticum* среди населения варьирует от 10% до 50% [1].

Исследователями из США предложен термин «негонококковые нехламидийные уретриты». Этиологическими агентами при таких уретритах могут являться генитальные микоплазмы (*U. urealyticum*, *M. genitalium*). При рецидивирующем уретрите была продемонстрирована роль *M. genitalium*, определяемой с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (PCR-Real time) [2]. Кроме того, показана роль других генитальных микоплазм, в частности *U. urealyticum*, в развитии этого заболевания.

В настоящее время все большее внимание в отечественной и зарубежной литературе уделяется виду *U. urealyticum*. Данный вид включает в себя два биовара: PARVO (серотипы 1, 3, 6 и 14) и T-960 (серотипы 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). Оба биовара способны инициировать патологические проявления. Так, с биофаром PARVO связывают выраженную лейкоцитарную реакцию при микроскопии мазка, кольпит,

пиелонефрит, дистрофические изменения плаценты, а также рождение детей с массой тела менее 3 кг.

Биовар T-960 считается ответственным за проявления негонококкового уретрита у мужчин, патологические выделения из влагалища у женщин и, в редких случаях, внутриутробную гибель плода [3].

Отличительными особенностями микоплазм и уреоплазм являются отсутствие клеточной стенки и способность паразитировать на мембране клеток хозяина.

Учитывая высокую распространенность микоплазм, в особенности у беременных женщин, их клиническая роль зависит от степени колонизации ими урогенитального тракта [4]. Так, статистически выявлена значительная связь между уровнем колонизации *U. urealyticum* и *M. hominis* мочеполовых путей женщин и преждевременными родами, а также дородовым излитием околоплодных вод [4]. В литературе появляется все больше сообщений о внутриутробной микоплазменной инфекции, которая реализуется у новорожденных чаще всего в виде пневмоний, но может носить и генерализованный характер [4].

Основной путь передачи микоплазменной инфекции — половой. Чаще всего микоплазмы обнаруживаются у лиц с повышенной половой активностью. Для развития инфекционного процесса важное значение имеет не столько сам факт наличия или отсутствия микоплазм, сколько широта и массивность их диссеминации. К факторам, провоцирующим развитие инфекционного процесса, относятся: присоединившаяся инфекция другой природы, изменение гормонального фона, беременность и роды; нарушения иммунного и интерферонового статусов организма. Немаловажную роль в развитии инфекции играет и вирулентность конкретного штамма.

Кроме того, широко распространено бессимптомное носительство микоплазм. Во многих случаях они вызывают

¹ Контактная информация: vnkuzmin@rambler.ru

латентную инфекцию, которая под влиянием различных стрессовых факторов может перейти в хроническую рецидивирующую или острую форму.

Клиническая картина мико- и уреоплазменной инфекции неспецифична и, как правило, не отличается от клинических проявлений инфекций, вызванных другими возбудителями урогенитальных инфекций.

Таким образом, воспалительные заболевания мочеполовых органов, обусловленные патогенными и условно-патогенными микоплазмами, продолжают оставаться серьезной проблемой в связи с возможностью развития тяжелых осложнений, связанных с репродуктивной функцией. Несмотря на неоднозначность мнений исследователей в отношении патогенной роли мико- и уреоплазменной инфекции, в этиологической классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2006 г. и синдромальной классификации CDC (Centers for Disease Control and Prevention, центры по контролю и профилактике заболеваний США) эти микроорганизмы выделены как возможные этиологические агенты неспецифических негонорейных уретритов, воспалительных заболеваний органов малого таза и бактериального вагиноза [2].

Современные международные и российские рекомендации по лечению микоплазменной инфекции

Одним из наиболее сложных на сегодняшний день остается вопрос эффективности терапии урогенитальных инфекций.

Многочисленные исследования посвящены разработке схем и методик применения тех или иных антимикробных препаратов. Оптимизируют антибактериальную терапию с помощью иммуномодуляторов, ферментных и других лекарственных средств. В целом, терапия инфекций, передаваемых половым путем, должна быть комплексной, а применяемые препараты — обладать широким спектром действия. К препаратам, используемым для лечения инфекций, передаваемых половым путем, ВОЗ выдвинуты следующие требования:

- эффективность не менее 95%;
- хорошая переносимость и малая токсичность;
- безопасность использования во время беременности;
- медленное развитие резистентности микроорганизмов к средствам терапии;
- доступная цена.

Основные принципы медикаментозной терапии:

- основные препараты (препараты выбора) — обеспечивают наилучшее соотношение между эффективностью лечения и доказанной безопасностью лечебного средства;
- альтернативные препараты — обеспечивают приемлемые результаты лечения при отсутствии возможности использования основных схем лечения (беременность, кормление грудью, индивидуальная непереносимость лекарственного средства, сопутствующие заболевания и т. д.).

Рациональный выбор антибиотиков для эмпирической терапии следует осуществлять с учетом следующих критериев:

- спектр активности, соответствующий предполагаемому возбудителю;
- фармакокинетика, определяющая проникновение антибиотика в очаг воспаления, кратность введения и длительность курса лечения;
- эффективность при урогенитальных инфекциях, доказанная в рандомизированных клинических исследованиях;

- противопоказания и частота побочных эффектов;
- удобство применения для пациента (повышает точность соблюдения режима лечения);
- фармакоэкономические аспекты лечения.

Вопросы антибиотикотерапии урогенитальной микоплазменной и уреоплазменной инфекции также активно обсуждаются. В то же время адекватная антибиотикотерапия должна проводиться лишь с учетом чувствительности конкретного штамма возбудителя [5–6].

С учетом вышеуказанных пунктов можно выделить следующие перспективные группы антибиотиков для лечения мико- и уреоплазменной инфекции: тетрациклины, макролиды, фторхинолоны, азалиды.

Критериями назначения этиотропной терапии при выявлении генитальных микоплазм, по мнению большинства исследователей, являются:

- 1) клинические и лабораторные признаки воспалительного процесса в органах мочеполовой системы;
- 2) результаты комплексного микробиологического обследования на наличие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов с количественным обнаружением генитальных микоплазм более 10^4 КОЕ/мл;
- 3) предстоящие оперативные или другие инвазивные мероприятия на органах мочеполовой системы;
- 4) бесплодие;
- 5) беременность (оценка акушерско-гинекологического анамнеза).

Среди наиболее часто применяемых антибиотиков сохраняется стабильно высокая чувствительность мико- и уреоплазменной инфекции к джозамицину (94,8% 5 лет назад и 94,4% в настоящее время) и отмечается увеличение числа штаммов, чувствительных к доксициклину, с 93,2% до 97,2%. Вместе с тем чувствительность к другому антибиотику этой же группы, тетрациклину, снизилась с 92,5% до 83,3%.

Препараты, указанные в альтернативных схемах, не имеют каких-либо преимуществ между собой и рассматриваются как равнозначные.

Рекомендованными препаратами в соответствии с Европейским руководством по ведению беременных женщин, инфицированных микоплазмами [7], являются: эритромицин по 500 мг 4 раза в день в течение 7 дней; или амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в день 7 дней; или джозамицин 500 мг 2 раза в день 7 дней.

Для лечения беременных [2] применяется следующая схема: джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней (табл. 1 и 2).

Эффективность и безопасность отдельных препаратов, используемых для терапии микоплазменной инфекции

Тетрациклины

Одним из основных препаратов для лечения инфекций, передаваемых половым путем, остается представитель группы тетрациклинов — доксициклин. При этом эталонной эффективностью различных режимов терапии является пероральный прием доксициклина (100 мг 2 раза в день в течение 10 дней). Доксициклин отличается от тетрациклина лучшими фармакокинетическими свойствами и большей безопасностью. В основе механизма антибактериального действия доксициклина, как и других тетрациклинов, лежит подавление им биосинтеза белка микробной клетки на уровне рибосом [8]. Среди солей доксициклина предпочтение следует отдавать моногидрату.

Таблица 1

Современные международные рекомендации по выбору антимикробных препаратов для терапии микоплазменной инфекции

Рекомендации по лечению заболеваний, передаваемых половым путем, Центр по контролю и профилактике заболеваний США (2010)	Европейское руководство по ведению пациентов с микоплазменной инфекцией (2010)
Основные режимы лечения	
Азитромицин 1 г внутрь однократно	Азитромицин 1 г внутрь однократно или Доксициклин по 100 мг 2 раза в день внутрь в течение 7 дней
Альтернативные препараты	
Эритромицин основной по 500 мг перорально 4 раза в день в течение 7 дней, или Эритромицина этилсукцинат по 800 мг перорально 4 раза в день в течение 7 дней, или Офлоксацин по 300 мг перорально 2 раза в день в течение 7 дней, или Левифлоксацин по 500 мг перорально в течение 7 дней	Эритромицин по 500 мг перорально, 4 раза в день в течение 7 дней, или Офлоксацин по 200 мг перорально, 2 раза в день в течение 7 дней, или Рокситромицин по 150 мг перорально, 2 раза в день в течение 7 дней, или Кларитромицин по 250 мг перорально, 2 раза в день в течение 7 дней

Таблица 2

Современные отечественные рекомендации по выбору антимикробных препаратов для терапии микоплазменной инфекции

Клинические рекомендации Российского общества акушеров и гинекологов (2009)	Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов (2012)
Рекомендованная схема — джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7–10 дней. Альтернативная схема — доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7–10 дней или Азитромицин по 500 мг внутрь в первый день, далее по 250 мг в сутки в течение 4 дней [2]	Джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней или Доксициклина моногидрат по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней

драту, который, в отличие от гидрохлорида, не вызывает развития эзофагита и оказывает минимальное воздействие на микрофлору кишечника [4]. Наиболее удобной в применении является форма доксициклина моногидрата в виде таблеток диспергируемых, которая позволяет применять препарат как в форме таблеток, так и суспензии или раствора. Кроме того, лекарственная форма диспергируемой таблетки обеспечивает стабильное всасывание доксициклина и равномерное нарастание его концентрации в крови. При негонекокковом уретрите, вызванном *U. urealyticum*, *M. hominis* или *M. genitalium*, доксициклин применяют в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 7–14 дней [4]. Хорошие результаты были получены при применении доксициклина у женщин, инфицированных различными видами микоплазм и страдающих бесплодием или привычным невынашиванием беременности. В ряде случаев после применения доксициклина наступала беременность, которая заканчивалась нормальными родами в срок и без осложнений [4].

С клинической точки зрения наиболее актуальным представляется выбор тех препаратов, к которым *U. urealyticum* демонстрирует наивысшую чувствительность. Выделение устойчивых к действию доксициклина инфектов отмечается крайне редко. Рост числа штаммов, чувствительных к доксициклину, можно объяснить тем, что в последние годы этот препарат несколько потеснили макролиды (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин), активно применяемые в терапии урогенитальной инфекции.

Сохранение высокой чувствительности возбудителя к доксициклину доказывает обоснованность его применения в лечении микоплазмозов. При его применении могут наблюдаться отдельные побочные эффекты, чаще со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). К недостаткам доксициклина относится невозможность его назначения

детям до 8 лет и беременным женщинам, а также женщинам в период лактации.

Макролиды

Другие группы антибиотиков, применяемые для лечения микоплазмозов, представлены, в частности, макролидами. Для макролидов в целом характерны более низкие минимальные подавляющие концентрации (МПК), чем для фторхинолонов. По мнению ряда исследователей, при микоплазменной инфекции макролиды должны использоваться в качестве препаратов первого ряда [9].

Препарат группы макролидов эритромицин в течение длительного времени применялся в качестве альтернативы тетрациклам, однако этот препарат часто плохо переносится больными. Согласно опубликованным результатам терапия эритромицином остается достаточно эффективной — 83–95%. Тем не менее многие авторы отмечают, что выраженные побочные эффекты со стороны ЖКТ, а также высокая курсовая доза и необходимость многократного приема (4 раза в день по 500 мг) снижают целесообразность выбора этого антибиотика.

В группе макролидов самые низкие МПК для уреоплазм имеют кларитромицин и джозамицин. Прием 250 мг кларитромицина 2 раза в день в течение 7 дней, как правило, приводит к исчезновению *M. hominis*, *U. urealyticum* из половых путей мужчин и женщин. Применение рокситромицина (300 мг 1 раз в день) не уступает по эффективности стандартному режиму приема доксициклина.

Джозамицин обладает широким спектром антибактериального действия, включающим не только все клинически значимые возбудители микоплазмоза (*M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*), но и другие частые этиологические агенты при урогенитальных инфекциях — хламидии и *Neisseria gonorrhoeae*.

Преимуществом 16-членных макролидов, к которым относится джозамицин, перед эритромицином и другими

препаратами этой группы является более редкое развитие к ним устойчивости у ряда микроорганизмов, например *S. pneumoniae* [10]. Аналогичная тенденция прослеживается и в отношении внутриклеточных возбудителей. Несмотря на широкое применение джозамицина, клинические штаммы микоплазм и уреаплазм сохраняют высокую чувствительность к нему как за рубежом [11], так и в России [3]. Например, в период с 2001 по 2003 г. был отмечен рост количества устойчивых штаммов к рокситромицину, кларитромицину, левофлоксацину и клиндамицину, в то время как уровень антибиотикорезистентности к джозамицину за это время не изменился [7]. Аналогичные данные были получены и в исследовании, проведенном в Красноярске, где было показано сохранение стабильно высокой чувствительности *U. urealyticum* к джозамицину на протяжении последних 5 лет [12]. Более высокая активность джозамицина в отношении уреаплазм по сравнению с другими макролидами продемонстрирована и в других отечественных исследованиях [4].

В зарубежном сравнительном исследовании чувствительности к семи антибактериальным препаратам (джозамицин, доксициклин, миноциклин, спарфлоксацин, рокситромицин, офлоксацин и азитромицин) возбудителей смешанной инфекции *U. urealyticum* и *M. hominis*, выделенных у больных негонококковым уретритом, также была показана их высокая чувствительность к джозамицину, превышающая таковую к препаратам сравнения [13]. При подобных инфекциях уровень резистентности возбудителей особенно высок, в связи с чем выбор препаратов для их лечения должен проводиться наиболее тщательно. Например, резистентность к азитромицину в данном исследовании составила 90,48%.

Джозамицин накапливается в лимфатических узлах и половых органах, причем его концентрации в этих органах при воспалительных процессах повышаются, т. к. он способен проникать внутрь фагоцитарных клеток (макрофагов, фибробластов, полиморфноядерных гранулоцитов) и переноситься ими в очаг воспаления [14]. Концентрация препарата в полиморфноядерных лейкоцитах человека, моноцитах и альвеолярных макрофагах приблизительно в 20 раз выше, чем во внеклеточном пространстве [15].

В отличие от большинства других макролидов, джозамицин наряду с хорошим проникновением внутрь клеток создает и высокие концентрации в сыворотке крови, что имеет важное значение при системном проявлении инфекции [16]. Препарат не связывается с изоферментами цитохрома P-450 и не влияет на НАДФ-цитохром-С-редуктазу, поэтому обладает значительно более низким риском лекарственных взаимодействий, чем эритромицин и кларитромицин, и не оказывает отрицательного влияния на функцию печени. Для джозамицина характерны выраженные иммуномодулирующие свойства, которые могут способствовать усилению терапевтического эффекта у больных с воспалительными заболеваниями [17].

После приема внутрь джозамицин быстро абсорбируется из ЖКТ. $C_{\max}$ достигается через 1–2 ч после приема. Через 45 мин после приема дозы 1 г средняя концентрация джозамицина в плазме составляет 2,41 мг/л. Связывание с белками плазмы не превышает 15%. Прием препарата с интервалом в 12 ч обеспечивает сохранение эффективной концентрации джозамицина в тканях в течение суток. Равновесное состояние достигается через 2–4 дня регулярного приема.

Одним из преимуществ джозамицина является быстрое создание высокой концентрации препарата в клетках и тка-

нях за счет его высокой липофильности. При пероральном применении концентрация препарата в лейкоцитах, моноцитах, фагоцитах, макрофагах и клетках эпителия приблизительно в 20 раз выше, чем в межклеточном пространстве.

Поскольку микоплазмы и уреаплазмы являются внутриклеточными паразитами, вышеуказанные свойства джозамицина делают его идеальным препаратом для лечения инфекций, вызванных этими патогенами.

Доказана также высокая клиническая эффективность джозамицина. По данным Института исследования инфекционных кожно-венерических заболеваний (Австрия), степень излечения микoureapлазмоза при применении джозамицина составляет 97% (для сравнения: эффективность применения доксициклина при данной патологии составляет 50%, азитромицина — 55,5%) [1].

Достаточно широкий спектр антимикробного действия антибиотика делает его эффективным при лечении смешанных инфекций, включающих анаэробные, к которым женщины особенно восприимчивы. Для лечения урогенитального микoureapлазмоза рекомендуемая доза препарата — по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней.

Азитромицин является полусинтетическим антибиотиком широкого спектра действия, первым представителем подкласса азалидов. Подобно другим макролидам, обладает в основном бактериостатическим эффектом, но благодаря способности создавать очень большие внутриклеточные концентрации может действовать бактерицидно. К достоинствам азитромицина следует отнести его хорошую переносимость. Результаты клинических исследований показали, что азитромицин и доксициклин обладают практически одинаковой эффективностью при уреа- и микоплазменной инфекциях (94,9% и 95,9% соответственно).

Фторхинолоны

Фторхинолоны в лечении микоплазмозов относятся к альтернативным препаратам. Среди них предпочтение стоит отдавать офлоксацину и его левовращающему изомеру — левофлоксацину.

Амоксициллин

Согласно рекомендациям американского Центра по профилактике и контролю за заболеваниями, к альтернативным препаратам, применяемым при урогенитальных инфекциях (табл. 1), относится амоксициллин. Однако несмотря на приводимые относительно высокие показатели излечения амоксициллином — 82–94%, нельзя забывать, что *in vitro* пенициллины оказывают неполный ингибирующий эффект по отношению к внутриклеточным возбудителям, в частности, *M. hominis*, *U. urealyticum*.

Резюмируя вышесказанное, необходимо отметить, что на сегодняшний день существует множество рекомендаций и схем лечения микоплазменной инфекции. Эффект лечения зависит от многих причин, поэтому обязательным условием успеха лечения является комплексное обследование пациента до назначения лекарственного препарата с обязательным определением чувствительности выявленного патогена к антибактериальным препаратам. Установление клинико-микробиологических критериев излеченности урогенитальных инфекций, вызванных микоплазмами, проводится через 1 месяц после окончания лечения. При отсутствии клинических проявлений заболевания и выявлении возбудителя в количестве менее 10^4 КОЕ/мл осуществляется динамическое наблюдение за больными, в больших количествах — повторное лечение с заменой антибиотика [18].

НАСЛАЖДАЯСЬ ЗДОРОВЬЕМ



Вильпрафен®

джозамицин, 500 мг



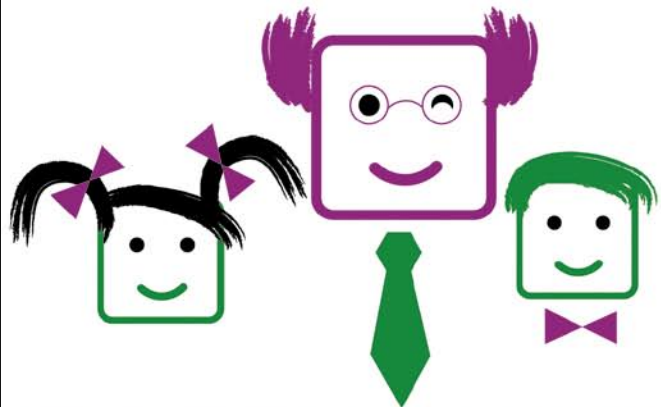
- Подтвержденная эффективность при хламидийных и микоплазменных инфекциях урогенитального тракта¹⁻⁵
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции согласно российским и международным рекомендациям^{6,7}
- Отсутствие неблагоприятного влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий⁸

1. Юрьев С. и соавт. Гинекология 2009; Том 11. №4: 44-47.
2. Короткий Н. Г. и соавт. Вестник дерматологии 2003; №4: 58-61.
3. Söltz-Szöts J, et al. Z Hautkr. 1989; 64 (2): 129-31.
4. Primiero FM, et al. J Chemother. 1989; 1 (4 Suppl): 909-10.
5. Colombo U, et al. Minerva Ginecol. 1998; 50: 491-7.
6. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. Кубановой А. А., М: Деловой Экспресс, 2012, 112 с.
7. Lanjouw E., et al. Available from http://www.iusti.org/regions/Europe/Euro/guideline_chlamyd_2010.pdf
8. Моисеев С. В. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14 (4): 66-69.

Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва.
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-55. Факс +7(495) 737-07-53.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

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

Стоимость пакета
1464 руб.

Реклама

Полный
перечень
ЗДЕСЬ
www.lvrach.ru/special/book

Симптомы
и
Синдромы
«Краткий словарь-справочник»
Получивший редактор-составитель: А.И. Савин

ДЕТСКАЯ
ДЕРМАТОЛОГИЯ

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

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

Цена действительна до 31 мая 2014 г.

16+

С учетом общих принципов лечения инфекционных больных, терапия микоплазменной инфекции должна быть комплексной, этиологически, патогенетически и симптоматически обоснованной и дифференцированной в соответствии с видом возбудителя, клинической формой и характером болезни, наличием осложнений и остаточных явлений. ■

Литература

1. Малова И. О. Вильпрафен в лечении смешанной хламидийно-микоплазменной инфекции урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста // Вестник дерматологии и венерологии. 2004. № 3. С. 69–72.
2. Кубанова А. А., Рахматуллина М. Р. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации, 2009.
3. Шапран М. В. Чувствительность *Ureaplasma urealyticum* к антибиотикам // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 1.
4. Гамова Н. А. Чувствительность к лекарственным препаратам *Ureaplasma urealyticum*, персистирующих в организме больных при хронических воспалительных заболеваниях урогенитального тракта // Журн. микробиол. 2003; 4: 81–85.
5. Юцковский А. Д., Юцковская Я. А., Ивашков Е. А. К проблеме урогенитальных инфекций у беременных: опыт лечения вильпрафеном // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002. № 6. С. 67–70.
6. Czeizel A. E., Rockenbauer M., Olsen J. et al. A case control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin // Acta Obstet Gynecol Scand. 2000; 79 (3): 234–237.
7. Кусина В. И., Ковалык В. П., Колиева Г. Л. Критерии выбора рекомендованных и альтернативных методов лечения урогенитальных инфекций // Трудный пациент. 2005. № 2.
8. Моисеев С. В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения // Клиническая фармакология и терапия. 2005; 14 (4): 1–4.
9. Лоран О. Б., Синякова Л. А., Косова И. В. Неосложненные инфекции мочевыводящих путей: проблема выбора рациональной антимикробной терапии // Фарматека. 2004. № 11.
10. Остроумов О. А. Влияние хламидийной и микоплазменной инфекции на развитие неблагоприятных исходов беременности // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2001–2002. Т. 1. Вып. 1.
11. Aujard Y., Maury L., Doit C. et al. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infections in newborns: personal data and review of the literature // Arch Pediatr. 2005; 12 (Suppl. 1): S12–18.
12. Юцковская Я. А., Юцковский А. Д., Беседнова Н. Н., Курлеева Т. Ю. Чувствительность к антибиотикам *Ureaplasma urealyticum*, выделенных на территории Приморского края // Антибиотики и химиотерапия. 2002; 47 (3): 14–17.
13. Huang C., Liu Z., Lin N. et al. Susceptibility of mixed infection of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* to seven antimicrobial agents and comparison with that of *Ureaplasma urealyticum* infection // J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2003; 23 (2): 203–205.
14. Labro M. T. Interference of Antibacterial Agents with Phagocyte Functions: Immunomodulation or «Immuno Fairy Tales»? // Clinical Microbiology Reviews. 2000; 13 (4): 615–650.
15. Скрипкин Ю. К., Пашиных М. Г. Лечение джозамицином больных урогенитальным хламидиозом // Вестник дерматологии и венерологии. 2000. № 2. С. 49–50.
16. Skinner M., Kanfer I. Comparative bioavailability of josamycin, a macrolide antibiotic, from a tablet and solution and the influence of dissolution on in vivo release // Biopharm Drug Dispos. 1998; 19 (1): 21–29.
17. Morikawa K., Oseko F., Morikawa S. et al. Immunomodulatory effects of three macrolides, midecamycin acetate, josamycin, and clarithromycin, on human T-lymphocyte function in vitro // Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38 (11): 2643–2647.
18. Майоров М. В. Урогенитальный хламидиоз в амбулаторной гинекологии // Провизор. 2004. № 10.

Железодефицитные состояния при гинекологических заболеваниях и способы их коррекции

А. З. Хашукоева¹, доктор медицинских наук, профессор

С. А. Хлынова, кандидат медицинских наук

М. В. Бурденко, кандидат медицинских наук

М. Р. Нариманова

О. В. Козлова, кандидат медицинских наук, доцент

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

Резюме. Рассмотрены роль железа в организме человека, механизмы его усвоения из пищи, клинические признаки железодефицитных состояний и железодефицитной анемии (ЖДА) у женщин, а также подходы к терапии и профилактике ЖДА с применением современных пероральных ферропрепаратов.

Ключевые слова: миома матки, аденомиоз, железодефицитная анемия, эритропоэз, гемопоэз.

Abstract. The role of Ferrum in human organism has been analyzed, mechanisms of its digestion from food, clinical presentations of hypoferric conditions and women's hypoferric anemia, as well as approaches to therapy and prophylaxis of hypoferric anemia with modern peroral preparations.

Keywords: hysteromyoma, adenomyosis, hypoferric anemia, erythrocytosis, hemopoiesis.

Железодефицитная анемия (ЖДА) — гематологический синдром, характеризующийся нарушением синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа. В основе анемии лежит тканевая гипоксия, развивающаяся в результате снижения количества гемоглобина вследствие кровопотери, нарушения образования эритроцитов, их деструкции или сочетания этих причин [1, 2].

Дефицит железа встречается почти у 1/3 жителей Земли, а железодефицитная анемия составляет 80–90% среди всех анемий. Распространенность анемий различается от пола, возраста, климато-географических и эколого-производственных причин [1, 3, 4].

Соответствующий дефицит развивается, когда потери железа превышают его поступление 2 мг/сут, и наблюдается при различных физиологических состояниях и заболеваниях [5, 6].

Железодефицитная (гипохромная, микроцитарная) анемия обычно возникает вследствие снижения ресурсов железа в организме при хронической кровопотере или недостаточном внешнем поступлении железа.

Наиболее уязвимы по развитию железодефицитных состояний женщины репродуктивного возраста вследствие ежемесячной физиологической кровопотери во время менструации, беременные по причине высокой потребности в микроэлементах, дети и подростки — из-за высоких потребностей растущего организма, пожилые люди, страдающие хроническими заболеваниями и имеющие плохое питание.

Железо является незаменимым микроэлементом, играющим важную роль в функционировании клеток многих систем организма, основная из которых — участие железа в процессах тканевого дыхания. Общее количество железа в организме женщины достигает 2–3 г, а его концентрация — 40–50 мг на кг массы тела.

Различают два вида железа: гемовое и негемовое. Гемовое железо входит в состав гемоглобина, содержится лишь в мясных продуктах, легко всасывается, и на его всасывание практически не влияет состав пищи.

Негемовое железо находится в свободной ионной форме — двухвалентного или трехвалентного железа. Абсорбция негемового железа (содержится преимущественно в овощах), на которое приходится до 90% железа всего рациона, находится в зависимости от целого ряда факторов. Основная часть железа входит в состав гемоглобина и миоглобина — 70%; депо железа — 18% (внутриклеточное накопление в форме ферритина и гемосидерина); функционирующее железо — 12% (миоглобин и содержащие железо ферменты); транспортируемое железо — 0,1% (железо, связанное с трансферрином) [7–9].

К наиболее важным железосодержащим соединениям относятся: гемопротейны, структурным компонентом которых является гем (гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза, пероксидаза), негемовые ферменты (сукцинатдегидрогеназа, ацетил-КоА-дегидрогеназа, ксантиноксидаза), ферритин, гемосидерин, трансферрин.

В слизистой оболочке тонкого кишечника из продуктов питания усваивается только двухвалентное негемовое железо. Чтобы железо могло связаться с белками и поступить в клетку, трехвалентное железо восстанавливается в двухвалентное в присутствии кислой среды, основную роль в этом процессе в большинстве случаев играет аскорбиновая кислота [10–13].

¹ Контактная информация: azk05@mail.ru

Затем для поступления в плазму крови и связывания с трансферрином железо вновь окисляется до трехвалентного. В связанном с трансферрином состоянии железо доставляется тканям посредством эндоцитоза, где оно либо утилизируется клеткой, либо откладывается в составе ферритина. В составе ферритина железо хранится в легкодоступной и нетоксичной форме. Уровень ферритина является «золотым» стандартным показателем количества депонированного железа в организме. Каждый микрограмм ферритина соответствует 8 мг депонированного железа и для женщин в норме составляет 15–150 мг/мл [2, 14–16]. Концентрация же сывороточного железа подвержена значительным суточным колебаниям и составляет в среднем у женщин 6,6–26 мкмоль/л. Поэтому ее определение не имеет первостепенного значения [2].

Гемоглобин является транспортным белком для кислорода, содержащим гемовое железо. Гемы объединены в протопорфириновый каркас, в центре которого находится один двухвалентный атом железа. Одна молекула гемоглобина может перенести максимум 4 молекулы кислорода. Таким образом, количество эритроцитов и гемоглобина играет важную роль в транспорте кислорода [2].

В течении железодефицита выделяют последовательные стадии: латентный дефицит железа, при котором потери железа превышают его поступление без изменений концентрации гемоглобина, и собственно железодефицитную анемию, которую в зависимости от степени выраженности подразделяют на компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную формы [3].

Концентрация гемоглобина выражается в граммах на литр. Нормальным уровнем гемоглобина у женщин считается 115–145 г/л (МСНС, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration — средняя концентрация гемоглобина в клетке 320–360 г/л), об анемии говорят при снижении гемоглобина ниже 110 г/л. О тяжести течения анемии судят по уровню гемоглобина. По степени выраженности анемии выделяют легкую степень — 90–109 г/л, среднюю степень — 70–89 г/л и тяжелую степень — менее 70 г/л [3, 14, 15].

Кроме того, для железодефицитной анемии характерны снижение гематокрита, гипохромия (МСН, Mean Corpuscular Hemoglobin — среднее абсолютное содержание гемоглобина в одном эритроците), микроцитоз (MCV, Mean Corpuscular Volume — средний объем эритроцита), гипосидероз (снижение количества сывороточного железа, увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки крови, снижение уровня ферритина в сыворотке крови и в гемолизате) [3, 5]. Количество эритроцитов, гематокрита и гемоглобина составляют измеряемые величины, а MCV, МСН, МСНС являются производными этих величин [2].

Клиническая картина анемии обусловлена кислородным голоданием тканей, прогрессирующей гемической гипоксией с последующим развитием вторичных метаболических расстройств. Клинические симптомы появляются по мере возрастания тяжести заболевания: общая слабость, головокружение, головная боль, сердцебиение, одышка, обмороки, снижение работоспособности, бессонница. Симптомы, характерные ЖДА, заключаются в изменении кожи, ногтей, волос, мышечной слабости, извращении вкусовых ощущений. Кожа становится сухой, на ней появляются трещины. Вследствие нарушения обмена каротина при дефиците железа возникает желтизна кожи. Изменяется форма ногтей, они уплощаются, становятся вогнутыми и ломкими. Волосы истончаются, ломаются и обильно выпадают, появляется седин. При ЖДА также возможны симптомы поражения сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, одышка, боли в груди и иногда отеки на ногах [6, 14].

Основными компенсаторными механизмами являются циркуляторная и вентиляционная адаптация, включающие увеличение сердечного выброса, вазодилатацию, снижение сосудистого сопротивления, увеличение перфузии тканей, перераспределение крови, увеличение минутного объема дыхания, усиление активности эритропоэтина. Острая, тяжелая и некомпенсированная анемия может привести к циркуляторному коллапсу и шоку [2].

Основной причиной развития железодефицитных анемий у женщин являются кровопотери различной этиологии. Дефицит железа у женщин встречается в 6 раз чаще, чем у мужчин. Значительное количество крови теряется во время менструации, беременности, в родах. При обильных менструациях возможна потеря железа в количестве 50–250 мг железа [2]. Чаще всего гиперполименорея связана с наличием миомы матки, аденомиозом, гиперпластическими процессами эндометрия, дисфункциональными маточными кровотечениями. Метроррагии при миоме матки чаще всего связаны с субмукозной локализацией узлов, при которой увеличивается менструирующая поверхность, повышается проницаемость кровоснабжающих миому сосудов, снижается сократительная способность матки. При миоме замедляется регенерация кровоточащей поверхности матки после десквамации эндометрия. При аденомиозе поражается миометрий матки, что приводит к длительным обильным менструациям и к вторичной железодефицитной анемии.

Нарушения менструального цикла возникают у женщин в различные возрастные периоды. К развитию гиперменструального синдрома могут привести разнообразные причины — сильные эмоциональные потрясения, нарушение питания, авитаминозы, ожирение, профессиональные вредности, инфекционные и септические заболевания, незрелость гипоталамических структур в пубертатном возрасте и инволютивная перестройка в перименопаузе. В значительной части случаев менометроррагии у женщин сопровождаются анемией различной степени тяжести, что способствует развитию трофических нарушений в различных органах и тканях. Профилактика и лечение анемий у женщин с нарушением менструального цикла и органическими гинекологическими заболеваниями являются важнейшими факторами восстановления их здоровья [1, 4, 17].

Независимо от причины менометроррагий (миома, эндометриоз, дисфункция яичников) и необходимости воздействия на соответствующий фактор, требуется длительная терапия препаратами железа для приема внутрь. Доза, режим дозирования и конкретный препарат подбираются индивидуально с учетом содержания железа в препарате, его переносимости и т. д.

При выборе конкретного препарата и оптимального режима дозирования необходимо иметь в виду, что адекватный прирост показателей гемоглобина при наличии ЖДА может быть обеспечен поступлением в организм от 30 до 100 мг двухвалентного железа [18]. Одними диетическими мероприятиями нельзя возместить дефицит железа и достичь лечебного эффекта.

Антианемическая терапия должна проводиться препаратами для приема внутрь и не должна прекращаться после нормализации гемоглобина. Показания для парентерального введения достаточно ограничены: патология кишечника с нарушением всасывания, непереносимость препаратов для приема внутрь, социальные причины (использование у пациентов с изменениями личности, душевнобольных). По данным многих исследований парентеральные формы не имеют преимущества перед пероральными, при этом отмечается большое количество серьезных побочных эффектов [4, 10, 19]. Гемотрансфузии при ЖДА должны проводиться только по жизненным показаниям.

Современные пероральные ферропрепараты представляют собой соли двухвалентного железа (в пищеварительном тракте ионы трехвалентного железа не всасываются) или соединения, состоящие из гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа (механизм всасывания отличается от такового ионных препаратов) [20].

Наивысшей биодоступностью обладает сернокислая соль железа, поэтому в основном в ферропрепаратах содержится сульфат железа [19, 21]. Сульфат железа это наиболее изученная, проверенная форма, хорошо зарекомендовавшая себя при длительном применении, поэтому чаще других входит в состав препаратов для приема внутрь. Обладает наибольшей степенью всасывания из всех препаратов железа.

В процессе всасывания двухвалентного железа в кишечнике большое значение имеет аскорбиновая кислота, которая способствует поддержанию железа в двухвалентной форме, поэтому очень важно ее наличие в препарате [22]. В гемопоезе существенная роль принадлежит фолиевой кислоте, усиливающей нуклеиновый обмен. Для нормального обмена фолиевой кислоты необходим цианокобаламин, который способствует образованию из нее активной формы. Дефицит этих веществ, часто возникающий при анемиях, связанных с кровопотерями, приводит к нарушению синтеза ДНК в кроветворных клетках, тогда как включение этих компонентов в препарат увеличивает активную абсорбцию железа в кишечнике и его дальнейшую утилизацию. Наличие в лекарственном препарате аскорбиновой и фолиевой кислот, а также цианокобаламина значительно увеличивает скорость синтеза гемоглобина и повышает эффективность терапии железодефицитных состояний и железодефицитной анемии [14, 23, 24].

Перечисленные компоненты, повышающие биодоступность железа, входят в состав комплексного антианемического препарата Ферро-Фольгамма® [24], который был разработан и производится в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (1998).

В 1 капсуле содержится 112,6 мг сульфата железа (элементарного железа 37 мг), что является оптимальной дозой для терапии и сокращает частоту побочных эффектов.

Абсорбция железа из препаратов солей (Fe^{2+}) происходит в виде пассивной диффузии согласно градиенту концентрации, не зависит от pH и двигательной активности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что обеспечивает быстрое насыщение.

Аскорбиновая кислота улучшает всасывание железа в кишечнике, предотвращает его переход из двухвалентной формы в трехвалентную, ускоряет транспортировку железа и его включения в гем, а также участвует в процессе высвобождения железа из депо.

Аскорбиновая кислота необходима для образования и сохранения восстановленной формы фолиевой кислоты — тетрагидрофолиевой кислоты.

В свою очередь фолиевая кислота является важнейшим фактором для синтеза ДНК и РНК, метаболизма белков и образования красных кровяных клеток, а также выступает дополнительным стимулятором эритропоэза и гемопоеза [21, 23, 25].

Цианокобаламин необходим для образования гемоглобина, эритроцитов, метаболизма белков, жиров, углеводов, производства энергии.

Ферро-Фольгамма® обладает высокой эффективностью, обеспечивая прирост гемоглобина в среднем 2,5 г/л/сут (наибольшая скорость прироста гемоглобина среди препаратов сульфата железа). При использовании препарата Ферро-Фольгамма® ослабление клинической симптоматики постге-

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

МАРТ

ИНФОРМАТИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 2.0. ОТ БАЗОВОЙ ИНФРАСТРУКТУРЫ К ЕЕ ЭФФЕКТИВНОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ. ЧТО ИТ СПОСОБНЫ ДАТЬ ВРАЧУ?

Конференция
19 марта, Городская поликлиника №5 (г. Москва, пер. Даев, д.3)
Издательство «Открытые системы», журнал «Лечащий Врач», MedIT
Тел.: (495) 725-4780
E-mail: esergeeva@osp.ru
www.lvrach.ru

XXI КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ И СТРАН СНГ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ»

18–20 марта
Общество детских гастроэнтерологов России
Тел.: (495) 9369474
E-mail: congresspg@gmail.com
www.gastroportal.ru www.odgru.ru

X ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

19–21 марта, Москва
Российское общество по гипертонии
ESH
www.gipertonik.ru

XIX КОНГРЕСС «ГЕПАТОЛОГИЯ СЕГОДНЯ»

24–26 марта, зал «ИнфоПространство»
(Москва, 1-й Зачатьевский пер., д.4)
Российское общество по изучению печени
EASL Endorsed Conference
www.rsls.ru

VI ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

24–26 марта
Место проведения: гостиница «Рэдиссон Славянская»
(Москва, Площадь Европы, 2)
www.congress-infection.ru

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ

X Московский городской съезд эндокринологов
27–29 марта, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

АПРЕЛЬ

XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 г., Москва, проспект Вернадского, д. 84
(здание РАГС)
Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования и науки РФ, РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»
Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09
Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕВРОЛОГИИ

XIII Ежегодная научно-практическая конференция неврологов
гор. Москвы
24–25 апреля, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

МАЙ

IX МЕЖДУНАРОДНАЯ ПИРОГОВСКАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

16 мая, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (г. Москва, ул. Островитянова, д.1)
www.pirogovka.rsmu.ru

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

реклама

моррагической анемии отмечается в течение первых 10 дней приема [6].

Ферро-Фольгамма® назначается по 1 капсуле 3 раза в день после еды в течение 3–4 недель при легкой форме анемии, при средней форме — по 1 капсуле 3 раза в день 8–12 недель, а при тяжелых формах анемии — по 2 капсулы 3 раза в день в течение 16 недель и более. Во время беременности назначается для профилактики недостаточности фолиевой кислоты и железа по 1 капсуле 3 раза в день во II и III триместрах, в послеродовом периоде во время кормления грудью.

После прекращения лечения препаратом Ферро-Фольгамма® положительный эффект и стабилизация показателей сыворотки крови (уровень гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки крови) гарантированно сохраняются минимум на протяжении одного месяца [4].

Активные компоненты препарата Ферро-Фольгамма® находятся в специальной нейтральной оболочке, которая обеспечивает их всасывание в верхнем отделе тонкой кишки, что исключает раздражающее действие на желудок. Компоненты растворены в рапсовом масле, которое позволяет улучшить всасывание железа и одновременно снизить раздражающее влияние железа на слизистую оболочку желудка, способствуя хорошей переносимости препарата со стороны пищеварительного тракта [1, 13]. Благодаря отсутствию агрессивного действия на слизистую оболочку ЖКТ Ферро-Фольгамма® может с успехом применяться для коррекции анемического синдрома, при дефиците витамина B₁₂ и фолиевой кислоты на фоне нарушения всасывания в ЖКТ (атрофия слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки).

Кроме того, Ферро-Фольгамма® эффективно применяется при сочетанных железо-фолиево-B₁₂-дефицитных анемиях, вызванных хроническими кровопотерями, хроническим алкоголизмом, инфекциями, приемом противосудорожных и пероральных контрацептивных препаратов, анемии во время беременности и кормления грудью.

Эффективность препарата Ферро-Фольгамма® для лечения и профилактики железодефицитной анемии при хорошей переносимости и благоприятных фармакоэкономических характеристиках (стоимость/доза железа/эффективность) была доказана в нескольких российских исследованиях, которые включали широкий круг пациентов, в т. ч. беременных и женщин с гинекологическими заболеваниями [4, 18, 19]. Показаниями к назначению препарата Ферро-Фольгамма® являются анемии, вызванные сочетанным дефицитом железа, фолиевой кислоты и витамина B₁₂, возникающие на фоне хронических кровопотерь (мено- и метроррагий и др.), а также при хроническом алкоголизме, инфекционных заболеваниях, приеме противосудорожных средств и пероральных контрацептивов. Препарат разрешен для профилактики и лечения дефицита железа и фолиевой кислоты во II и III триместрах беременности, в послеродовом периоде и во время лактации.

Таким образом, антианемическая терапия с применением препарата Ферро-Фольгамма® с оптимальным содержанием железа является высокоэффективной с быстрой скоростью прироста гемоглобина (полная клиническая и гематологическая ремиссия у 93% пациенток после 3 недель терапии). Отмечается хорошая переносимость — отсутствие побочных эффектов у 95% пациентов, аллергических реакций и отрицательного влияния на организм женщин, а также стабильность достигнутых результатов и сохранение положительного эффекта в течение месяца после лечения, что позволяет

рекомендовать препарат Ферро-Фольгамма® широкому кругу пациентов. ■

Литература

1. Стенограмма научного симпозиума «Железодефицитные состояния в акушерстве и гинекологии». III Российский форум «Мать и дитя». М., 2001, 29.
2. Хук Р., Брейман К. Анемия во время беременности и в послеродовом периоде. М., 2007, 74.
3. Городецкий В. В., Годулян О. В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: диагностика и лечение. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2005; 28.
4. Коноводова Е. Н., Докуева Р. С.-Э., Якунина Н. А. Железодефицитные состояния в акушерско-гинекологической практике // РМЖ. 2011; 20: 1228–1231.
5. Долгов В. В., Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е. Лабораторная диагностика анемий. М., 2001. С. 84.
6. Козловская Л. В. Гипохромные анемии: дифференциальный диагноз и лечение // Новый мед. журн. 1996; 56: 8–12.
7. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М., 2005, 816, 373–399.
8. Johnson-Wimbley T. D., Graham D. Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21 st century // Therap. Adv. Gastroenterol. 2011; 4 (3): 177–184.
9. UNICEF/UNU/WHO. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva: WHO/NHD, 2001.
10. Аркадьева Г. В. Диагностика и лечение железодефицитных состояний. Учебно-методическое пособие. М.: 1999: 22–25.
11. Бурлев В. А., Гаспаров А. С. и др. Эпокрин в лечении железодефицитной анемии у больных миомой матки после гистерэктомии // Проблемы репродукции. 2003; 6: 59–64.
12. Касабулатов Н. М. Железодефицитная анемия беременных // РМЖ. 2003; 11, 1: 18–20.
13. Лебедев В. А., Пашиков В. М. Принципы терапии железодефицитной анемии у гинекологических больных // Трудный пациент. 2013, 11, 11: 3–7.
14. Дворецкий Л. И., Засна Е. А. Железодефицитные анемии в практике акушера-гинеколога // РМЖ. 2008; 29.
15. Казюкова Т. В., Самсыгина Г. А., Калашникова Г. В. и др. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии // Клини. фармакология и терапия. 2000; № 9 (2): 88–91.
16. Pasricha S. R., Flecknoe-Brown S. C., Allen K. J. et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update // Med. J. Aust. 2010; 193 (9): 525–532.
17. Fernandez-Gaxiola A. C., De-Regil L. M. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in menstruating women // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. 12. CD009218.
18. Бурлев В. А., Коноводова Е. Н., Орджоникидзе Н. В., Серов В. Н., Елохина Т. Б., Ильясова Н. А. Лечение латентного дефицита железа и железодефицитной анемии у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. № 1. С. 64–68.
19. Верткин А. Л., Годулян О. В., Городецкий В. В., Скотников А. С. Железодефицитная анемия и выбор препарата для ее коррекции // Русский медицинский журнал. 2010. № 5.
20. Грацианская А. Н. Железодефицитная анемия: Ферро-Фольгамма // РМЖ. 2013; № 29.
21. Arvas A., Gur E. Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia? // Turk J Pediatr. 2000. Vol. 42 (4). P. 352–354.
22. Teucher B., Olivares M., Cori H. Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids // Int J Vitam Nutr Res. 2004. Vol. 74 (6). P. 403–419.
23. Коноводова Е. Н., Бурлев В. А. Ферро-Фольгамма + Эритропоэтин — новые возможности лечения анемии у больных с миомой матки // Фарматека. 2004. № 15 (92). С. 70–73.
24. Ферро-Фольгамма. Терапия железом, фолиевой кислотой, витамином B₁₂ и аскорбиновой кислотой. Научный обзор. Werwag Pharma. М., 2001.
25. Ghinea M. M. Treatment of iron deficiency anemia with Ferro-Folgamma // Rom J Intern Med. 2004. Vol. 42 (1). P. 225–230.

ФЕРРО-ФОЛЬГАММА®

ПОВЫШАЕТ ГЕМОГЛОБИН

Железа сульфат

Аскорбиновая кислота

Цианокобаламин

Фолиевая кислота



Реклама.



- ✓ Высокая скорость прироста гемоглобина (2,5 г/л в сут.)
- ✓ Короткий курс лечения (3-4 недели)
- ✓ Сохранение достигнутого уровня гемоглобина в течение месяца после лечения



Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при хирургическом лечении пациенток с гинекологическими заболеваниями

А. О. Духин, доктор медицинских наук, профессор

В. А. Любешкина¹

ФГБОУ ВПО РУДН, Москва

Резюме. Статья посвящена существующим на настоящий момент мерам профилактики тромбоэмболических осложнений и их эффективности при хирургических вмешательствах, в том числе и в гинекологии в соответствии со стратегией риска. Наибольшие успехи достигнуты при использовании низкомолекулярных гепаринов.

Ключевые слова: тромбоз, ТЭЛА, профилактика, операция, бемипарин.

Abstract. The paper devoted to currently existing measures of prevention of thromboembolic complications and effectiveness in line with the strategy of risk. The greatest success achieved by the use of low-molecular-weight heparins.

Keywords: thrombosis, PTE, measures of prevention, surgery, bemiparin.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — собирательное понятие, объединяющее собой тромбоз подкожных и глубоких вен, а также тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). В клинической практике врача любой специальности, особенно хирургической, крайне важное значение имеют, в первую очередь, тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА, возможности их своевременной диагностики и лечения и, конечно, мер профилактики. Венозный тромбоэмболизм представляет собой одну из наиболее серьезных и, к сожалению, недо конца решенных проблем современной медицины. ВТЭО оказывают значительный социальный и экономический ущерб, характеризуясь высокими показателями как распространенности, так и летальности по всему миру. Ежегодно в мире диагностируется более 900 тыс. эпизодов ТГВ и ТЭЛА, которые становятся причиной около 300 тыс. смертей [1]. После инфаркта миокарда и инсульта тромбоэмболические осложнения являются третьей ведущей причиной смерти среди сердечно-сосудистых заболеваний. Так, по данным E. Oger (2000), J. A. Heit и соавт. (2001), R. H. White и соавт. (2005), ежегодная частота возникновения ТГВ составляет 90–220 случаев на 100 тыс. населения. Точные статистические данные по заболеваемости и смертности от ТЭЛА на сегодняшний день не известны, во многом из-за высокой частоты

нефатальных и асимптомных форм. Однако по данным 25-летнего популяционного исследования M. D. Silverstein и соавт. (1998), проведенного в штате Миннесота (США), примерная распространенность ТЭЛА оценивается как 1 случай на тысячу человек населения в год. Другие исследования определяют этот показатель от 0,5 до 2,08 на тысячу населения в год. В США от легочной эмболии как непосредственной причины смерти погибают около 200 тыс. человек в год. Отмечено, что риск ТЭЛА резко возрастает у лиц, находящихся на стационарном лечении, причем независимо от диагноза. P. D. Stein (2004) показал, что среди госпитализированных пациентов распространенность ТЭЛА в США составляет уже 0,4%, по некоторым данным — достигает 12–15% по результатам аутопсии пациентов, умерших в больнице, у онкологических пациентов — на каждой второй аутопсии обнаруживаются признаки тромботических осложнений (Kakkaretal, 1999). Смертность при ТЭЛА достигает 30%, однако адекватная тактика ведения пациента с точной диагностикой и своевременно начатым лечением позволяет снизить этот показатель до 2–8%. В то же время ВТЭО являются потенциально предотвратимыми, подчеркивая значимость профилактических мероприятий.

На сегодняшний день установлено, что ВТЭО является многофакторным заболеванием со сложными механизмами развития. Среди факторов риска — артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, возраст, беременность и роды, злокачественные новообразо-

вания, антифосфолипидный синдром, наследственные тромбофилии и др. Для профилактики тромбоэмболических осложнений в настоящее время разработан алгоритм, который включает определение степени риска с учетом общего состояния пациента, его индивидуальных особенностей и соматического здоровья, анамнеза и наследственности, а также оценку объема предстоящей манипуляции или операции и проведение профилактических мероприятий, соответствующих степени риска. Оценку хирургического вмешательства, его длительность и объем необходимо обязательно проводить, так как операция сама по себе значительно повышает риск тромботических осложнений. Более 30% случаев тромбоэмболии легочной артерии и тромбозов глубоких вен непосредственно связаны с общехирургическими вмешательствами, при ортопедических операциях их частота составляет уже около 50% [5]. В 1960-х гг. В. Каккар, используя йод-125-меченный фибриноген, продемонстрировал естественную картину развития тромботических осложнений у 132 больных после оперативного вмешательства. Автором было показано, что тромбы (подтвержденные также флебографически) сформировались в первые 1–3 дня после операции у 40 больных (30%). У 14 из них тромб спонтанно лизировался в течение последующих 72 часов, а у 26 пациентов лизиса не было отмечено. В последней группе из 26 пациентов у 4 развилась ТЭЛА. В настоящее время механизмы тромбообразования изучены более детально. Обширные оперативные вмешательства,

¹ Контактная информация:
var.med.ru@ya.ru

как и любой другой род травмы, включая механизм системной воспалительной реакции, заключающийся в выработке и выделении в кровь большого количества биологически активных веществ. Каскад цитокинов активирует лейкоциты и способствует их адгезии к эндотелию сосудов. Выделяемые активированными лейкоцитами мощные оксиданты вызывают гибель эндотелиальных клеток с последующим обнажением субэндотелиального слоя. Кроме того, тромбообразованию способствует выброс тканевого тромбопластина в кровоток непосредственно при иссечении тканей, который существенно активирует систему свертывания, и длительная иммобилизация больных в послеоперационном периоде, способствующая стазу крови в венозном русле [2, 3]. В исследовании White и соавт. (2003), охватившем более 1,6 млн хирургических процедур, было установлено, что важными предикторами развития ВТЭО в первые 3 мес после операции являются возраст (относительный риск (ОР) — 1,1 на каждые 5 лет), венозная тромбоэмболия (ВТЭ) в анамнезе (ОР 6,2) и наличие злокачественного новообразования (ОР 1,7). Хирургическое лечение, применяемое у больных со злокачественными новообразованиями, — дополнительный фактор риска развития тромбоэмболических осложнений, поскольку у таких пациентов система свертывания крови уже оказывается предрасположенной ко времени операции. Связь ВТЭО с раком подтверждена документально. Еще в 1865 г. в лекции Арман Труссо описал 3 случая сочетания тромбоза и рака. Риск тромбоза среди пациентов с онкологическими заболеваниями приблизительно в 4 раза выше, чем в популяции, и этот риск возрастает в 6–7 раз при проведении как консервативного (химио-, гормоно- и лучевой терапии), так и оперативного лечения. Что же определяет наклонность онкологических больных к тромбозам? В целом ряде случаев это сочетание причин. Многие опухолевые клетки продуцируют тканевый тромбопластин и опухолевый прокоагулянт (цистеиновой транспептидазы). Борьба организма с опухолью сопровождается ростом содержания в крови провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов, интерферона гамма), способных повреждать клетки эндотелия, снижая его противотромботические свойства. Прогрессии тромбоза способствует цитостатическая и гормональная терапия, повреждающая как эндотелий, так и опухолевые клетки с выходом про-

коагулянтных субстанций в кровоток [9]. Кроме того, сам по себе рост опухоли может создавать условия для тромбообразования за счет замедления кровотока при сдавлении сосудов и их инфильтрации. Оперативные вмешательства в значительной мере увеличивают риск тромбоза. Исследования, проведенные в ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, показали, что под влиянием оперативного вмешательства уже в начале операции отмечается активизация системы гемостаза, которая нарастает в наиболее травматичный момент и к концу операции. Усиливается общая свертывающая способность крови, повышается содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, агрегационная активность тромбоцитов. В послеоперационном периоде гиперкоагуляция нарастает, развивается гиперкомпенсированная форма хронического внутрисосудистого свертывания крови. Указанные изменения способствуют тромбообразованию в глубоких венах нижних конечностей и микроциркуляторном русле жизненно важных органов [1, 4]. Таким образом, оперативные вмешательства на органах малого таза у пациенток с гинекологическими и онкогинекологическими заболеваниями сопряжены с повышенным риском возникновения тромбоэмболических осложнений и требуют обязательного применения мер тромбопрофилактики.

В настоящее время оптимальным следует признать подход, согласно которому профилактику ВТЭО проводят всем больным хирургического профиля, но характер применяемых профилактических мер определяется стратегией риска. Отнесение пациентки к группе с низким, умеренным или высоким риском осуществляется на основании существующих балльных шкал, учитывающих планируемый объем и продолжительность оперативного лечения, соматический статус, анамнез пациентки и другие факторы риска возникновения тромбоэмболических осложнений [2, 7]. В существующих на данный момент протоколах по профилактике тромботических осложнений во всех случаях рекомендуется наиболее ранее прекращение постельного режима и активизация больных после оперативного лечения. Однако у больных с повышенным риском венозного тромбоза (> 0,5%, по шкале Rogers > 7, по шкале Caprini > 0) подобный подход не должен быть единственным способом профилактики, так как не обеспечивает достаточной защиты. У пациенток с низким риском ВТЭО (1,5%,

по шкале Rogers 7–10, по шкале Caprini 1–2) рекомендуется использование механических методов профилактики интраоперационно и в послеоперационном периоде. Механические методы включают в себя использование специального противоэмболического компрессионного трикотажа у пациентов с длительным постельным режимом и обычного лечебного и профилактического трикотажа у мобильных больных, обеспечивающие адекватный венозный отток. Эластические бинты могут быть использованы только в случае, когда бандаж создан врачом или обученной медицинской сестрой, владеющей правильной техникой бинтования. В любом другом случае использование эластических бинтов не может считаться методом профилактики ВТЭО и недопустимо в клинической практике. Среди существующих методов механической тромбопрофилактики во всем мире эксперты отдают предпочтение переменной пневматической компрессии, с использованием манжет, воздействующих как только на стопу, так одновременно на стопу и голень. У пациенток с умеренным риском ВТЭО (3,0%, по шкале Rogers > 10, по шкале Caprini 3–4) рекомендуется использование фармакологических методов профилактики (низкомолекулярные гепарины — уровень доказательности 1В) либо механической профилактики (уровень 2С), вместо отсутствия профилактики [6]. У пациенток с высоким риском ВТЭО необходимо использовать фармакологическую профилактику, которую рекомендуется одновременно дополнить механическими методами компрессии. К фармакологическим средствам профилактики тромбозов относятся лекарственные препараты из группы антиагрегантов и антикоагулянтов. Профилактическая эффективность антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота) не имеет достаточной доказательной базы, а по имеющимся данным не превышает таковую по сравнению с антикоагулянтами, поэтому их применение не рекомендуется в качестве единственного способа профилактики. В отношении антикоагулянтной терапии доказано, что она позволяет существенно сократить частоту фатальных случаев ТЭЛА, а также снизить риск рецидивов ВТЭО и поздних осложнений. Наибольшие успехи достигнуты при использовании препаратов из класса низкомолекулярных гепаринов (НМГ). По данным многочисленных исследований эти препараты зарекомендовали себя как эффективные

и безопасные лекарственные средства по сравнению с другими антикоагулянтными препаратами для профилактики ВТЭО у пациентов не только хирургического, но и терапевтического профиля. НМГ обладают рядом потенциальных преимуществ перед нефракционированным гепарином (НФГ), включая высокую анти-Ха активность, прогнозируемый антикоагулянтный эффект, более длительный период полувыведения, лучшую биодоступность и меньшую частоту развития кровотечений. В рандомизированном многоцентровом исследовании с участием 184 пациентов хирургического профиля низкого и среднего риска развития ВТЭО сравнили эффективность НМГ (бемипарина) со стандартным НФГ. Бемипарин вводился подкожно по 2500 МЕ каждые 24 ч, начиная с первой дозы за 2 ч до начала операции. НФГ назначался в дозе 5000 МЕ подкожно каждые 12 ч. Продолжительность антикоагулянтной терапии составляла в обеих группах 7 дней. В итоге ни в одной группе ТГВ и ТЭЛА отмечено не было, однако были выявлены преимущества бемипарина в плане безопасности использования: уменьшение частоты случаев кровотечений, требующих переливания крови (0 против 9%, $p < 0,035$) и снижение частоты образования гематом в области операционных ран (6 против 18%, $p = 0,015$) [3]. Согласно крупному систематическому обзору 17 исследований, результаты которых были опубликованы в 1994–2003 гг., НМГ существенно превосходят НФГ в лечении ТГВ, особенно по снижению смертности и риска больших кровотечений в начальном периоде терапии. Сегодня НМГ практически вытеснили НФГ в лечении большинства пациентов с ВТЭО и другими показаниями. Ferretti и соавт. (2006) выполнили метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых сравнивалась эффективность НМГ и непрямым оральных антикоагулянтов (НОА) в профилактике ВТЭО во время антикоагулянтной терапии и после ее прекращения. Лечение продолжалось не менее 3 мес, при этом использовались такие НМГ: эноксапарин — в 5 РКИ (4000 МЕ/сут или 1,5 мг/кг/сут), дальтепарин — в 2 РКИ (3500–5000 МЕ/сут), надропарин — в 2 РКИ (85 МЕ/кг или 1025 МЕ/10 кг/сут), тинзапарин (175 МЕ/кг/сут) и бемипарин (3500 МЕ/сут) — по 1 РКИ. В качестве НОА применялись варфарин (8 РКИ) и аценокумарол (3 РКИ) с поддержанием целевого международного нормализованного отношения (МНО)

2–3. Во время активного лечения применение НМГ сопровождалось меньшей частотой рецидивов ВТЭО по сравнению с группой НОА (5,1 против 8,5%; $p = 0,001$). Авторы метаанализа пришли к выводу, что применение НМГ по сравнению с НОА приводит к значительному снижению риска рецидивов ВТЭО во время активной терапии и не сопровождается повышенным риском таких рецидивов после ее прекращения [5]. Прогресс в разработке лекарственных препаратов для профилактики венозных тромбозов направлен на повышение удобства и эффективности их применения.

В современном хирургическом сообществе, включая врачей-гинекологов, отмечается смещение стратегии начала тромбопрофилактики в сторону послеоперационного периода хирургических вмешательств, особенно при повышенном риске массивных кровотечений. Послеоперационный старт тромбопрофилактики является наиболее перспективным направлением в предотвращении ТГВ и ТЭЛА. Во многих странах Европы НМГ считаются стандартным методом профилактики послеоперационных ВТЭО у пациентов высокого риска. Предоперационное назначение тромбопрофилактики основано на предположении, что хирургическое вмешательство само по себе и сопутствующее ему ограничение подвижности являются главной причиной тромбоза. Тем не менее, так как большинство тромбов образуются послеоперационно, начало антикоагулянтной терапии по завершении операции также может предотвращать венозный тромбоз. Еще одним фактором «за» послеоперационное начало тромбопрофилактики является широкое применение нейроаксиальной анестезии. Однако данный метод обезболивания ассоциируется с риском возникновения спинальной гематомы и последующего паралича, причем этот риск повышается при длительном использовании антикоагулянтов. Начало тромбопрофилактики слишком близко во времени с операцией (от –2 до +4 ч), связано с повышенным риском кровотечения и нейроаксиальной компрессионной гематомы, что обосновывает отсрочку тромбопрофилактики до того момента, когда в месте инъекции образуется стабильный сгусток. Подчеркивая значимость повышенного риска образования гематомы при периоперационной профилактике, Американское общество регионарной анестезии и медицины боли (ASRA) рекомендует уста-

навливать иглу по крайней мере через 10–12 ч после предоперационного введения НМГ, с тем чтобы процедура не проводилась на пике активности антикоагулянта. При послеоперационном старте тромбопрофилактики она начинается спустя несколько часов после извлечения катетера, что значительно повышает безопасность нейроаксиальной блокады. Доказательства сопоставимой эффективности пред- и послеоперационного введения первой дозы антикоагулянта были получены в многочисленных исследованиях. Предоперационное начало профилактики не обладает доказанными клиническими преимуществами перед послеоперационным и в некоторых случаях ассоциируется с повышенным риском кровотечений. Накопленные на данный момент доказательства поддерживают целесообразность отсроченного (послеоперационного) старта тромбопрофилактики НМГ и пероральными антикоагулянтами во всех случаях [11]. Следует напомнить, что согласно инструкции по применению большинство НМГ при их назначении с профилактической целью следует начинать вводить за 2 ч до операции. На данный момент только бемипарин (Цибор) является первым представителем нового второго поколения и единственным НМГ, одобренным в Европе для применения в режиме старта тромбопрофилактики в послеоперационном периоде. Доказано, что тромбопрофилактика бемипарином одинаково эффективна как при предоперационном (за 2 ч), так и послеоперационном (через 6 ч) старте [10]. Это очень важно с учетом концепции «just in time», согласно которой оптимальное время назначения тромбопрофилактики совпадает с началом повышения риска ВТЭО, что соответствует примерно 5–6 ч после операции. Поэтому именно бемипарин можно рекомендовать в качестве препарата первого выбора в ситуациях, когда послеоперационный старт медикаментозной тромбопрофилактики НМГ более предпочтителен.

Кроме того, у больных со злокачественными новообразованиями органов брюшной полости и малого таза бемипарин по сравнению с другими НМГ характеризуется лучшими показателями эффективности и хорошо изученным профилем безопасности. В 2009 г. в г. Бостоне (США) на XXII конгрессе Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH) были представлены результаты исследования CANBESURE с бемипарином (CANcer,

BEmparin and SURgery Evaluation) многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, целью которого было оценить эффективность и профиль безопасности продленного курса тромбопрофилактики НМГ II поколения бемипарином у онкологических больных, подвергшихся хирургическим вмешательствам на брюшной полости или полости малого таза [8]. Ранее в исследованиях FAME и ENOXAN II было установлено, что повышение длительности послеоперационной тромбопрофилактики 7–10 дней до 4 недель достоверно снижает риск развития ТГВ и ТЭЛА. Метаанализ 4 других исследований с использованием НМГ, проведенный Rasmussen и соавт. (2009), показал, что у пациентов, подвергавшихся обширным операциям на брюшной полости или малом тазу, пролонгированная тромбопрофилактика (т. е. продолжавшаяся и после выписки из стационара) статистически достоверно снижает риск ВТЭ по сравнению с тромбопрофилактикой только во время пребывания в клинике без увеличения риска геморрагических осложнений. Высокую эффективность пролонгированной профилактики у онкологических больных, перенесших хирургическое лечение, можно объяснить тем, что после выписки таких пациентов из стационара происходит резкое повышение риска ВТЭ, причем риск сохраняется повышенным в течение около 3–4 недель. Исходя из этих данных, Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2007) рекомендует начинать тромбопрофилактику до операции или как можно раньше по ее завершении. Продленная тромбопрофилактика (в течение 4 недель) рекомендуется онкологическим больным, подвергшимся обширным полостным операциям. Согласно руководству Американской коллегии торакальных врачей (ACCP, 2008) пациенты после обширных операций по поводу рака или с ВТЭ в анамнезе должны продолжать тромбопрофилактику НМГ после выписки еще в течение 4 недель [9]. Полученные результаты исследования CANBESURE с бемипарином позволили сделать следующие выводы:

- у онкологических больных снижение относительного риска главной конечной точки в группе бемипарина составило 40% ($p = 0,059$) при исключении из анализа случаев смерти, не связанных с ТЭЛА, и достигло статистически достоверного значения 82% ($p = 0,016$) при использовании для анализа совокуп-

ной конечной точки, включающей симптоматические и бессимптомные ТГВ, симптоматические нефатальные ТЭЛА и случаи смерти, связанные с ТЭЛА;

- частота больших и клинически значимых кровотечений была одинаково низкой у пациентов, получавших продленную или краткосрочную тромбопрофилактику, без достоверных различий между группами.

Таким образом, результаты исследования CANBESURE согласуются с данными, полученными в исследованиях ENOXAN II и FAME, и позволяют рекомендовать рутинное применение продленной тромбопрофилактики бемипарином у онкологических пациентов группы высокого риска ВТЭ, подвергающихся обширным хирургическим вмешательствам на брюшной полости и полости малого таза.

В заключение хочется отметить, что значение ВТЭО определяется в первую очередь их чрезвычайно высокой распространенностью и потенциальным риском для здоровья и жизни пациентов. Если перенести мировые статистические данные на население РФ, то когорта пациентов с ВТЭО ежегодно увеличивается на 90–100 тысяч человек. В России, как и во всем мире, отмечается тенденция к росту гинекологической заболеваемости, требующей оперативного лечения, пиковые значения наблюдаются у лиц пожилого возраста, зачастую с отягощенным соматическим анамнезом. Следует отметить, что с помощью адекватной тромбопрофилактики НМГ возможно успешно контролировать риск ВТЭО после больших операций. Исследование и внедрение препаратов нового поколения позволяет повысить эффективность профилактических мероприятий в этих сложных группах пациенток с высоким риском тромбоэмболических осложнений, в том числе и пациенток со злокачественными образованиями малого таза, требующих обширных хирургических вмешательств. На сегодняшний день, несмотря на существующие международные рекомендации, проблема профилактики ВТЭО остается крайне острой. В РФ адекватная профилактика венозного тромбоза проводится только каждой четвертой пациентке: врачей пугает риск кровотечения, а также дороговизна препаратов. Добиться изменения ситуации возможно только с помощью стандартизации способов профилактики, повсеместного внедрения современных высокоэффективных методик и препаратов, разработки и утверждения национальных кли-

нических рекомендаций, инструкций и стандартов терапии и профилактики тромбозов на основе совокупного мирового опыта, подкрепленного данными доказательной медицины. Данные стандарты и инструкции непременно должны соблюдаться неукоснительно врачами всех специальностей. ■

Литература

1. Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоэмболий / Под ред. Г. Т. Каирова. Томск, 2011. С. 33–36.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. М.: Издательство Медиа Сфера. 2010. 56 с.
3. Стуров Н. В. Использование бемипарина в качестве средства профилактики венозных тромбозов в общей хирургии и оперативной онкологии // Трудный пациент. 2012. № 12, Т. 10. С. 16–20.
4. Тарабрин О. А., Туренко А. В., Щербаков С. С. Использование бемипарина в комплексной профилактике и коррекции нарушений гемокоагуляции у больных раком тела матки на этапах хирургического лечения // Здоровье женщины. 2010. № 4 (50). С. 130–133.
5. Bratzler D. W. Underuse of venousthromboembolism prophylaxis for general surgery patients: physician practices in the community hospital setting // Arch. Intern. Med. 1998. Vol. 158. P. 1909–1912.
6. Gould M. K., Garcia D. A., Wren S. M. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2012; 141 (2) (suppl): e277s–e277s.
7. Holbrook A., Schulman S., Witt D. M. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2012; 141 (2) (suppl): e152s–e184s.
8. Kakkar V. V., Balibrea J. L., Martínez-González J. Extended prophylaxis with bempiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010; 8: 1223–9.
9. Lyman G. H. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline // J Clin Oncol. 2013; 31.
10. Martínez-González J., Vila L., Rodríguez C. Bempiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism // Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008 Jul; 6 (6): 793–802.
11. Moreno González E., Fontcuberta J., de la Llama F. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery // Hepato-Gastroenterology. 1996; 43: 744–747.

Комплексная противовоспалительная, биокоррегирующая, топическая терапия острого бактериального вагинита

О. А. Воронова¹, кандидат медицинских наук

Н. В. Зильберберг, доктор медицинских наук

УрНИИДВиИ МЗ РФ, Екатеринбург

Резюме. Статья посвящена результатам простого открытого сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности лечения больных острым неспецифическим вагинитом, ассоциированным с условно-патогенными микроорганизмами. Проведена оценка эффективности применения местной комплексной терапии острых вагинитов, дано обоснование альтернатив существующей общей антибиотикотерапии.

Ключевые слова: вагинит, условно-патогенные микроорганизмы, острое течение, местное лечение.

Abstract. The article covers the results of simple open comparative clinical research of effectiveness and safety of treatment of acute nonspecific colpitis associated with opportunistic pathogenic bacterium. Effectiveness of topical complex therapy of acute colpitis is shown, alternatives of existing general therapy by antibiotics are justified.

Keywords: colpitis, opportunistic pathogenic bacterium, acute progress of disease, topical treatment.

Совершенствование терапии бактериальных вагинитов остается важной медико-социальной проблемой, что связано с устойчиво высоким уровнем заболеваемости этими инфекциями в Российской Федерации, а также высокой долей вероятности и способности их к хронизации и частому рецидивированию [1, 2]. Назначение безопасной лекарственной терапии пациенткам с острыми вагинитами остается одной из актуальных задач современной дерматовенерологии [2, 3].

В большинстве случаев (90%) при бактериальных вагинитах, протекающих на фоне сниженной резистентности, среди возбудителей преобладают представители энтеробактерий: *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. и другие представители семейства. Вместе с ними обнаруживают *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus group B*, *Diphtheroides* spp. и др. на фоне уменьшения количественного титра лактобактерий, которое ведет к сдвигу pH влагалищного содержимого в щелочную сторону, изменению химического состава вагинального секрета, его иммунологических свойств. Это, в свою очередь, способствует преобладающему росту условно-патогенной флоры [4–7].

Изменение местных защитных реакций происходит за счет антимикробных факторов — секретов слизистых оболочек, таких как секреторные антигены и лизоцим, способных разрушать пептидогликановый слой клеточной стенки многих бактерий. При контакте с антителами и комплементом лизоцим может инициировать лизис бактерий, уже обладающих устойчивостью к другим воздействиям [8, 9]. Данное утверждение предопределяет необходимость назначения одновременной комплексной коррекции микробиоценоза биотопа влагалища антибактериальными средствами в совокупности с заместительной терапией, обладающей способностью стимулировать механизмы местного иммунитета, то есть естественную неспецифическую реактивность, и оказывать противовоспалительное и муколитическое действие, за счет содержания антибактериальных ферментов [10, 11].

Для лечения воспалительных заболеваний данной группы в клинической практике врача применяются различные лекарственные препараты как специфического, так и неспецифического действия, обладающие антибактериальной активностью [1–3].

Целью настоящего исследования было разработать новый метод лечения острых вагинитов, ассоциированных с условно-патогенными микроорганизмами, основанный на топическом воздействии на этиологический агент, для минимизации побочных эффектов и нежелательных явлений, связанных с системной антибактериальной терапией.

Целью настоящего исследования было разработать новый метод лечения острых вагинитов, ассоциированных с условно-патогенными микроорганизмами, основанный на топическом воздействии на этиологический агент, для минимизации побочных эффектов и нежелательных явлений, связанных с системной антибактериальной терапией.

Материалы и методы исследования

Для оценки эффективности применения местной комплексной терапии острых вагинитов и обоснования альтернатив существующей общей антибиотикотерапии проведено простое открытое сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности лечения больных острым неспецифическим вагинитом, ассоциированным с условно-патогенными микроорганизмами. Исследование включало три периода: период обследования (0–3 день) — клинико-лабораторная характеристика исходного заболевания; период активного лечения (7 ± 1 день), период диспансерного наблюдения (15 ± 2 дня) содержал клинико-лабораторный контроль излеченности и анализ переносимости комплексного лечения и наблюдаемых неблагоприятных явлений во время терапии.

Изначально было обследовано 110 пациенток от 18 до 45 лет, средний возраст больных составил $29,5 \pm 5,5$ лет. После исключения пациенток с урогенитальным кандидозом, бактериальным вагинозом и инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), в исследовании осталось 83 обследованных с диагнозом «острый вагинит, обусловленный условно-патогенными микроорганизмами».

Диагноз «бактериальный вагинит, острое течение» выставлялся на основании длительности заболевания до двух недель

¹ Контактная информация:
voronova.70@mail.ru

Таблица 1

Характеристика рандомизации в группы лечения	
I группа (n = 42)	II группа (n = 41)
Пациентки, получающие комбинированную местную терапию вагинальными суппозиториями с антибактериальным эффектом — Синтомицин (хлорамфеникол) 250 мг на/ночь в комплексе с вагинальными суппозиториями Бифилиз (бифидобактерии бифидум и лизоцим) утром и днем в течение 7 дней	Пациентки, получающие пероральную терапию антибактериальным препаратом фторхинолонового ряда по 500 мг/сутки, в течение 7 дней
Примечание. Контроль эффективности терапии проводили через 14 дней после окончания лечения. n — число пациентов.	

и клинико-лабораторных критериев острого вагинита: наличия жалоб и характерных симптомов (патологические выделения из половых путей и их скопление в заднем своде влагалища, зуд, жжение, гиперемия, отечность слизистой оболочки половых органов); при микроскопическом исследовании увеличение количества полиморфноядерных лейкоцитов более 10 в поле зрения), при бактериологическом исследовании (посев на питательные среды) определяли качественный и количественный состав микроорганизмов вагинального биотопа и характер их ассоциаций. Результат видовой идентификации условно-патогенных микроорганизмов расценивается клинически значимым в патогенную составляющую при количестве в титре более 10^4 КОЕ/мл.

Критерии включения пациенток в исследование: отсутствие ИППП; отсутствие признаков урогенитального кандидоза; отсутствие симптомов бактериального вагиноза; наличие установленного диагноза «острый бактериальный вагинит, обусловленный условно-патогенной флорой»; репродуктивный возраст от 18 до 45 лет; наличие подписанного и датированного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения пациенток из исследования: наличие ИППП или урогенитального кандидоза, бактериального вагиноза; гиперчувствительность к хлорамфениколу; гиперчувствительность к компонентам препарата Бифилиз; беременность и кормление грудью; прием антибактериальных препаратов менее чем за две недели до исследования; применение интравагинально лекарственных средств для восстановления микрофлоры влагалища менее чем за две недели до исследования; детский возраст; участие в другом исследовании за последние 30 дней.

Критерии эффективности проводимой терапии:

1. **Выраженный эффект (выраженное улучшение после лечения):**

- отсутствие субъективной симптоматики;
- объективно — отсутствие клинических признаков вагинита;

в) при микроскопии окрашенных мазков — лейкоциты единичные в поле зрения, отсутствие клеток условно-патогенной микрофлоры;

г) при посеве на питательные среды — стабильный рост лактопродуцирующей микрофлоры в титре более 10^{7-9} КОЕ/мл и отсутствие роста условно-патогенной микрофлоры.

2. **Удовлетворительный эффект (улучшение после лечения):**

а) уменьшение субъективной симптоматики;

б) объективно — уменьшение клинических признаков вагинита;

в) при микроскопии окрашенных мазков — количество лейкоцитов до 10 в поле зрения, присутствие незначительного количества клеток условно-патогенных микроорганизмов;

г) при посеве на питательные среды — стабильный рост лактопродуцирующей микрофлоры в титре более 10^{5-7} КОЕ/мл и умеренный рост условно-патогенной микрофлоры в титре не более 10^4 КОЕ/мл.

3. **Неудовлетворительный эффект** — отсутствие динамики, и/или ухудшение субъективной и объективной симптоматики, и/или отсутствие динамики результатов лабораторных тестов.

Все пациентки (n = 83) были рандомизированы методом случайных чисел на две группы (табл. 1). До назначения лечения группы были сопоставимы по клиническим и лабораторным признакам. Достоверности различий ($p > 0,05$) до назначения терапии у пациенток обеих групп получено не было, что подтверждает гипотезу об однородности исследуемых групп.

Статистический анализ данных проводился согласно общепринятым методам (J. H. Zar, 2010) с использованием лицензионной программы Stata 12 (StatCorp, USA). Для признаков приведены абсолютные значения и доля в процентах от числа всех наблюдений $\pm$ стандартная ошибка доли. Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась,

если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

Пациенткам первой группы, при бактериальном вагините, ассоциированном с *E. coli*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *S. aureus*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. в диагностически значимых титрах при снижении количества или отсутствия *Lactobacillus* spp., назначали местную терапию, включающую использование отечественного бактериостатического антибактериального препарата хлорамфеникол с широким спектром действия из группы левомицетина Синтомицин суппозитории вагинальные 250 мг № 10 (Россия). Регистрационный номер: ЛСР-004426 (МНН — хлорамфеникол). Хлорамфеникол (Синтомицин) активен в отношении грамположительных бактерий: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.; грамотрицательных бактерий: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Yersinia* spp., ряда штаммов *Proteus* spp., *Rickettsia* spp. Суппозитории Синтомицин получали 1 раз в сутки на ночь интравагинально.

В комплексе назначали препарат Бифилиз суппозитории вагинальные № 10 (Россия) Регистрационный номер: ЛС-001602 (МНН — бифидобактерии бифидум и лизоцим), который обладает антагонистической активностью в отношении условно-патогенных и ряда патогенных микроорганизмов в сочетании с антибактериальным и противовоспалительным действием лизоцима, стимулирующим метаболические, репаративные и иммунорегулирующие процессы во влагалище, нормализующие микрофлору влагалища. Терапевтический эффект препарата обусловлен наличием в его составе бифидобактерий, действие которых направлено на нормализацию лакто- и бифидомикрофлоры, и лизоцима в качестве естественного фактора защиты вагинальной среды. Назначался 2 раза в сутки утром и днем. Курс комплексного интравагинального лечения составлял 7 дней.

Таблица 2

Результаты микроскопического исследования у пациенток с острым вагинитом до и после лечения

Количество лейкоцитов	Кол-во пациентов, абс./%				p
	До лечения*		После лечения [#]		
	Группа I (n = 42)	Группа II (n = 41)	Группа I (n = 42)	Группа II (n = 41)	
0–3 в п/зр	0/0	0/0	39/92,8	30/73,2	0,036
До 10 в п/зр	1/2,4	1/2,4	3/7,1	4/9,7	0,973
Более 10 в п/зр	41/97,6	40/97,6	0/0	7/17,1	0,016
Примечание. * $p > 0,05$, $\chi^2 = 0,488$; [#] по критерию χ^2 ; n — число пациенток в группе.					

Примечание. * $p > 0,05$, $\chi^2 = 0,488$; # по критерию χ^2 ; n — число пациенток в группе.

Таблица 3

Сравнительная оценка эффективности методик лечения

Клинический эффект	Кол-во пациенток, абс./%		p
	Группа I (n = 42)	Группа II (n = 41)	
Выраженный эффект (высокоэффективно)	40/95,2	32/78,0	0,047
Удовлетворительный эффект (эффективно)	2/4,8	1/2,4	0,963
Неудовлетворительный эффект (слабоэффективно)	–	8/19,5	0,006

Примечание. Различия достоверны при $p \leq 0,05$, по критерию χ^2 ; n — число пациенток в группе.

Таблица 4

Сравнительный анализ переносимости лечения

Признак	Кол-во пациенток, абс./%		p
	Группа I (n = 42)	Группа II (n = 41)	
Очень хорошо	41/97,6 ± 1,4	20/48,9 ± 2,8	0,001
Хорошо	1/2,4 ± 1,9	11/26,8 ± 1,8	0,004
Удовлетворительно	0,00 ± 0,00	10/ 24,4 ± 0,8	0,002

Примечание. Различия достоверны при $p \leq 0,05$, по критерию χ^2 ; n — число пациенток в группе.

Результаты и их обсуждение

При оценке динамики жалоб, клинических симптомов, результатов лабораторного обследования (микроскопии вагинального мазка (табл. 2) и выделенному спектру микроорганизмов вагинального экссудата) в группах до и после лечения получены следующие данные.

После проведения семидневного курса интравагинальной терапии комплексом препаратов, обладающих совокупностью лекарственных свойств: антибактериальное, биовосстановительное и стимулирующее факторы неспецифического иммунитета в I группе и антибактериальным препаратом фторхинолонового ряда во II группе, дана сравнительная клинико-лабораторная характеристика эффективности применяемых видов лечения по предъявляемым жалобам пациенток, клиническим симптомам вагинита, результатам лабораторных исследований.

Достоверно установлено ($p < 0,05$), что после окончания терапии острого вагинита (через 14 дней по окончании приема лекарственных средств) в I группе предъявляли жалобы на дискомфорт в половых путях 2,4% пролеченных, во II группе дискомфорт

испытывали 19,5% женщин, зуд беспокоил 14,6% женщин.

При клиническом осмотре пациенток, после лечения, достоверно установлено ($p < 0,05$), что в I группе у пациенток врачом было зафиксировано скопление выделений в заднем своде у 2,4% пролеченных, во II группе данный признак наблюдался у 21,9% женщин, выделения из влагалища у 2,4% женщин.

Данные, характеризующие клиническую эффективность применяемого метода местной терапии комплексом лекарственных препаратов (Синтомицин и Бифилиз) по результатам микроскопической картины отделяемого влагалища, представлены в табл. 2. У 92,8% пациенток I группы наблюдали единичные лейкоциты в поле зрения и у 7,1% наблюдали до 10 лейкоцитов в поле зрения ($p = 0,036$), что соответствует критериям полного клинического излечения, во II группе показатель количества лейкоцитов более 10 в поле зрения (до 30 лейкоцитов в поле зрения) присутствовал у каждой пятой (17,1%) женщины ($p = 0,016$).

Результаты полученной картины вагинальной микрофлоры после идентификации спектра микроорганизмов условно-патогенной флоры, которые

послужили обоснованием для постановки диагноза острой бактериальной инфекции во влагалище, не были достоверно различны у пациенток обеих групп ($p > 0,05$), что подтверждает однородность исследуемых групп.

Сопоставимые данные были получены при анализе бактериологической картины вагинального отделяемого. В I группе (интравагинальное лечение) достигнута качественная селекция молочнокислой микрофлоры (*Lactobacillus* spp. в количестве 10^{7-9} КОЕ/мл) и подтверждена микробиологическая реконвалесценция в 100% случаев ($p = 0,002$). Результаты лечения во II группе были значительно хуже. Применение метода системной терапии антибактериальным препаратом фторхинолонового ряда микробиологического излечения по наличию пассажа продуктивных лактобактерий (*Lactobacillus* spp.) не удалось достичь у 24,4% пациенток ($p = 0,01$), а их наличие характеризовалось низким количественным титром и недостаточной способностью к пролиферативной активности.

В I группе пролеченных, по совокупности результатов местной терапии, выраженный эффект наблюдали у 95,2%, удовлетворительный эффект наблюда-



BAILLEUL • BIORGA

ФЕМИЛИН

Интимная гигиена
Ежедневный уход
за чувствительными слизистыми

Профилактика и сопровождение лечения
микозов слизистых оболочек

Успокаивающий и смягчающий туалет
для чувствительных слизистых

Гипоаллергенно, не содержат мыла,
парабенов и пропилен гликоля

Мгновенно придают ощущение свежести,
обладают приятным ароматом

1 ● **Физиологический pH, без мыла**
Сохраняет природный защитный баланс

2 ● **Гликоколь, Алоэ Вера**
Уменьшают раздражения и зуд

3 ● **Пироктон оламин**
Помогает бороться с микозами



Мягкий гель ФЕМИЛИН
(фл. 200 мл, 500 мл)
Применяется 1–2 раза в день
в качестве очищающего средства
(как жидкое мыло)

Успокаивающий очищающий гель ФЕМИЛИН pH8
(фл. 200 мл)
Используется в период дискомфорта
в качестве очищающего средства
(как жидкое мыло)



Спрашивайте в аптеках

Дерматологическая лаборатория Байоль-Биорга — Франция.
Официальный дистрибьютор в России: ООО «А-ФАРМ»
тел.: (495) 721 36 65, www.afarm.ru

Таблица 5

Анализ наблюдаемых неблагоприятных явлений у пациенток*

Признак	Кол-во пациенток, абс./%		p
	Группа I (n = 42)	Группа II (n = 41)	
Тошнота	–	4/9,8 ± 1,60	0,116
Диспепсия	–	28/68,3 ± 2,83	0,001
Диарея	–	6/14,6 ± 2,58	0,032
Усиление выделений	12/28,6 ± 2,58	3/ 7,3 ± 1,6	0,026
Усиление жжения	–	1/ 2,4 ± 0,06	0,990
Отсутствие неблагоприятных явлений	30/71,4 ± 2,83	3/ 7,3 ± 1,6	0,001

Примечание. * поливариантный признак, различия достоверны при $p \leq 0,05$, по критерию χ^2 ; n — число пациенток в группе.

ли у 4,8% (табл. 3). В группе лечения пероральным антибактериальным препаратом выраженный эффект от лечения удалось добиться только у 78,0% женщин ($p = 0,047$), у 2,4% достигнут удовлетворительный эффект ($p = 0,963$), у 19,5% лечение оказалось слабоэффективным ($p = 0,006$).

За время проведения исследования пациентки, получавшие интравагинальную терапию (табл. 4), перенесли ее отлично в 100,0% случаев (очень хорошо — 97,6% ($p = 0,001$) и хорошо — 2,4% ($p = 0,004$)). Во II группе, получавшей антибактериальную терапию, очень хорошая переносимость отмечена только у половины пациенток (48,9%), хорошая переносимость — у 26,8%, а 24,4% пролеченных пациенток не смогли оценить переносимость приема антибиотика как хорошую ($p = 0,002$).

Во время лечения пациентками фиксировались все нежелательные явления, которые могли бы наступить после начала приема лекарственной терапии (табл. 5).

Согласно данным табл. 9 среди наблюдаемых неблагоприятных явлений при местной терапии (группа I) женщины отмечали усиление выделений в 28,6% случаев (особенности применения интравагинальных форм препаратов). У большинства пролеченных в данной группе (71,4%) неблагоприятных явлений не наблюдалось ($p = 0,001$).

Получавшие системную антибактериальную терапию больные II группы отмечали неблагоприятные явления: диспепсию в 68,3% случаев ($p = 0,001$), диарею — в 14,6% ($p = 0,032$), тошноту — в 9,8% случаев ($p = 0,116$).

Выводы

1. Комплексная терапия больных с острым бактериальным вагинитом, обусловленным условно-патогенными микроорганизмами с применением местнотопического антибактериального средства и препарата, восстанавли-

вающего флору, явилась высокоэффективной, физиологичной, безопасной, обладающей выраженным пробиотическим и полифункциональным биокорректирующим действием (патент RU № 2391977). Комплексная топическая (интравагинальная) терапия позволила довести эффективность лечения у 97,6% пролеченных и профилакировала развитие дисбактериоза влагалища у 100,0% больных с острым бактериальным вагинитом, обусловленным условно-патогенными микроорганизмами.

2. Для достижения выраженного клинического эффекта при интравагинальном комплексном лечении понадобилось в среднем $7,1 \pm 1,1$ дня лечения.

3. Использование местного введения лекарственных препаратов позволило исключить у пациенток субъективные неблагоприятные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Средняя общая лекарственная нагрузка за весь курс комбинированной местной терапии была незначительной, так как комплекс препаратов назначался интравагинально (отсутствие резорбтивного эффекта), в связи с чем не наблюдали симптомов системного действия антибактериального препарата, в отличие от общей пероральной антибактериальной терапии, когда происходит воздействие на весь организм в целом.

4. Результативность метода обусловлена оптимальным действием комплексного подбора лекарственных веществ при интравагинальном введении за счет создания условий для осуществления локального воздействия. Метод эффективен только при лечении острых форм бактериальных вагинитов. ■

Литература

1. Рахматулина М. Р., Фриго Н. В., Цыликова Н. Н., Шаталова А. Ю., Лихарева В. С. Инновационные технологии в диагностике и выборе лечения воспалительных заболеваний мочеполовой системы // Вестник дерматологии и венерологии.

2008. № 5. С. 77–82.

2. Кубанова А. А. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. М.: Деловой Экспресс; 2012. 112 с.

3. Воронова О. А., Герасимова Н. М. Этиотропная терапевтическая эффективность фузидиевой кислоты при комплексном лечении аэробного вагинита // Уральский медицинский журнал. 2004. № 4. С. 29–32.

4. Donders G. G. Can vaginal pH be measured from the wet mount slide? // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009, № 146 (1), p. 00–3.

5. Yamamoto T., Zhou X., Willims C. J. et al. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women // J Pediatr Adolesc Gynecol. 2009. № 22 (1), p. 11–18.

6. Воронова О. А., Герасимова Н. М., Кунгуров Н. В. Клинико-анамнестические, микроскопические и микробиологические особенности течения заболеваний, обусловленных нарушениями вагинальной экологии // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2006, № 1, с. 36.

7. Polishko T. N., Sirokvasha E. A., Klovov V. V. et al. Comparative studying of anaerobic bacteria located in woman's reproductive ways in normal condition and dysbiosis // Lik Sprava. 2008, № 3–4, p. 57–63.

8. Ekmekci H., Aslim B., Ozturk S. Characterization of vaginal lactobacilli coaggregation ability with Escherichia coli // Microbiol Immunol. 2009. № 53 (2), p. 59–65.

9. Кротов Ю. А., Оханкин М. Б. Показатели иммунитета влагалища при инфекциях половых путей у подростков // Акушерство и гинекология — АГ-Инфо. 2007, № 4, с. 31–33.

10. Рахматулина М. Р., Шаталова А. Ю. Современные представления о микроэкологии вагинального биотопа и его нарушениях у женщин репродуктивного возраста // Вестник дерматологии и венерологии. 2009, № 3, с. 38–42.

11. Шаталова А. Ю., Рахматулина М. Р., Плахова К. И. Анализ факторов риска и клинико-лабораторных особенностей воспалительных заболеваний мочеполового тракта у женщин репродуктивного возраста // Вестник дерматологии и венерологии. 2012, № 1, с. 43–48.

Вагинальная атрофия:

этиологические аспекты

и современные подходы к терапии

А. В. Глазунова

С. В. Юренева¹, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НЦ АГиП им. В. И. Кулакова МЗ РФ, Москва

Резюме. Согласно прогнозам, к 2030 г. в мире число женщин в постменопаузе достигнет 1,2 млрд. Эстрогендефицитное состояние в период климактерия у 15–57% женщин приводит к развитию вагинальной атрофии. В обзоре приводятся последние данные, касающиеся вопросов патогенеза, клинических проявлений и терапии данного состояния.

Ключевые слова: постменопауза, урогенитальные расстройства, вагинальная атрофия, дефицит эстрогенов, сухость во влагалище, диспареуния, эстриол, дегидроэпиандростерон, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, тканевой селективный эстрогенный комплекс.

Abstract. According to forecasts to 2030 there will be 1,2 bln women in postmenopause. The state of oestrogen deficit in climacterical period cause vaginal atrophy with 15–57% of women. The latest data on the problem of pathogenesis, clinical manifestations and therapy of this state are provided in review.

Keywords: postmenopause, urogenital disorder, vaginal atrophy, oestrogen deficit, dry vagina, dyspareunia, estriol, dehydroepiandrosterone, selective modulator of oestrogen receptors, tissular selective oestrogen complex.

Постменопауза характеризуется эстрогендефицитным состоянием у женщин, обусловленным возрастным снижением, а затем и прекращением функции яичников [1]. Как известно, любые эпителиальные ткани реагируют на изменение окружающей их гормональной среды сходным образом, но ни одна из них не может сравниться с эпителием свода влагалища и шейки матки по скорости и отчетливости реакции на гормоны, в первую очередь на половые стероиды [2]. Таким образом, урогенитальный тракт особенно чувствителен к снижению уровня эстрогенов и около половины всех женщин в постменопаузе испытывают симптомы, связанные с урогенитальной атрофией (УГА), затрагивающие половую функцию и качество жизни [3]. В клинической картине урогенитальных расстройств в климактерическом периоде выделяют симптомы, связанные с атрофией влагалища (вагинальная атрофия (ВА)), и рас-

стройства мочеиспускания (цистоуретральная атрофия). В отличие от вазомоторных симптомов, которые обычно проходят со временем, симптомы вагинальной атрофии, как правило, возникают в пременопаузе и прогрессируют в постменопаузальном периоде, приводя к функциональным и анатомическим изменениям [4]. У 15% женщин в пременопаузе и 40–57% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы ВА [5], такие как сухость влагалища 27–55%, жжение и зуд 18%, диспареуния 33–41%, а также повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям органов малого таза 6–8% [4], что значительно ухудшает состояние здоровья, негативно влияет на общее и сексуальное качество жизни [6]. У 41% женщин в возрасте 50–79 лет есть хотя бы один из симптомов ВА [10].

Стенки влагалища состоят из трех слоев: внутреннего слоя, который выстлан многослойным плоским эпителием; среднего мышечного и наружного соединительнотканного слоев (или волокнистого слоя). Атрофические процессы, захватывающие соединительнотканые и мышечные структу-

ры влагалища, а также мышцы тазового дна, уретры, мочевого пузыря, особенно выражены в слизистой влагалища. Известно, что у женщин слизистая оболочка влагалища состоит из четырех основных слоев эпителиальных клеток: базальный слой; парабазальный слой (или митотически активный); промежуточный гликогенсодержащий слой; поверхностный (слизистый) [11]. Эстрогеновые рецепторы располагаются в основном в базальном и парабазальном слоях влагалища и практически отсутствуют в промежуточном и поверхностном [10]. Дефицит эстрогенов блокирует митотическую активность базального и парабазального слоев эпителия влагалищной стенки, а следовательно, и пролиферацию влагалищного эпителия [12]. Следствием прекращения пролиферативных процессов во влагалищном эпителии является исчезновение гликогена — питательной среды для лактобактерий, таким образом из влагалищного биотопа полностью элиминируется его основной компонент — лактобациллы [3, 12].

Известно, что перекись-продуцирующие лактобациллы, пре-

¹ Контактная информация:
syureneva@gmail.com

обладающие в микробиоцинозе влагалища у женщин репродуктивного возраста, играют ключевую роль в предотвращении появления заболеваний урогенитального тракта [10, 11]. Вследствие расщепления гликогена, который образуется в эпителии влагалища при условии наличия достаточного количества эстрогенов, образуется молочная кислота, обеспечивающая кислую среду влагалища (в пределах колебаний pH от 3,8 до 4,4). Подобный защитный механизм приводит к подавлению роста патогенных и условно-патогенных бактерий. В период постменопаузы слизистая оболочка влагалища утрачивает эти защитные свойства, истончается, легко травмируется с последующим инфицированием не только патогенными, но и условно-патогенными микроорганизмами.

Эстрогены являясь главными регуляторами физиологических процессов во влагалище. Эстрогеновые рецепторы α присутствуют во влагалище в пременопаузе и постменопаузе, в то время как эстрогеновые рецепторы β полностью отсутствуют или имеют низкую экспрессию в вагинальной стенке у женщин в постменопаузе. Наиболее высокая плотность эстрогеновых рецепторов наблюдается во влагалище и уменьшается по направлению от внутренних половых органов к коже. Плотность андрогеновых рецепторов, наоборот, низкая во влагалище и более высокая в области наружных половых органов. Рецепторы прогестерона встречаются только во влагалище и эпителии вульвовагинального перехода [10]. Поскольку в клетках стромы влагалища содержатся рецепторы к эстрогенам, то коллаген, входящий в состав соединительной ткани влагалищной стенки, является эстрогенчувствительной структурой, содержание которого уменьшается по мере прогрессирования эстрогенного дефицита. Так как рецепторы к эстрогенам располагаются не только в эпителии и строме влагалищной стенки, но и в эндотелии сосудов, в постменопаузе отмечается снижение кровообращения во влагалище до уровня различной степени ишемии. К тому же эстрогены являются вазоактивными гормонами, которые увеличивают приток крови, стимулируя высвобождение эндотелиальных медиаторов, таких как оксид азота, простагландины и фактор гиперполяризации эндотелия. Подобное прогрессирующее снижение кровотока в слизистой влагалища при-

водит к гиалинизации коллагеновых и фрагментации эластических волокон, увеличивая количество соединительной ткани [12].

Эстрогеновые рецепторы были также обнаружены на вегетативных и сенсорных нейронах во влагалище и вульве. В исследовании T. L. Griebeling, Z. Liao, P. G. Smith было выявлено уменьшение плотности сенсорных ноцицептивных нейронов во влагалище на фоне лечения эстрогенами. Эта особенность может быть полезна в целях устранения дискомфорта, связанного с ВА, а именно в облегчении симптомов, таких как жжение, зуд и диспареуния, с которыми сталкиваются многие женщины в постменопаузе [5, 10].

Атрофия слизистой вульвы и влагалища характеризуется истончением эпителия, уменьшением вагинальной складчатости, побледнением, наличием петехиальных кровоизлияний, признаков воспаления. Также вследствие инволютивных изменений происходит потеря упругости тканей, подкожно-жировой клетчатки и выпадение лобковых волос, снижение секреторной активности бартолиниевых желез [3, 13, 14]. Как правило, врачи диагностируют атрофию вульвы и влагалища на основании сочетания клинических симптомов и визуального осмотра. Исследователи все чаще настаивают на более объективных и воспроизводимых способах диагностики, не исключая субъективные жалобы пациента [13]. Исторически сложилось, что для диагностики ВА необходимы два основных объективных способа диагностики и оценки эффективности лечения: pH влагалища, а также подсчет вагинального индекса созревания (ВИС, преобладание клеток базального и парабазального слоев) [12, 13]. Интересно, что степень атрофических изменений, измеряемая индексом созревания, не всегда коррелирует с симптомами [15]. В исследовании, проведенном среди 135 менопаузальных женщин-добровольцев, которые прошли оценку симптомов, а затем рейтинг «вагинального здоровья» (оценка цвета влагалища, выделений, целостности и толщины эпителия, pH) и измерение индекса созревания, исследователи обнаружили слабую корреляцию между физическими проявлениями и индексом созревания.

Гормональные изменения, происходящие в течение жизненного цикла, оказывают влияние на вагинальную флору начиная от момента рождения

до периода постменопаузы. Снижение эстрогенов в перименопаузе и постменопаузе приводит к уменьшению количества лактобактерий и изменению флоры в целом. Согласно данным S. L. Hillier, R. J. Lau, при детальном анализе микрофлоры влагалища 73 женщин в постменопаузе, не принимавших гормональную терапию, в 49% случаев не было выявлено лактобацилл. А среди тех, у которых они обнаруживались, концентрация последних была в 10–100 раз меньше, чем у женщин в пременопаузе [15]. В постменопаузе наиболее распространенными микроорганизмами являлись анаэробные грамтрицательные палочки и грамположительные кокки.

Несмотря на вышесказанное, у некоторых женщин симптомы атрофии прогрессируют вскоре после наступления менопаузы, а у других они не возникают даже в более поздние годы. Среди факторов, которые могут увеличить риск развития урогенитальной атрофии, курение является одним из наиболее изученных. Курение оказывает прямое воздействие на плоскоклеточный эпителий влагалища, снижает биодоступность эстрогена и уменьшает перфузию крови. Другими гормональными факторами, которые, как правило, имеют значение, являются уровни различных андрогенов, таких как тестостерон и андростендион. Предполагают, что после менопаузы у женщин с более высоким уровнем андрогенов, которые поддерживают сексуальную активность, отмечено меньше изменений, связанных с атрофией [12]. Кроме того, ВА наблюдается чаще у женщин, которые никогда не рожали через естественные половые пути [16].

Принимая во внимание патогенез заболевания, терапия эстрогенами является золотым стандартом лечения. Все клинические рекомендации по лечению УГА сходятся во мнении, что наиболее распространенным и эффективным методом лечения является системная или локальная гормональная терапия эстрогенами в различных формах, так как она достаточно быстро улучшает индекс созревания и толщину слизистой оболочки влагалища, снижает pH влагалища и устраняет симптомы ВА [3, 11–13]. Для лечения УГА, сочетающейся с симптомами климактерия, используют системную гормональную терапию. В остальных случаях отдают предпочтение местному лечению, которое позволяет избе-

Таблица

Заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе		
Лекарственная форма	Дозировка	Продолжительность курса
Таблетки	25 мкг 17-β-эстрадиола	12 недель
Таблетки	25 мкг 17-β-эстрадиола	Ежедневно в течение 2 недель, в дальнейшем дважды в неделю в течение 10 недель
Вагинальное кольцо	50 и 100 мкг эстрадиола в день	13 недель
Вагинальные суппозитории	3,5 мг эстриола	Дважды в неделю в течение 3 недель, а в дальнейшем один суппозиторий в неделю в течение 4 месяцев
Вагинальные капсулы	1 мг эстрадиола	Ежедневно в течение 2 недель, далее 2 капсулы в неделю в течение 6 месяцев
Вагинальные капсулы	3,5 мг эстрадиола	2 капсулы в неделю в течение первых трех и в дальнейшем 1 раз в неделю до конца 4 месяца исследования
Вагинальное кольцо	7,5 мкг эстрадиола	90 дней

жать большинства системных побочных эффектов [12, 13]. Исследования показали, что системная заместительная гормональная терапия устраняет симптомы ВА в 75% случаев, в то время как локальная терапия — в 80–90%.

Эстрогенсодержащие препараты для локального применения, представленные в форме крема, таблеток, пессариев/суппозиториев, вагинального кольца, могут содержать эстриол, конъюгированные эквинэстрогены, эстрадиол или эстрон. Из трех природных эстрогенов человеческого организма эстриол имеет самый короткий период полувыведения и наименьшую биологическую активность. В России имеется многолетний опыт локального применения эстриолсодержащих препаратов, обладающих выраженным кольпотропным эффектом. Учитывая слабое пролиферативное действие на эндометрий при использовании эстриола, дополнительное введение прогестерона не требуется. Многочисленные исследования показали, что ежедневное применение эстриола в дозе 0,5 мг оказывает заметный пролиферативный эффект на эпителий влагалища. Локальное применение эстриолсодержащих препаратов является безопасным и эффективным подходом к предотвращению и лечению ВА, не имеющим ограничений по возрастному аспекту и длительности лечения. В настоящее время в европейских странах отмечается тенденция к локальному использованию низких доз для эстрогенов эстриола и эстрадиола.

В 2006 г. в Кокрановском систематическом обзоре были проанализированы 19 клинических испытаний, в которых приняли участие 4162 женщины в постменопаузе, распределенные

по группам, в зависимости от принимаемого вагинально препарата с эстрогенами, а конечной точкой в исследовании была оценка эффективности, безопасности и приемлемости терапии. Четырнадцать исследований сравнивали безопасность различных препаратов, семь акцентировали внимание на побочных эффектах и четыре на безопасности лечения и воздействии на эндометрий. Семь исследований включали плацебо-группы, и во всех показано улучшение состояния пациентов, принимающих гормональную терапию (табл.).

Результаты анализа показывают, что вагинальные таблетки с эстрадиолом более эффективны по сравнению с вагинальным кольцом и что оба варианта лечения превосходят плацебо в устранении диспареунии, сухости и зуда во влагалище. Вагинальный крем с конъюгированными лошадиными эстрогенами (КЛЭ) превосходит увлажняющие кремы в устранении сухости, повышении эластичности и объема кровотока во влагалище. Однако не было обнаружено никаких различий между тремя проанализированными препаратами терапии (крем с КЛЭ, таблетки с эстрадиолом и эстрадиол-релизинг-кольцо) по отношению к количеству парабазальных клеток, кариопикнитическому индексу, индексу созревания и вагинальному индексу здоровья. К тому же также сообщаются данные об отсутствии значительных различий в толщине эндометрия, гиперплазии и количестве побочных эффектов между вагинальным кольцом, кремом или таблетками. Тем не менее, незначительный риск вагинальных кровотечений был описан во всех исследовани-

ях, в которых применялись различные методы местной терапии эстрогенами, а также возможное увеличение риска развития кандидоза [16].

В результате метаанализа, проведенного Cardozo и соавт., показано, что вагинальный путь введения эстрогенов является эффективным методом лечения ВА. Комбинация местной и системной терапии позволяет достичь результатов в более сжатые сроки. Кроме того, низкие дозы местных эстрогенов: эстрадиола или эстриола так же эффективны, как и при системном введении. Было показано, что трансдермальный пластырь с ежедневной дозой в 14 мкг эстрадиола обладает аналогичным воздействием на pH влагалища и на индекс созревания, как и вагинальное кольцо с 7,5 мкг эстрадиола [17].

Положительный терапевтический эффект местной гормональной терапии был также отмечен в ситуациях, выходящих за рамки лечения ВА, а именно таких, как снижение риска рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей и развития гиперактивного мочевого пузыря. С учетом вышеизложенного, эстрадиол-релизинг-кольцо было одобрено в качестве лечения дисурии и ургентного недержания мочи. В то время как системная гормональная терапия, наоборот, увеличивает процент возникновения стрессового недержания мочи и почечных камней [10].

Таким образом, местная терапия имеет ряд преимуществ по сравнению с системным введением препаратов. Она позволяет избежать первичный метаболизм в печени, минимально воздействует на эндометрий, имеет низкую гормональную нагрузку, мини-

мальные побочные эффекты, не требуют добавления прогестагенов, оказывают в основном локальный эффект.

С практической точки зрения и в связи с аналогичной эффективностью и безопасностью всех местных препаратов с эстрогенами, пациентка должна иметь возможность выбрать препарат, который она считает наиболее подходящим для нее. Она должна быть проинформирована о том, что эффект достигается после одного-трех месяцев лечения. Дополнительное назначение прогестагенов не является обязательным при использовании локальных форм эстрогенов [18]. В обзоре за 2009 г., посвященном местной гормональной терапии, говорится, что ни в одном исследовании не наблюдали пролиферацию эндометрия после 6–24 месяцев использования эстрогенов, так что литература, таким образом, дает уверенность относительно безопасности малых доз вагинальных препаратов с эстрогенами и не поддерживает одновременное применение системных прогестагенов для защиты эндометрия [13].

Помимо перечисленных выше методов лечения ВА на сегодняшний момент существуют такие, как терапия с использованием дегидроэпиандростерона, селективных тканевых эстрогеновых комплексов, селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов и негормональные методы лечения, а также комбинированные препараты, содержащие ультранизкодозированный эстриол и лактобактерии.

В работе U. Jaisamrarn и соавт. впервые оценивалась эффективность и переносимость ультранизких доз эстриола (0,03 мг) в сочетании с жизнеспособными *Lactobacillus acidophilus* в краткосрочной и долгосрочной перспективе лечения симптомов ВА. Было выявлено, что комбинация эстриола и лактобактерий в течение 12 недель была достаточна для достижения статистически и клинически значимых результатов, включающих улучшение объективных параметров (ВИС, pH, доля лактобактерий в микрофлоре влагалища), а также качество жизни женщин [19].

Большое количество публикаций посвящается использованию интравагинального геля дегидроэпиандростерона (DHEA) для лечения ВА [8]. DHEA является предшественником половых гормонов, который в дополнение к тестостерону и эстрогенам производится надпочечниками и яич-

никами. В дальнейшем он подвергается биотрансформации в периферических тканях: в головном мозге, костях, молочных железах и яичниках. На сегодняшний день специфические рецепторы DHEA не найдены, в связи с чем существует предположение, что его действие происходит путем конвертации в андрогены и/или эстрогены и взаимодействия с их рецепторами соответственно. На сегодняшний день большая часть данных благотворного влияния DHEA, введенного вагинально, приведенных в пяти публикациях, взяты из одного рандомизированного исследования, проведенного Labrie и его коллегами. DHEA использовали вагинально 218 женщин в постменопаузе в течение 12 недель. Женщины были распределены по группам: плацебо, принимающие 0,25% (3,25 мг), 0,5% (6,5 мг) или 1,0% (13 мг) вагинальный крем ежедневно. У пациенток, получавших терапию DHEA, вагинальная атрофия исчезла, в то время как наблюдались минимальные изменения уровней стероидных гормонов в сыворотке крови, которые оставались в пределах нормального диапазона, характерного для постменопаузы. Также в данном исследовании было отмечено положительное влияние на четыре аспекта сексуальной функции: желание/интерес, возбуждение, оргазм и диспареуния. Крем с 0,5%-м (6,5 мг) DHEA оказался оптимальным для лечения вагинальной атрофии и существенно не повлиял на сыровоточный уровень эстрогенов [20].

Среди селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (SERM) оспемифен является наиболее современным лекарственным средством. В 12-недельном трехфазном рандомизированном исследовании с участием 826 женщин в постменопаузе изучали эффективность данного препарата в дозе 30 мг, 60 мг по сравнению с плацебо. К 4-й и 12-й неделям оспемифен в указанных ранее дозах показал статистически значимое увеличение количества поверхностных клеток, снижение парабазальных клеток и pH во влагалище по сравнению с плацебо. Сухость влагалища значительно снизилась как в группах с 30 мг и 60 мг по сравнению с плацебо к 12-й неделе, в то время как диспареуния уменьшилась только в группе, получавшей препарат в дозе 60 мг. В ходе исследования было выявлено, что побочный эффект препарата, проявляющийся в виде приливов, наблюдался у 9,6%, 8,3% и 3,4%

участников в группах, получавших оспемифен в дозе 30 мг, 60 мг и плацебо соответственно. Толщина эндометрия от исходного уровня к 12-й неделе в среднем изменилась на 0,42 мм, 0,72 мм и 0,02 мм у участниц выше представленных групп соответственно [21].

Комбинация конъюгированных эстрогенов и базедоксифена — селективного модулятора эстрогеновых рецепторов, известная как тканевой селективный эстрогенный комплекс (TSEC), изучалась в исследовании 3-й фазы, где 601 женщина была распределена по группам в зависимости от ежедневной получаемой терапии: 20 мг базедоксифена плюс конъюгированные эстрогены 0,45 мг (BZA/CE), или базедоксифен 20 мг плюс 0,625 мг конъюгированные эстрогены, или 20 мг базедоксифена и плацебо. В ходе исследования было выявлено увеличение доли поверхностных клеток и уменьшение доли парабазальных от исходного уровня к 12-й неделе в большей степени в группе BZA/CE по сравнению с плацебо и только BZA. pH влагалища существенно не изменился по сравнению с исходным к окончанию исследования в группе BZA или плацебо, но значительно уменьшились в обеих группах BZA/CE. Тем не менее, снижение pH влагалища было значимо ниже в группе BZA/CE 20 мг/0,625 мг, чем в плацебо-группе. Самые «назойливые» симптомы значительно уменьшились к 12-й неделе по сравнению с плацебо в группе BZA/CE 20 мг/0,625 мг, но не в группе BZA/CE 20 мг/0,45 мг. Не отмечено каких-либо существенных различий в побочных эффектах или случаях прекращения участия в исследовании между группами. Однако была отмечена более высокая заболеваемость вагинитами в группах лечения (BZA/CE) по сравнению с плацебо [22]. Таким образом TSEC, а именно базедоксифен в сочетании с конъюгированными эстрогенами представляет собой альтернативу терапии прогестинами для защиты эндометрия от стимуляции эстрогенами, при сохранении благоприятного воздействия эстрогенов на симптомы, связанные с менопаузой.

Несмотря на перечисленные методы лечения ВА, не стоит забывать о профилактике заболевания. Сохранение регулярной половой жизни рекомендуется, в общем, всем женщинам и, в частности, женщинам в менопаузе. Это связано с тем, что половой акт

улучшает циркуляцию крови во влагалище, и семенная жидкость также содержит половые стероиды, простагландины и незаменимые жирные кислоты, которые способствуют сохранению вагинальной ткани [12].

Хотя официальная распространенность атрофии влагалища меняется в зависимости от численности и индивидуальных особенностей изучаемого населения, все большее число женщин страдают от этого состояния по мере старения населения. Одно из исследований, проведенное зарубежными коллегами, показало, что более 60% женщин испытывают симптомы ВА спустя 4 года после наступления постменопаузы. При этом всего лишь 4% женщин в возрасте 55–65 лет связывают вышеуказанные жалобы с атрофией влагалища, 37% знают, что это симптомы обратимы, и 75% женщин считают, что симптомы ВА негативно влияют на их жизнь. Учитывая деликатный характер этих симптомов, пациентки не решаются обратиться за медицинской помощью и, следовательно, страдают от прогрессирующих симптомов [10, 23]. Лишь 25% женщин с симптомами вагинальной атрофии обращаются за медицинской помощью. ВА является хроническим и прогрессирующим состоянием [10]. Значительное число женщин с симптомами ВА даже не представляют, что существует возможность эффективного лечения. Своевременное информирование пациентов о причинах возникновения вышеуказанных симптомов и возможностях их устранения может позволить в короткие сроки улучшить состояние женщин, вернуть им интерес к жизни и ее качество. Таким образом, проблема сохранения здоровья и профилактики заболеваний, обусловленных старением, приобрела в последние годы особое значение. В связи с ее актуальностью в настоящее время проводится разработка и внедрение новых лекарственных препаратов для лечения ВА, что позволит индивидуализировать подход к лечению пациентов. ■

Литература

1. Вихляева Е. М. Руководство по гинекологической эндокринологии. М.: Медицинское информационное агентство, 1997. С. 227–360.
2. Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия). Дис. д-ра мед. наук. М., 1998.
3. Santiago Palacios. Managing urogenital atrophy // Maturitas. 2009; 63: 315–318.

4. Sinha A., Ewies A.A.A. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview // Climacteric. 2013; 16: 305–312.
5. Griebeling T.L., Liao Z., Smith P.G. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women // Menopause. 2012; 19: 630–635.
6. Frank S.M., Ziegler C., Kokot-Kierepa M., Maamari R., Nappi R.E. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) survey — Canadian cohort // Menopause Int. 2012.
7. Rosano G.M.C., Vitale C., Silvestri A., Fini M. Metabolic and vascular effect of progestins in postmenopause // Maturitas. 2003; 46: 17–29.
8. Hextall E. Estrogens in the function urethral tract // Maturitas. 2000; 36: 83–92.
9. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М., 2003.
10. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society // The North American Menopause Society. 2013; 20 (9): 888–902.
11. James H. Pickar. Emerging therapies for postmenopausal vaginal atrophy // Maturitas. 2013; 75: 3–6.
12. Camil Castelo-Branco, Maria Jesús Cancelo, Jose Villero, Francisco Nohales, Maria Dolores Juliá. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis // Maturitas. 2005; 52: 46–52.
13. Sturdee D.W., Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy // Climacteric. 2010; 13: 509–522.
14. Basaran M., Kosif R., Bayar U., Civelek B. Characteristics of external genitalia in pre-and postmenopausal women // Climacteric. 2008; 11: 416–421.
15. Paul Nyirjesy. Postmenopausal Vaginitis. Current Infectious Disease Reports. 2007; 9: 480–484.
16. Suckling J., Lethaby A., Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women // Cochrane Database Syst Rev. 2006.
17. Gupta P., Ozel B., Stanczyk F.Z., Felix J.C., Mishell Jr. D.R. The effect of transdermal and vaginal estrogen therapy on markers of postmenopausal estrogen status // Menopause. 2008; 15 (1): 94–97.
18. Pitkin J., Rees M. British Menopause Society Council. Urogenital atrophy // Menopause Int. 2008; 136–137.
19. Jaisamrarn U., Triratanachai S., Chaikittisilpa S., Grob P., Prasauskas V., Taechakraichana N. Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy // Climacteric. 2013; 16: 347–355.
20. Labrie F., Archer D.F., Bouchard C. et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia // Climacteric. 2011; 14: 282–288.
21. Bachmann G.A., Komi J.O. The Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study // Menopause. 2010; 17 (3): 480–486.
22. Kagan R., Williams R.S., Pan K., Mirkin S., Pickar J.H. A randomized, placebo-and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women // Menopause. 2010; 17 (2): 281–289.
23. Kingsberg S.A., Krychman M.L. Resistance and barriers to local estrogen therapy in women with atrophic vaginitis // J Sex Med. 2013; 1567–1574.

ИНФОРМАТИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 2.0.

19 МАРТА 2014

ОТ БАЗОВОЙ ИНФРАСТРУКТУРЫ
К ЕЕ ЭФФЕКТИВНОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ
ЧТО ИТ СПОСОБНЫ ДАТЬ ВРАЧУ?

- Чем ИТ могут помочь врачам?
- Как добиться пользы от вложений в ИТ?
- Выгоды ИТ: от теории к практике.
- Опыт успешных проектов. Критерии эффективности.
- Если средств не хватает? Выбор приоритетов.
- Вовлекать ли пациентов в обмен информацией?



ГОРОДСКАЯ ПОЛИКЛИНИКА №5
(г. МОСКВА, ПЕР. ДАЕВ, Д.3).



Партнер

ЕМС²

Организаторы

Лечащий Врач

ИТ в здравоохранении

ОТКРЫТЫЕ СИСТЕМЫ
Open Systems Publications

Реклама 16+

Урогенитальные нарушения у женщин в климактерии: оптимизация методов лечения

Е. И. Ермакова, кандидат медицинских наук

ФГБУ НЦ АГиП им. В. И. Кулакова МЗ РФ, Москва

Резюме. Исследование показало, что назначение локальных форм заместительной гормонотерапии женщинам в пери- и постменопаузе с гиперактивным мочевым пузырем значительно повышает эффективность лечения.

Ключевые слова: недержание мочи, эстроген-дефицит, атрофический вагинит.

Abstract. This study showed that the appointment of local forms of hormone replacement therapy for women in peri- and postmenopausal women with OAB symptoms significantly increases the efficiency of treatment.

Keywords: enuresis, oestrogen deficit, atrophic vaginitis.

АКТУАЛЬНОСТЬ проблемы урогенитальных нарушений и недержания мочи у женщин закономерно увеличивается в связи с ростом продолжительности жизни. Такая тенденция характерна не только для России, но и для развитых стран Евросоюза и Америки. G. Samsioe показал, что к 2030 году возможно четырехкратное увеличение популяции 80-летних женщин [1]. Согласно литературным данным, недержание мочи отмечают примерно 24% женщин в возрасте от 30 до 60 лет и более 50% женщин в возрасте после 60 лет [2]. Но за помощью к врачу обращается лишь незначительная часть женщин, страдающих этим заболеванием [3]. Зачастую это связано не только с интимностью данной проблемы и нежеланием обсуждать ее в семье или в кабинете врача, но и с некомпетентностью гинекологов и урологов в данном вопросе, а также с общеизвестным ложным суждением о том, что недержание мочи является «естественным» процессом старения. В последнее время проблеме нарушений мочеиспускания уделяется пристальное внимание, это связано с выраженным отрицательным влиянием данной патологии на качество жизни женщин, приводя к снижению социальной активности, депрессиям, неврозам, сексуальным расстройствам [4–6].

Международным комитетом по недержанию мочи данное заболевание определяется как «непроизвольное выделение мочи, являющееся социальной или гигиенической проблемой, при наличии объективных проявлений неконтролируемого мочеиспускания». На сегодняшний день выделяют три основные формы недержания мочи: стрессовое, ургентное и смешанное (комбинированная форма) [7].

Наиболее распространенной и сложной в плане лечения является императивная (ургентная) форма недержания мочи, которая закономерно является частью синдрома, называемого «гиперактивный мочевой пузырь» (ГМП). В основе патогенеза ГМП лежат нарушения нервно-мышечной передачи в мочевом пузыре, приводящие к гиперактивности детрузора. В уретерии и в мышце мочевого пузыря (детрузоре) содержится большое количество холинорецепторов (в основном подтипы M_2 и M_3). M_2 -рецепторы подавляют симпатическую стимуляцию и способствуют релаксации детрузора, M_3 -рецепторы стимулируют сократительную деятельность детрузора. α_1 -адренорецепторы (в основном подтипы α_{1A} и α_{1D}) преиму-

щенно находятся в проксимальной части уретры, шейки и основании мочевого пузыря. Блокада этих рецепторов способствует расслаблению шейки мочевого пузыря и увеличению его накопительной функции [8, 9]. В работах последних лет [10] большое внимание уделяется β_3 -адренорецепторам, которые обнаружены в дне и в теле мочевого пузыря. Показано, что стимуляция данных рецепторов способствует торможению активности детрузора и его функциональной адаптации к поступающему объему мочи. Сложные процессы накопления мочи и мочеиспускания регулируются центром мочеиспускания, расположенным в поясничном отделе спинного мозга, а также центральными структурами, в частности, стволовой частью мозга, правым дорсолатеральным прифронтальным участком коры и передней опоясывающей извилиной [11, 12]. Различные патологические изменения (травмы, воспаление, ишемия и т. д.), возникающие как в мочевом пузыре, так в периферической и центральной нервной системе, могут приводить к развитию симптомов гиперактивного мочевого пузыря, которые включают [13, 14]:

- 1) императивные (ургентные) позывы на мочеиспускание (ощущение неотвратимости мочеиспускания);
- 2) поллакиурию (частые позывы на мочеиспускание, более 8 раз в сутки);
- 3) ноктурию (частые мочеиспускания в ночное время, более одного эпизода мочеиспускания в ночное время);
- 4) императивное недержание мочи (неудержание мочи при ургентном позыве).

Говоря о причинах ГМП или синдроме императивных нарушений мочеиспускания, надо отметить, что данное заболевание является многофакторным.

Одной из наиболее частых причин развития данной патологии у женщин являются воспалительные заболевания мочевых путей. По данным разных авторов от 50% до 70% пациенток, страдающих императивными формами расстройств мочеиспускания, отмечают в анамнезе хронические циститы или уретриты [9, 15].

Причиной развития гиперактивного мочевого пузыря может стать различная неврологическая патология: ишемия головного мозга, инсульт, рассеянный склероз, паркинсонизм, травмы, опухоли, кисты головного и спинного мозга [9, 11]. Нередко ГМП возникает у женщин, перенесших различные гинекологические операции: экстирпация матки, гистерэктомия, а также эндоуретральные операции. Развитие нарушений мочеиспускания и недержания мочи у женщин после



радикальных операций на матке связаны с парасимпатической и соматической денервацией мочевого пузыря, уретры и мышц тазового дна, нарушением анатомических взаимоотношений органов малого таза; если при операции удаляются яичники, то дополнительно развивается эстрогенный дефицит [16].

Факторами риска развития ГМП являются: травматичные роды, сахарный диабет, малоподвижный образ жизни [9, 11].

Одной из значимых и частых причин развития ГМП является эстрогенная недостаточность. Большинство женщин старше 45 лет указывают на то, что начало заболевания совпадает с наступлением менопаузы [12, 17, 18]. Причем распространенность этого симптомокомплекса зависит от длительности постменопаузы и увеличивается с 15,5% при постменопаузе до 5 лет, до 71,4% при длительности постменопаузы более 20 лет [19]. Мочевой и генитальный тракты имеют общее эмбриональное происхождение, что объясняет наличие α - и β -эстрогеновых рецепторов во всех структурах урогенитального тракта: нижней трети мочеточников, мочевом пузыре, сосудистых сплетениях, уретелии, мышцах тазового дна, связочном аппарате малого таза. При развитии эстрогенного дефицита в урогенитальном тракте возникают атрофические процессы, снижается эластичность коллагена, входящего в состав соединительной ткани уретры, уменьшается васкуляризация стенки мочеиспускательного канала. Ишемия мочевого пузыря приводит к избыточному апоптозу гладкомышечных клеток детрузора, дегенеративным процессам в нейронах, что нарушает проводимость и нейропластичность мочевых путей [19, 20]. С другой стороны, прекращение пролиферации уротелия повышает синтез нейроактивных субстанций в субуротелиальном пространстве: фактора роста нервов (англ. nerve growth factor, NGF), цитокинов, нейрокининов А, простагландинов E_2 , что приводит к нарушению синаптической передачи и повышению сократительной активности мышечных волокон детрузора и уретры [20, 21].

Лечение ГМП, как правило, консервативное, подразумевает немедикаментозные и медикаментозные методы, которые применяются в качестве монотерапии и в комбинации друг с другом:

Немедикаментозные методы лечения:

- 1) тренировка мышц тазового дна методом биологической обратной связи;
- 2) физиотерапия;
- 3) электростимуляция (индукция сокращений мышц тазового дна);
- 4) нейромодуляция (тибиальная, сакральная).

Медикаментозная терапия:

- 1) М-холинолитики;
- 2) α -адреноблокаторы;
- 3) заместительная гормонотерапия;

4) ингибиторы обратного захвата серотонина.

Медикаментозная терапия является основополагающей в лечении императивных нарушений мочеиспускания [13, 22]. От правильности выбора препарата зависит эффективность лечения, которая выражается не только в клиническом улучшении на фоне терапии, но и в длительности последующей ремиссии [23]. Препаратами первой линии для лечения ГМП являются М-холиноблокаторы. Блокада М-холинорецепторов сопровождается стереотипной реакцией детрузора, которая выражается в его расслаблении в фазу наполнения, увеличении резервуарной функции мочевого пузыря [23], вследствие этого достигаются существенные позитивные изменения функционального состояния нижнего отдела мочевого тракта, что выражается в исчезновении поллакиурии и нормализации суточного профиля мочеиспускания (рис.) [22, 23].

Учитывая, что дефицит эстрогена является одним из основополагающих этиологических факторов в развитии императивных нарушений мочеиспускания у женщин в пери- и постменопаузе, целесообразно применение локальных форм заместительной гормональной терапии (ЗГТ) — эстриола [19, 24, 25]. При локальном использовании эстрогенов в низких дозах системные побочные эффекты не развиваются [20]. Эстрогены улучшают кровообращение, трофику мочевых путей, пролиферацию клеток уротелия, а также, по данным ряда авторов [19, 20, 25], увеличивают содержание α -адренорецепторов в уретре и мочевом пузыре и снижают чувствительность холинорецепторов. Однако данные об эффективности гормонотерапии, дозах и длительности ее применения при лечении ГМП у женщин в климактерии весьма противоречивы.

Целью настоящего исследования было оценить эффективность комбинированной терапии (толтеродин + эстриол) по сравнению с монотерапией холинолитиками (толтеродин) у женщин с ГМП в пери- и постменопаузе.

Материалы и методы исследования

За период с апреля 2010 г. по июнь 2011 г. в отделении гинекологической эндокринологии ФГУ НЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова МЗ РФ в рандомизированное продольное исследование включено 60 пациенток с ГМП в пери- и постменопаузе. Возраст пациенток колебался от 45 до 70 лет (средний возраст — $57,5 \pm 12,5$ лет). Все женщины были разделены на 2 группы: 1-я группа — 30 пациенток с ГМП получала терапию препаратом толтеродин в дозе 2 мг 2 раза в день; 2-я группа — 30 женщин получала комбинированную терапию: толтеродин 2 мг 2 раза в день и эстриол в виде крема интравагинально по 1/2 дозы (0,5 мг эстриола) 2 раза в неделю. Курс лечения составил 3 месяца, пациентки 2-й группы продолжали применять эстриол в указанной дозировке в течение года. Диагноз ГМП у всех пациенток был подтвержден комплексным уродинамическим исследованием.

Перед началом терапии всем пациенткам проводилось анкетирование, заполнение дневников мочеиспусканий, а также оценивалась степень атрофии урогенитального тракта с помощью индекса вагинального здоровья (ИВЗ). По результатам анкетирования и дневников мочеиспусканий до начала терапии суточный ритм мочеиспусканий у пациенток 1-й группы составил от 9 до 21 раза (в среднем — 15 раз); у пациенток 2-й группы — от 10 до 17 раз (в среднем — 13,5 раз). 21 пациентка из 1-й группы и 18 — из 2-й отмечали эпизоды неудержания мочи при ургентном позыве. По результатам уродинамического исследования у женщин обеих групп определялось снижение функционального и максимального цистометрического объемов, а у 57,4% женщин отмечались признаки нестабильности

детрузора, у 30% определялись подпороговые колебания детрузорного давления, у 12,6% — нестабильность уретры.

Результаты исследования

Период наблюдения за пациентками составил 1 год. Контрольные обследования, включающие заполнение дневников мочеиспусканий, анкетирование, определение функциональных проб, комплексное уродинамическое исследование, оценка ИВЗ проводились через 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии. При анализе эффективности медикаментозного лечения в течение трех месяцев мы учитывали субъективную оценку симптомов пациенток. Всем женщинам после окончания терапии было предложено оценить свое состояние в баллах: 0 — отсутствие эффекта или ухудшение состояния; 1 — минимальные изменения без чувства удовлетворения; 2 — значительное улучшение состояния, при этом остаются редкие эпизоды недержания мочи, возникающие при сильном позыве; 3 — полное исчезновение поллакиирии и непроизвольных потерь мочи. Результат, оцененный больными от 0 до 1, нами рассматривался как отрицательный, от 2 до 3 — как положительный. Анкетирование показало, что 69,6% пациенток 1-й группы оценили результат лечения как положительный (2 или 3 балла). Во 2-й группе процент положительных результатов был несколько выше — 87,2%. Суточный ритм мочеиспусканий по дневникам у пациенток 1-й группы после лечения составил от 6 до 15 раз (в среднем — 10,5 раз); у пациенток 2-й группы — от 5 до 9 раз (в среднем — 7 раз). По данным комплексных уродинамических исследований через 3 месяца терапии: у 69% пациенток 1-й группы и 82% из 2-й отмечалось увеличение функционального и максимального объемов мочевого пузыря; нестабильности детрузора и уретры не было выявлено ни у одной пациентки; у 36,4% женщин из 1-й группы и у 24,4% из 2-й отмечались подпороговые колебания (от 1 до 8 см водн. ст.) детрузорного давления. Важным моментом при оценке эффективности терапии является длительность ремиссии после отмены М-холиноблокаторов. Через 6 месяцев от начала терапии в 1-й группе возобновление симптомов заболевания (частые позывы на мочеиспускание, недержание мочи при позыве) отмечали 11 пациенток (36,6%), через 12 месяцев наблюдения — 19 (63,3%). Во 2-й группе рецидив ГМП через 6 месяцев отмечался у 5 пациенток (16,6%), через 12 месяцев наблюдения — у 10 (33,3%).

Заключение

Несмотря на то, что М-холинолитики обоснованно являются первой линией терапии императивных нарушений мочеиспускания (степень доказательности А), проведенное исследование показало, что назначение локальных форм ЗГТ женщинам в перименопаузе с ГМП значительно повышает эффективность лечения (1-я группа — 75,6%; 2-я группа — 87,2%, при $n = 60$), а также увеличивает период последующей ремиссии (средний период ремиссии в 1-й группе составил 5 месяцев, во 2-й — 9 месяцев, $p < 0,001$). Одним из положительных моментов данного вида терапии является его патогенетическая направленность. ЗГТ улучшает кровообращение в мочевом пузыре и уретре, повышает пролиферацию гладкомышечных клеток мочевого пузыря и уротелия, уменьшает секрецию активных субстанций клетками уротелия (NGF, цитокинов, простагландинов E_2 и т. д.), снижает чувствительность холинорецепторов [3, 11, 15]. Начальная доза локальных эстрогенов подбирается индивидуально в зависимости от степени выраженности урогенитальной атрофии. Однако поддерживающие дозы ЗГТ (1/2 дозы — 0,5 мг эстриола 2 раза в неделю) следует назначать на длительный промежуток времени для достижения стойкого терапевтического эффекта. ■

Литература

- Monz D., Pons M., Hampel C., Hunskaer S., Quail D., Samsioe G., Sykes D., Wagg A., Papanicolaou S. Patient — reported impact of urinary incontinence. Results from treatment seeking women in 14 European countries // *Maturitas*. 2005. V. 52. № 2. P. 25–28.
- Lingman K. Genuine stress incontinence // *Current Obstet Gynecol*. 2001. Vol. 2. P. 353–358.
- Пушкарь Д. Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996. 34 с.
- Балан В. Е., Гаджиева З. К. Нарушения мочеиспускания в климактерии и принципы их лечения // *Русский медицинский журнал*. 2000. Т. 8. № 7.
- Великая С. В. Совершенствование диагностики и терапии императивных нарушений мочеиспускания у женщин с урогенитальными расстройствами в климактерии: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003.
- Madersbacher S., Haidinger G., Waldmuller J. Urinary incontinence in both sexes — prevalence rates, impact on quality of life and sexual life // *Eur. Urol*. 2000. V. 37. P. 2.
- Cardozo L., Skalkin D. Textbook of female urology and urogynaecology — 2005. P. 183–227.
- Вишневский Е. Л., Пушкарь Д. Ю., Лоран О. Б., Данилов В. В., Вишневский А. Е. Урофлоуметрия. М., 2004. С. 263, 176–183, 183–208.
- Moller L. A., Lose G., Jorgensen T. Risk factors lower urinary tract symptoms in women 40 to 60 years of age // *Obstet. Gynecol*. 2000. Vol. 96. P. 446–451.
- Cruz F. Vanilloid receptor and detrusor instability // *Neurology and Urodynamics*. 2009. P. 29–34.
- Петрова В. Д. Недержание мочи у женщин (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение). Дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.
- Stenberg F., Heimer G., Ulmsten U. The prevalence of urogenital symptoms in postmenopausal women // *Maturitas*. 1995. № 22. Suppl. P. 17–20.
- Кулаков В. И., Анопилина И. А. Недержание мочи у женщин: новые возможности в диагностике и лечении // *Гинекология*. 2004. Т. 4. № 3. С. 103–105.
- Aggazzotti G., Pesce F., Grassi D., Fantuzzi G., Righi E., De Vita D., Santacroce S., Artibani W. Prevalence of urinary incontinence among institutionalized patients: a cross-sectional epidemiologic study in a mid-sized city in northern Italy // *Urology*. 2000. V. 156. № 2. P. 245–249.
- Cardozo L., Lose G., Clish D., Versi E., de Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee // *Int. Urogynecol J. Pelvic Floor Dysfunct*. 2001. 12. P. 15–20.
- Van de Vaart C. H. et al. The contribution of hysterectomy to the occurrence of urge and stress urinary incontinence symptoms // *Br. J. Obstet Gynecol*. 2002. Vol. 109. P. 149–151.
- Cornu J. N., Merlet B., Cussenot O., Cancel-Tassin G., Ciofu C., Amarenco G., Haab F. Genetic susceptibility to urinary incontinence: implication of polymorphisms of androgen and oestrogen pathways // *World J Urol*. 2011, Apr; 29 (2): 239–242.
- Liu H. T., Kuo H. C. Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with overactive bladder and do not significantly increase with bladder distention // *Neurourol Urodyn*. 2009. 28 (1): 78–81.
- Cody J. D., Richardson K., Moehrer B., Hextall A., Glazener C. M. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women // *Cochrane Database Syst Rev*. 2009, Oct 7; (4): CD001405.
- Балан В. Е. Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия). Дис. ... докт. мед. наук. М., 1988.
- Yokoyama T., Kumon H., Nagai A. Correlation of urinary nerve growth factor level with pathogenesis of overactive bladder // *Neurourol. Urodin*. 2008. V. 27. P. 417–420.
- Сивков А. В., Ромих В. В. Фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря // *Consilium medicum*. 2002. № 7. С. 348–354.
- Moore K. H. Conservative management for urinary incontinence // *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol*. 2000. Vol. 14. № 2. P. 251–289.
- Fitzgerald M. P., Brubaker L. Urinary incontinence symptom scores and urodynamic diagnoses // *Neurourol. Urodin*. 2002. 21. P. 30–35.
- Jackson S., James M., Abrams P. The effect of oestradiol in vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence // *BJOG*. 2002. Vol. 109. P. 339–344.

Клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов у детей

И. В. Куимова¹, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Радионова

Е. И. Краснова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Резюме. В статье представлены основные сведения, касающиеся клинико-эпидемиологических особенностей клещевых боррелиозов у детей, проживающих на территории Новосибирской области. Наблюдения за показателями заболеваемости фиксируют отчетливый тренд в повышении количества иксодовых клещевых боррелиозов.

Ключевые слова: клещ, боррелии, иксодовые клещевые боррелиозы у детей, болезнь Лайма, эритема.

Abstract. The article reveals the basic information on the clinical and epidemiological characteristics of tick-borne borreliosis in children living in the Novosibirsk region. Observation has indicated a certain tendency of increasing the amount of Ixodes tick-bore borrelioses.

Keywords: *Borrelia burgdorferi*, Lyme disease, tick-borne borreliosis, erythema, tick.

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) (синонимы: болезнь Лайма, Лайм-боррелиоз) в настоящее время рассматриваются как группа природно-очаговых инфекций, с трансмиссивным механизмом передачи, характеризующаяся полисистемным поражением и большим полиморфизмом клинических проявлений.

До открытия возбудителя ИКБ проявления болезни описывались как отдельные синдромы или самостоятельные заболевания с неясной этиологией: лимфоцитарный менингоэнцефалит (синдром Баннварта), серозный менингит, хронический артрит, клещевая эритема, лимфоцитоз и т. д. (A. Bannwarth, V. Sedlacek и др.). В России нозологическую самостоятельность иксодовых клещевых боррелиозов получили с 1991 года, а с 1992 года — были введены в форму статистической отчетности по инфекционным заболеваниям [1, 2].

Иксодовые клещевые боррелиозы — самые частые, связанные с клещами, заболевания в умеренных температурных зонах северного полушария [3–5]. Только в Европе ежегодно описывается около 85 000 случаев клещевых боррелиозов. Однако это число в значительной мере недооценено, поскольку сообщения противоречивы, и многие случаи могли быть не диагностированы. В США ежегодно регистрируется около 15 000–20 000 случаев заболевания, и болезнь встречается в 15 штатах [6]. В России анализ заболевае-

Число укусов клещей и заболеваемость клещевыми боррелиозами на территории Новосибирской области

Таблица

Годы	Показатель заболеваемости на 100 000 населения		Число укусов клещами, абс.	
	Всего	В том числе детей младше 14 лет	Всего	В том числе детей младше 14 лет
2006	9,25	7,79	19339	4065
2007	7,47	2,86	19640	3950
2008	11,23	2,96	19983	4488
2009	9,77	2,1	18523	4940
2010	7,77	6,71	16032	3930
2011	17,65	3,4	21478	5014
2012	12,13	3,51	16921	4201
2013	11,91	4,46	22876	5451

мости (согласно официальной статистике Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека) показал, что ежегодно в течение последних лет регистрируется от 7,2 до 9,7 тысячи случаев заболеваний клещевыми боррелиозами. В 2011 г. заболеваемость клещевыми боррелиозами в России составила в абсолютных показателях 9957 случаев (из них детей до 17 лет — 847) или 7,02 на 100 000 населения. Новосибирская область в последние годы имеет отчетливый тренд по увеличению числа укусов клещей и заболеваемостью клещевыми боррелиозами, в том числе у детей. Этот показатель увеличился с 7,47 на 100 000 населения в 2007 г. до 17,65 на 100 000 в 2011 г. и 12,13 на 100 000 населения в 2012 г. (табл.). Высокий уровень заболеваемости клещевыми боррелиозами населения Новосибирской области в том числе обусловлен проживанием людей на эндемичных территориях и недостаточным объемом противоклещевых обработок мест массового посе-

щения жителями (парки, кладбища, садовые участки).

Проводимые исследования в самих природных очагах как на территории Российской Федерации, так и в странах Европы показывают увеличение численности клещей и усиление активности циркуляции самого возбудителя [1, 5], что определяет тенденцию к повышению заболеваемости клещевыми боррелиозами в настоящее время.

Этиология клещевых боррелиозов

Сегодня известно (Johnson и соавт., 1984), что спирохеты, вызывающие клещевые боррелиозы, относятся к роду *Borrelia*. Данный род представляет собой гетерогенную популяцию микроорганизмов и подразделяется на две большие подгруппы:

- 1) возбудители возвратной клещевой лихорадки: *B. recurrentis*, *B. duttoni*, *B. parkeri*, *B. turicatae*, *B. hermsii*, *B. miyamotoi* и др.;
- 2) возбудители Лайм-боррелиозов: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*,

¹ Контактная информация:
kuimova_ira@mail.ru

B. afzelii, *B. usitaniae*, *B. valaisiana*, *B. andersonii*, *B. bissettii*, *B. japonica*, *B. tanukii*, *B. turdi*, *B. inica*.

Указанные виды боррелий вследствие высокого фенотипического и генетического сходства были объединены в единый комплекс *B. burgdorferi sensu lato* [7]. Хотя этот комплекс сегодня включает до 18 видов *Borrelia*, только три из них являются явно патогенными: *B. afzelii*, *B. burgdorferi* и *B. garinii* (в том числе *B. garinii* *OspA*, тип 4, или *B. bavariensis*) [8, 9]. Зараженность клещей боррелиями в природных очагах варьирует от 10% до 80% [7, 10, 11]. В Новосибирской области как в природном очаге, так и у больных иксодовыми клещевыми боррелиозами чаще выявляется ДНК *Borrelia garinii* и *Borrelia afzelii*.

Основной механизм заражения при ИКБ — трансмиссивный, боррелии попадают в организм человека со слюной инфицированных клещей при кровососании. Пути передачи: трансмиссивный, алиментарный, контактный (через микротравмы кожных покровов при снятии и раздавливании клеща) и трансплацентарный. Сезонность заболевания — весенне-летняя, обусловленная периодом активности клещей. Иммуитет нестерильный, возбудитель способен к длительной персистенции в организме, возможны супер- и реинфекции [11]. После укуса клеща вероятность сероконверсии у человека находится в диапазоне от 3% до 6%. Клинические манифестные формы заболевания возникают в 0,3–1,4% случаев от всех укусов клещей.

Учитывая, что входными воротами инфекции при клещевых боррелиозах является кожа, где происходит размножение возбудителя с последующим лимфогенным распространением его в ближайшие лимфатические узлы и развитием регионарного лимфаденита, в месте присасывания клеща возникает первичный аффект с образованием эритемы [11–13]. Согласно статистическим данным, по мнению и отечественных и зарубежных авторов [3, 14], эритемные формы заболевания наблюдаются в клинической картине ИКБ в 40–70% случаев. При анализе заболеваемости трансмиссивными клещевыми инфекциями 125 детей в возрасте от 1 до 18 лет, проживающих в Новосибирской области, за 13 лет (период с 1999 по 2011 годы), было установлено, что иксодовыми клещевыми боррелиозами заболели 78,5% из них (95 человек). Заболевание протекало в эритемной форме у 94 больных ИКБ (98,9%). Диагноз выставлялся в соответствии с МКБ 10-го пересмотра на основании

клинико-эпидемиологических, общеклинических, специфических (серологического — иммуноферментный анализ (ИФА), молекулярно-генетического — полимеразная цепная реакция (ПЦР)) и биохимических методов обследования.

Поражением кожи — мигрирующей эритемой — характеризуется период ранних локализованных проявлений (стадия локальной инфекции) при ИКБ. Эритема обычно возникает через 7–14 дней от момента укуса клеща (от 3 до 30 дней), локализуется вокруг места укуса, имеет округлую или овальную форму и тенденцию к распространению. В месте эритемы возможно возникновение кожного зуда, парестезий, повышение местной температуры. В отсутствие антибактериальной терапии эритема спонтанно угасает в сроки от нескольких дней до нескольких недель (в среднем — около 4 недель). У 10–30% больных мигрирующая эритема сопровождается неспецифическими симптомами, такими как недомогание, субфебрильная температура, кратковременные мигрирующие боли в мышцах и небольших суставах, утомляемость [15].

По нашим данным, в 44 случаях (46,3%) первыми признаками заболевания при ИКБ у детей явилось именно покраснение в месте укуса клеща. При наблюдении за детьми с эритемной формой иксодовых клещевых боррелиозов, эритема появлялась в месте укуса клеща в срок до 45 дней (максимально) от момента присасывания клеща к коже, в среднем — на 11 ± 7 день. Размеры эритемы составляли от 1,5 до 20 см (в среднем — $6,6 \pm 4$ см). В редких случаях отмечался рост эритемы в размерах за период наблюдения. Эритема сохранялась на коже максимально до 36 дней, в среднем 8 ± 5 дней, с момента начала антибактериальной терапии угасала в среднем через 7 ± 4 дней. В 11 случаях (11,6%) эритема угасала с последующим шелушением. В двух случаях отмечалась эритема в виде двойного кольца, у троих детей отмечалось повышение местной температуры в области мигрирующей эритемы. В 5 случаях (5,3%) кожные проявления были представлены экзантемой (петехиальные, крупно- и среднепятнистые элементы сыпи), в сочетании с эритемой в месте присасывания клеща. Во всех пяти случаях сочетания эритемы и сыпи на туловище, у больных отмечалась лихорадка до фебрильных цифр и довольно интенсивные проявления интоксикации.

Наличие мигрирующей эритемы является патогномоничным симптомом клещевого боррелиоза. В последующем

происходит диссеминация возбудителя: гематогенно, лимфогенно и периневрально боррелии распространяются на другие участки кожи, во внутренние органы (печень, селезенку, почки, сердце), суставы, оболочки мозга, центральную и периферическую нервную системы.

Генерализация инфекции (стадия диссеминации боррелий) у взрослых наиболее часто характеризуется поражением нервной системы в виде менингоэнцефалита (синдрома Баннварта): сочетание серозного менингита, радикулита и поражения черепномозговых нервов (чаще всего в виде одно- или двустороннего периферического паралича лицевого нерва). Генерализованная стадия заболевания может протекать также с формированием кардита, лимфоцитомы (доброкачественная опухоль красно-фиолетового цвета), которая обычно локализуется на мочке уха у детей, а у взрослых в области ареол, мошонки, носа и предплечий.

К поздним и персистирующим клиническим проявлениям ИКБ (стадия органических поражений) относятся хронический атрофический акродерматит (*acrodermatitis chronica atrophicans* of Herxheimer, ACA) и хронический артрит, а также полинейропатии, хронический прогрессирующий менингоэнцефалит и мультифокальный церебральный васкулит, которые характеризуются необратимым неврологическим дефицитом и прогрессирующим течением болезней. Обычно такие проявления развиваются не более чем у 5% пациентов, перенесших нейроборрелиоз. Также редко описываются случаи экстрапиримидных нарушений на фоне хронической боррелиозной инфекции. Суставные поражения могут возникать отсроченно, при отсутствии терапии, через несколько месяцев и даже лет после укуса клеща и обычно протекают в виде хронического олигоартрита, с асимметричным поражением одного из суставов (чаще коленных и локтевых). Хронические формы иксодовых клещевых боррелиозов являются наиболее сложными с точки зрения диагностики и лечения. Это связано с тем, что заболевание имеет неспецифические симптомы, которые могут быть характерны также для заболеваний другой этиологии (например, артрит, энцефаломиелит или периферическая невропатия), которые не позволяют уточнить диагноз при отрицательных или сомнительных лабораторных и клинических критериях.

У детей в течении ИКБ можно выделить следующие клинические особенности.

- Наиболее часто ИКБ заболевают дети в возрасте от 3 до 10 лет.

- Мигрирующая эритема развивается у детей в 70–80% случаев и у большинства больных имеет кольцевидную форму.
- Характерной локализацией эритемы у детей является волосистая часть головы, околоушная область, лицо, верхняя часть туловища.
- Общепериферический синдром наблюдается у 60–70% больных ИКБ детей и обычно более выражен, чем у взрослых.
- У большинства больных детей наблюдается увеличение регионарных к месту укуса клеща лимфатических узлов.
- У 10% больных детей с острым течением ИКБ наблюдается вовлечение в патологический процесс мозговых оболочек с развитием серозного менингита.
- Развитие хронического течения после перенесенных острых ИКБ у детей наблюдается в 15–20% случаев.

Диагностика ИКБ

Для постановки диагноза ИКБ необходимо учитывать сведения эпидемиологического анамнеза (присасывание клеща, посещение мест с высокой вероятностью нападения клеща — выезд на природу, выход в лес) с учетом времени года (весенне-осенний период), клинические проявления: появление мигрирующей кольцевидной эритемы, увеличение регионарных лимфоузлов, наличие неврологической, суставной и кардиальной симптоматики.

Для подтверждения диагноза используются тесты лабораторной диагностики. На сегодняшний день в арсенале практического врача имеются диагностические тесты, направленные на прямую диагностику возбудителя, и серологические тесты по выявлению антител к возбудителю в разных биологических средах организма человека. Непосредственное обнаружение возбудителя возможно с помощью прямой микроскопии, но этот метод не получил широкого практического применения, так как результаты световой микроскопии субъективны и противоречивы. В исследуемых образцах может содержаться небольшое количество боррелий, кроме того, они могут терять четкость морфологии при окраске и фиксации мазка — все это затрудняет диагностику. Культуральный метод хотя и считается «золотым стандартом», но также не выполняет требований практического здравоохранения ввиду его длительности (от 3–4 до 10 недель), дороговизны и недостаточной эффективности [7]. Молекулярные методы диагностики с использованием ПЦР чаще

используются на тех стадиях инфекционного процесса, где серологический метод диагностики недостаточно информативен: Лайм-артрит, ранний боррелиоз и нейроборрелиоз. При этом существенное ограничение в использовании молекулярных методов диагностики определяет вариабельность участков генома боррелий, циркулирующих в Европе и России [3, 7].

Более доступны в практическом применении серологические методы диагностики. К наиболее распространенным методам определения антиборрелиозных антител относят иммуноферментный анализ (ИФА и ELISA), метод непрямой иммунофлюоресценции, реакция связывания комплемента, реакция пассивной гемагглютинации, а также иммуноблоттинг.

При ИКБ антитела класса IgM в максимальном количестве вырабатываются к 3–4 неделе болезни, ко второму месяцу появляются антитела класса IgG. У некоторых больных синтез IgM может задерживаться или отсутствовать вообще [3, 7, 11, 16]. Сероконверсия наблюдается у 20–50%, а по некоторым данным, у 80% больных ранним боррелиозом [8]. Наличие IgM-антител к боррелиям в сыворотке крови, как правило, указывает на раннюю инфекцию. Наличие IgG-антител указывает на диссеминацию боррелий или на переход в стадию хронического персистирувания. Оба класса антител могут определяться в течение длительного времени (до 10 лет), в том числе и после успешно проведенной антибактериальной терапии [17–19].

С целью повышения диагностической точности американским Центром контроля болезней было предложено проверять положительные или пограничные результаты скрининговых тестов с помощью иммуноблоттинга, используя стандартизованные критерии серопозитивности метода [20]. Основным скрининг-тестом в этой схеме является ИФА. Исследуемые образцы с положительными или сомнительными результатами в ИФА обязательно дополнительно тестируют методом иммунного блоттинга [3, 7, 20, 21]. Согласно этим рекомендациям, серологическое тестирование на болезнь Лайма считается положительным, если в одной сыворотке как скрининговый метод, так и иммуноблоттинг дали положительные результаты. В РФ не имеется таких стандартизованных критериев диагностики, однако, учитывая сложный иммунопатогенез при боррелиозах, не следует основываться для постановки диагноза лишь на одном диагностическом тесте.

Расширенное обследование с использованием всех доступных методов дает преимущество, особенно в диагностике безэритемных форм и поздних стадий заболевания, а также позволяет избежать диагностических ошибок, связанных с ложноположительными реакциями.

Своевременная диагностика и раннее назначение этиотропных препаратов являются эффективным средством предупреждения развития органических поражений и хронизации заболевания. Раннее назначение антибактериальной терапии при иксодовых клещевых боррелиозах позволяет достоверно снизить риск развития неврологических, суставных и кардиальных осложнений.

Лечение и профилактика ИКБ

В настоящее время стандартом терапии иксодовых клещевых боррелиозов считается использование у детей старше 8 лет и взрослых пациентов доксициклина (100 мг 2 раза в сутки) или амоксициллина (500 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней при острых ИКБ. При генерализованных формах (нейроборрелиоз) терапия проводится парентеральным введением пенициллина или препаратов группы цефалоспоринов (цефотаксим, цефтриаксон) не менее 14 дней. Эффективность антибактериальной терапии оценивается по характеру клинических проявлений.

Попытки создания вакцин против клещевого боррелиоза были предприняты в США, но оказались неэффективными в связи с большим разнообразием генов возбудителя. В настоящее время работы по созданию вакцин продолжаются [22].

Наиболее эффективными профилактическими мерами являются мероприятия по защите от укусов инфицированных клещей при посещении мест их вероятного обитания: специальная одежда, использование защитных репеллентов, акарицидные обработки лесопарковых зон, само- и взаимоосмотры [23]. Укусов клещей также можно избежать путем тщательного осмотра и удаления клещей с домашних животных [24].

При обнаружении клеща необходимо как можно скорее удалить его с помощью пинцета, избегая раздавливания насекомого. Удалять клеща необходимо полностью, поскольку оставшиеся в коже части насекомого могут привести к аллергическим реакциям и вторичной бактериальной инфекции. Использование вазелина при удалении клеща для нарушения функции дыхания у насекомого не является эффективным,

поскольку клещи имеют низкую частоту дыхания (3–15 вдохов в час) и время, требуемое для гибели насекомого, может быть достаточным для передачи возбудителя человеку [25].

Возможность и необходимость превентивной антибиотикопрофилактики после укуса инфицированного клеща в настоящее время широко обсуждается отечественными и зарубежными авторами. В США антибиотикопрофилактика после укуса инфицированного клеща проводится, если:

- клещ находился на коже более 72 часов;
- продолжительность питания клеща неизвестна;
- клещ отпал сам после насыщения.

Превентивная антибиотикотерапия не показана, если:

- укус клеща случился вне эндемичных территорий;
- клещ находился на коже менее 24 часов;
- с момента укуса прошло более 72 часов.

Если клещ находился на коже от 24 до 72 часов, вопрос решается в индивидуальном порядке, например, если сделан анализ клеща и он заражен боррелиями. Для антибиотикопрофилактики используется доксициклин 200 мг — однократный прием. Для детей старше 8 лет доза составляет 4 мг/кг массы тела до максимальной 200 мг. Беременным и кормящим женщинам, детям до 8 лет назначают амоксициллин. Время до начала приема антибиотика должно составлять не более 72 часов после удаления клеща.

В России предлагаются следующие варианты антибактериальной профилактики:

- доксициклин в дозе 0,1 г 2 раза в день курсом от 3 до 5 дней, альтернативными препаратами с целью терапии и профилактики ИКБ могут быть ампициллин, азитромицин (Н. Н. Воробьева, Э. И. Коренберг) [12];
- тетрациклин по 0,5 г 4 раза в сутки 5 дней, бензатина бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина + бензилпенициллин 1,2–2,4 млн ЕД внутримышечно однократно, бензатина бензилпенициллин в дозе 2,4 млн ЕД внутримышечно однократно, доксициклин по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 10 дней, амоксициллин + клавулановая кислота по 0,375 г 4 раза в сутки в течение 5 дней. Лечение проводят не позже 5-го дня от момента укуса. Риск возникновения заболевания уменьшается до 80% (Ю. В. Лобзин, С. С. Козлов, А. Н. Усков) [26].

Если говорить о выборе оптимального препарата для профилактики ИКБ,

то антибиотик, используемый в этих целях, должен обладать, с одной стороны, высокой активностью в отношении боррелий даже при однократном приеме, с другой — благоприятным спектром безопасности. Доксициклин является наиболее часто применяемым для профилактики ИКБ препаратом, так как отвечает обоим требованиям. В целях минимизации риска побочных явлений предпочтительно использовать доксициклин в форме его нейтральной соли — моногидрата, который практически не ассоциирован с развитием кислотозависимых заболеваний ЖКТ (таких, как эзофагит, язва пищевода). Кроме того, доксициклина моногидрат, представленный в форме соли, характеризуется максимальным удобством применения, что немаловажно для пациентов, получающих антибиотик без отрыва от повседневной активности.

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что тактика ведения пациентов с риском развития клещевого боррелиоза должна предусматривать рациональное назначение эффективного антибактериального препарата, позволяющего предотвратить заболевание и его потенциальные осложнения. ■

Литература

1. Арумова Е. А., Воронцова Т. В. Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) в России // Дезинфекционное дело. 2000. № 2.
2. Коренберг Э. И. Инфекции группы Лайм-боррелиоза — иксодовые клещевые боррелиозы в России // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1996. № 3. С. 14–18.
3. Аняева Л. П. Лайм-боррелиоз, или иксодовые клещевые боррелиозы. 1 часть: этиология, клиника, диагностика // Инфекции и антимикробная терапия. Том 4. № 2.
4. Оберт А. С., Дроздов В. Н., Рудакова С. А. Иксодовые клещевые боррелиозы: нозогеографические и медико-экологические аспекты. Новосибирск: Наука, 2001. 110 с.
5. Lindgren E., Talleklint L., Polfeldt T. Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of disease-transmitting European tick Ixodes ricinus // Env Health Perspect. 2000. V. 108. P. 119–123.
6. Steere A. C. Lyme disease // The New England Journal of Medicine. 2001. V. 345. P. 115–125.
7. Манзенько И. Н., Манзенько О. Ю. Клещевые боррелиозы (болезнь Лайма). Кольцово, 2005. 85 с.
8. Rauter C., Hartung T. Prevalence of Borrelia burgdorferi sensu lato genospecies in Ixodes ricinus ticks in Europe: a metaanalysis // Appl Environ Microbiol. 2005; 71 (11): 7203–7216.
9. Stanek G., Reiter M. The expanding Lyme Borrelia complex—clinical significance of genomic species? // Clin Microbiol Infect. 2011; 17 (4): 487–493.

10. Коренберг Э. И. Изучение и профилактика микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами // Вестн. РАМН. 2001. № 11. С. 41–45.
11. Лукашова Л. В., Лепёхин А. В., Жукова Н. Г., Карпова М. Р., Пирогова Н. П., Киюцина Т. А., Добкина М. Н., Портягина Е. В. Иксодовые клещевые боррелиозы (этиология, эпидемиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение, профилактика). Учебно-методическое пособие для врачей, ординаторов, интернов и студентов. Томск: ТГУ, 2004. 76 с.
12. Воробьева Н. Н. Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. Пермь, 1998. 136 с.
13. Мебель В. Д., Бентришвили Г. А., Живич М. Б. и др. Клиника острого периода клещевого боррелиоза Лайма // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1998. № 3. С. 30–33.
14. Nau R., Christen H. J., Eifert H. Lyme disease — current state of knowledge // Dtsch Arztebl Int. 2009; 106 (5): 72–81.
15. Satz N. Klinik der Lyme-Borreliose. Verlag Hans Huber, Bern, 2. Auflage, 2002.
16. Усков А. Н., Байгеленов К. Д., Бургасова О. А., Гринченко Н. Е. Современные представления о диагностике клещевых инфекций // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 7. С. 148–152.
17. Скрипникова И. А., Аняева Л. П., Барскова В. Г., Ушакова М. А. Иммунологический гуморальный ответ у больных Лаймской болезнью // Терапевт. арх. 1995. № 11. С. 53–57.
18. Федотов Е. С., Барскова В. Г., Аняева Л. П. и др. Механизмы регуляции воспаления и иммунитета в патогенезе болезни Лайма // Клиническая медицина. 1999. № 6. С. 14–20.
19. Brown S. L., Hansen S. L., Langone J. J. // JAMA. 1999. Vol. 282. P. 62–66.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme disease // MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. 1995. 44: 590–591.
21. Fix A. D., Strickland G. T., Grant J. Tick bites and Lyme disease in an endemic setting: problematic use of serologic testing and prophylactic antibiotic therapy // JAMA. 1998. V. 279. P. 206–210.
22. Barrett A. D. T., Stanberry L. R. Vaccines for biodefense and emerging and neglected Diseases. 1st ed. London: Academic Press; 2009.
23. Clark R. P., Hu L. T. Prevention of Lyme disease and other tick-borne infections // Infect Dis Clin North Am. 2008; 22 (3): 381–396.
24. Fritz C. L. Emerging tick-borne diseases // Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2009; 39 (2): 265–278.
25. Pitches D. W. Removal of ticks: a review of the literature. Euro Surveill. 2006; 11 (33): pii. 3027. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3027>.
26. Лобзин Ю. В., Усков А. Н., Козлов С. С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). СПб: Фолиант, 2000. 160 с.

Врачебная практика при сочетанной патологии: ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов поражения желудочно-кишечного тракта

Л. К. Пальгова¹, доктор медицинских наук, профессор

М. К. Прашнова

К. Л. Райхельсон, кандидат медицинских наук

А. Ю. Барановский, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. В обзоре освещены современные представления о ведении и мерах профилактики НПВП-гастропатий у пациентов в условиях врачебной практики, в том числе при полиморбидных состояниях.

Ключевые слова: НПВП-гастропатии, ацетилсалициловая кислота, полиморбидность, язвенно-эрозивность, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, профилактика, ведение пациента, рекомендации.

Abstract. Purpose of review: demonstrate modern concepts of management of patients and prevention of NSAID-gastropathy in patients in medical practice, including polymorbid patients.

Keywords: NSAID gastropathy, acetylsalicylic acid, polymorbidity, PPI, rabeprazole, prevention and management of a patient, recommendations.

Воспалительно-деструктивные поражения желудочно-кишечного тракта, возникающие на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), занимают в практике врача одно из ведущих мест. Проблема их лечения — по сути своей типичный пример сложности ведения коморбидных состояний. Если мы обратимся к протоколам и результатам любых рандомизированных клинических исследований, то непременно заметим, что наличие коморбидности чаще всего является критерием исключения. В то же время на практике нередко мы имеем дело с пациентами, у которых имеются три и более заболеваний, но при этом стандарты терапии сочетанной патологии и доказательные исследования в подобной сфере

редки. Эпидемиологические исследования последних лет убедительно показывают высокую частоту коморбидности и акцентируют внимание на существенном повышении ее с возрастом: от 69% у больных молодого возраста до 93% среди лиц средних лет и до 98% — у пациентов старшей возрастной группы. При этом число хронических заболеваний варьирует от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 — у стариков [1]. По данным А.Л. Вёрткина с соавт. [2] частота коморбидности у больных с декомпенсацией хронических заболеваний (средний возраст $67,8 \pm 11,6$ года) составляет 94,2%. Наиболее часто в работе врача встречаются комбинации из двух и трех нозологий, но в 2,7% случаев у одного пациента сочетаются до 6–8 болезней одновременно.

Целью настоящего обзора было показать значение распознавания и своевременной терапии гастропатий, индуцированных приемом НПВП в усло-

виях врачебной практики, в том числе при полиморбидных состояниях.

Распространенность НПВП-гастропатий

Более 30 млн человек в мире, прежде всего лица пожилого и старческого возраста, употребляют НПВП ежедневно как обезболивающие, противовоспалительные и антиагрегантные средства. Среди всех лекарственных препаратов НПВП являются лидерами по показаниям к использованию, по продажам в аптечной сети и, к сожалению, по частоте побочных эффектов, осложнений, нередко приводящих к летальным исходам. По статистическим данным Европы, США и Канады 10–20% лиц старше 65 лет регулярно принимают НПВП и ацетилсалициловую кислоту (АСК) для лечения системных заболеваний, остеоартроза, невралгий и миалгий, заболеваний позвоночника, сердечно-сосудистой патологии, лихорадочных состояний

¹ Контактная информация:
l_palgova@mail.ru

Таблица 1

Стратификация желудочно-кишечного риска по рекомендациям 1-й Международной рабочей группы по изучению желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов НПВП и антиагрегантов по профилактике НПВП-гастропатий (2008)

Высокий риск	1. Возраст ≥ 70 лет 2. В анамнезе осложненная или с клиническими проявлениями язва 3. Сопутствующая терапия: ацетилсалициловая кислота и другие антиагреганты, антикоагулянты, глюкокортикостероиды
Низкий риск	Нет факторов риска

Таблица 2

Рекомендации 1-й Международной рабочей группы по изучению желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов НПВП и антиагрегантов (2008)

Сердечно-сосудистый риск	Желудочно-кишечный риск	
	Обычный риск	Высокий риск
Обычный риск	Неселективные НПВП	Неселективные НПВП + ИПП/мизопростол или коаксид + ИПП/мизопростол (в анамнезе — осложненная язва или множественные факторы риска)
Высокий риск	Напроксен (если не принимает ацетилсалициловую кислоту). Напроксен + ИПП/мизопростол (если принимает ацетилсалициловую кислоту)	При возможности избегать НПВП. Напроксен + ИПП/мизопростол (независимо от приема ацетилсалициловой кислоты)

Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ИПП — ингибиторы протонной помпы.

инфекционно-воспалительного генеза, головной и зубной боли и т.д. Частота потребления медикаментов, по разным оценкам, неуклонно возрастает пропорционально возрасту — до 40 лет лекарственные средства используют 25,4% населения, а в 80 лет и старше — 66,5%. Риск желудочно-кишечных кровотечений у больных, принимающих НПВП, возрастает в 3–5 раз, прободений язв — в 6 раз, риск смерти от осложнений, связанных с поражением желудочно-кишечного тракта, — в 8 раз [3]. В обзоре В.Т.Ивашкина и Т.Л.Лапиной (2012) было показано, что в поликлинической практике основной причиной желудочно-кишечного кровотечения являются эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, и более половины из них возникли на фоне приема АСК, НПВП и не прямых антикоагулянтов.

Несмотря на многочисленные исследования, касающиеся НПВП-гастропатий и внедрение в клиническую практику нового класса НПВП с селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), количество осложнений, связанных с приемом антиагрегантов и НПВП, продолжают увеличиваться.

Патогенез НПВП-гастропатий

Патогенетические механизмы неблагоприятного действия НПВП на слизистую оболочку достаточно многооб-

разны. В 1971 г. J.Vane установил, что НПВП ингибируют активность фермента циклооксигеназы (ЦОГ), имеющего два изомера — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [5]. Угнетение активности ЦОГ-1 вызывает нарушение синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка, в то время как подавление активности изомера ЦОГ-2 определяет противовоспалительное действие данных препаратов. Кроме того, ингибирование ЦОГ-1 тромбоцитов ведет к расстройству их функции, что служит одним из факторов, способствующих высокой частоте желудочно-кишечных кровотечений. В последующие годы были найдены и другие возможные механизмы ulcerогенного действия НПВП. Большинство этих средств являются слабыми кислотами, способными оказывать прямое раздражающее влияние на слизистую оболочку желудка и кишечника. Кроме того, прием НПВП приводит к снижению кровотока в слизистой оболочке желудка, уменьшению выработки желудочной слизи и бикарбонатов, стимуляции секреции соляной кислоты и продукции пепсиногена, усилению апоптоза и десквамации эпителиальных клеток, изменениям гастродуоденальной моторики, повышению образования свободных радикалов, фактора некроза опухолей, увеличению хемотаксиса нейтрофилов [3]. Антиагреганты не менее безопасны, чем малые дозы АСК, в отношении

риска развития желудочно-кишечных кровотечений.

Факторы риска НПВП-гастропатии

В 2008 г. были опубликованы рекомендации 1-й Международной рабочей группы по изучению желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов НПВП и антиагрегантов [6] с изменением стратификации по факторам риска, новыми данными о кардиотоксических эффектах большинства НПВП (кроме напроксена) и антиагрегантов (табл. 1 и 2).

Уже в следующем 2009 г. было опубликовано Канадское национальное руководство по профилактике НПВП-гастропатии, включившее последние достижения в этой области и положения международных согласительных документов [7]. Данный консенсус включает ряд положений и алгоритм профилактики гастропатии (рис.).

В контексте данного обзора остановимся на следующих основных положениях [7, 8]:

- традиционные НПВП и АСК увеличивают частоту кровотечений и других осложнений со стороны ЖКТ. Увеличение частоты желудочно-кишечных осложнений наблюдается при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2, но реже, чем традиционных. Риск желудочно-кишечных кровотечений возрастает, если пациенту, получающему традиционный НПВП или селективный ингибитор ЦОГ-2, назначить АСК. При дополнительном назначении к АСК клопидогреля риск желудочно-кишечных кровотечений возрастает;
- в случае использования НПВП и/или АСК риск желудочно-кишечных кровотечений возрастает при наличии у пациентов инфекции *H. pylori*;
- НПВП и АСК повышают частоту клинических жалоб, характерных для патологии верхних отделов ЖКТ;
- назначение пациентам с предшествующим язвенным кровотечением селективных ингибиторов ЦОГ-2 или добавление к традиционному НПВП ингибиторов протонной помпы (ИПП) не исключают возможности повторного кровотечения. Однако риск кровотечения при использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2 вместе с ИПП значительно ниже, чем при применении одного с ЦОГ-2;
- ИПП уменьшают клинические проявления НПВП-гастропатий;

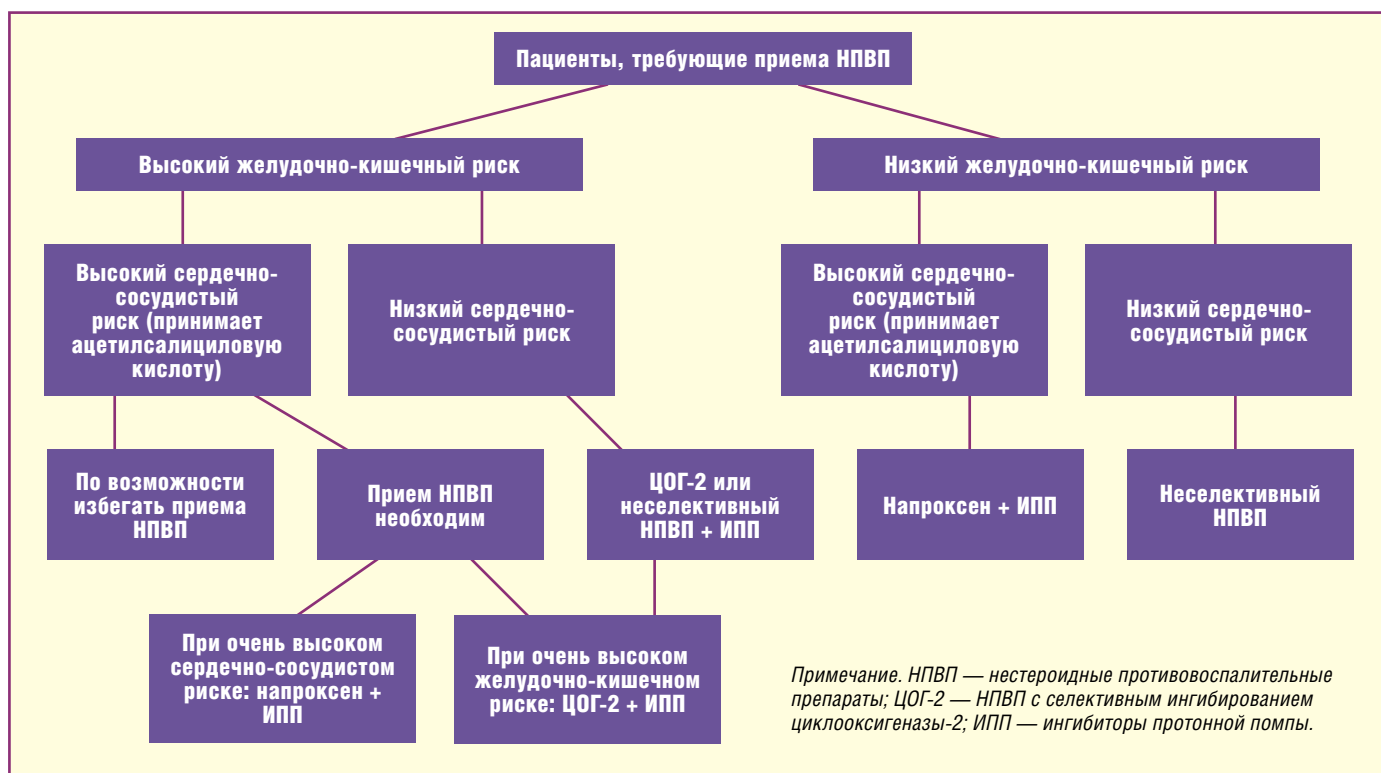


Рис. Канадский консенсус по профилактике НПВП-гастропатии при длительном применении НПВП и/или ацетилсалициловой кислоты

• эрадикация *H. pylori* уменьшает риск верхних желудочно-кишечных осложнений у больных, уже принимающих АСК. Вместе с тем при наличии желудочно-кишечного риска только эрадикации *H. pylori* недостаточно для профилактики НПВП-гастропатии: необходимо использовать еще и ИПП.

Остановимся на последнем пункте. *H. pylori* — независимый и дополнительный фактор риска НПВП-гастропатий, который рассматривается отдельно. По данным ряда авторов, наличие инфекции *H. pylori* в 1,5–3,5 раза повышает их риск развития [3, 9, 10] и служит фактором риска желудочно-кишечных кровотечений при использовании этих препаратов, включая низкие дозы АСК.

Так, M. Griffin в своих исследованиях показал, что инфекция *H. pylori* усиливает ulcerогенный эффект НПВП и проведение эрадикационной терапии позволяет контролировать рецидив кровотечений и снизить летальность при данной патологии [10]. Исследования F. Chan и соавт. [11] подтвердили, что антихеликобактерная терапия способна снизить риск развития НПВП-гастропатии. Результаты европейского исследования HELP NSAID показали, что частота рецидивов язв и эрозий у больных после

курса антихеликобактерной терапии не ниже, чем у больных, получавших только противоязвенное лечение ИПП. С. Hawkey и соавт. отметили, что эрадикация *H. pylori* у больных с НПВП-гастропатией не только не приводит к клиническому эффекту, но, напротив, ухудшает результаты лечения и качество жизни пациентов, обосновывая гипотезу о стимулирующем влиянии *H. pylori* на синтез простагландинов [12]. Все эти данные свидетельствуют о том, что *H. pylori* и хронический НР-ассоциированный гастрит являются фоном, но не этиологическими факторами развития НПВП-гастропатии.

Результаты анализа исследований, посвященных вопросам взаимоотношений *H. pylori* и НПВП-гастропатии, были изложены экспертами в итоговых документах Второго Маастрихтского соглашения (2000). Было подтверждено мнение, что *H. pylori*-инфекция и прием НПВП/АСК являются независимыми факторами риска для развития язв. НПВП-гастропатия вошла в группу заболеваний, при которых «целесообразно» проведение эрадикации *H. pylori*. Было отмечено, что эрадикация *H. pylori* снижает частоту язв, если проводится до начала курса НПВП, но сама по себе не является достаточной для предотвращения повторных язвенных кровотечений при приеме

НПВП, а также не ускоряет заживление гастродуоденальных язв у больных, получающих антисекреторную терапию на фоне приема НПВП [13].

Согласно Четвертому Маастрихтскому соглашению (Флоренция, 2010) риск развития НПВП-гастропатии повышен у больных с *H. pylori*-инфекцией, а эрадикация снижает риск развития язв и эрозий желудка у пациентов, принимающих НПВП [14]. Рекомендуется предварительно тестирование на наличие инфекции *H. pylori* в случаях, если планируется назначение НПВП, а при положительном результате тестирования следует проводить эрадикацию *H. pylori*. При этом использование высоких доз ИПП позволяет избежать феномена «быстрого метаболизма» макролидов и создает оптимальные условия для бактерицидного действия амоксициллина и кларитромицина при эрадикации [15].

Лечение НПВП-гастропатий

При появлении побочных эффектов от приема НПВП в первую очередь необходимо пересмотреть показания к их использованию, а при невозможности отмены лекарства уменьшить его дозу либо назначить препарат с меньшим числом побочных эффектов (селективные НПВП). Однако необходимо помнить, что селективные ингибито-

ры ЦОГ-2 при наличии двух и более факторов риска в той же степени, что и неселективные, вызывают грозные побочные эффекты, что ярко было показано в исследовании С. Hawkey, M. Skelly (2002) [16].

Невсасывающиеся антацидные препараты (Алмагель, Маалокс, Гастал, Фосфалюгель и др.) в настоящее время не рекомендуются в качестве монотерапии при НПВП-гастропатиях. Особенно это касается лиц пожилого и старческого возраста в силу ряда ограничений: неудобная схема приема — 4 раза в день; наличие запоров (актуальнейшей проблемы лиц старшей возрастной группы); нарушение всасывания НПВП; невозможность длительного профилактического приема из-за развития остеопороза за счет связывания солей фосфора и появление интоксикации солями алюминия.

Цитопротекторы. Основные фармакологические эффекты гастроцитопротекторов заключаются в повышении синтеза слизи и бикарбонатов, простагландинов, снижении содержания провоспалительных цитокинов, пепсина, связывании желчных кислот и белков в зоне воспаления, приводящих к ингибированию NO-синтазы и адгезии бактерий. В настоящее время в качестве гастроцитопротекторов рассматриваются четыре группы препаратов: сукральфат, висмута субцитрат, мизопростол и пентоксифиллин. Оценка цитопротекторов в лечении различных повреждений желудочно-кишечного тракта систематизирована А. В. Яковенко с соавт. (2006), которыми отмечена возможность применения при НПВП-гастропатиях препаратов висмута и мизопростола.

Препараты солей висмута (висмута трикалия дицитрат) с успехом используются и входят в современные стандарты лечения язвенной болезни и НПВП-гастропатии (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации; Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний, Четвертое Московское соглашение, 2010). Однако следует помнить, что данные лекарственные средства нельзя принимать более 8 недель, особенно пожилым людям, поскольку при длительном применении в высоких дозах возможно развитие энцефалопатии, связанной с накоплением висмута в центральной нервной системе.

Синтетический аналог простагландина E_1 — мизопростол. Его применение

связано с высокой частотой возникновения серьезных побочных эффектов: проявлений синдрома желудочной и кишечной диспепсии (диареи и др.), системной вазоплегии (гипотонии, головных болей, гиперемии лица), что особенно существенно для лиц пожилого возраста. В ряде исследований показана высокая частота побочных эффектов при применении мизопростола 25% против 10–12% при применении ИПП. Негативными моментами, кроме плохой переносимости, являются необходимость частого приема препарата (4 раза в день) и его высокая стоимость [9, 18].

Использование антисекреторных препаратов при НПВП-гастропатиях наиболее оправдано с точки зрения фармакотерапевтических эффектов этих лекарственных средств. Их влияние на ключевые звенья патогенеза данной патологии заключается в нормализации секреции бикарбонатов, уменьшении обратной диффузии ионов водорода, уменьшении активации трипсина при повышении антрального pH выше 4,0 с последующим снижением агрессивности желудочного сока и значительным снижением диффузии «кислых» НПВП в париетальную клетку.

Как уже отмечалось, современные рекомендации по лечению НПВП-гастропатий рекомендуют ИПП в качестве основной группы препаратов. В рандомизированных многоцентровых исследованиях SCUR, OPPULENT, ASTRONAUT, OMNIUM было доказано несомненное преимущество ИПП перед H_2 -гистаминоблокаторами, аналогами простагландина и плацебо. Так, по результатам исследований SCUR и OPPULENT профилактический прием омепразола 20 мг/сут в течение 3–6 мес у больных, получавших НПВП, в 4 раза снижал риск развития гастродуоденальных язв в сравнении с плацебо [3, 9, 19, 20]. В исследовании ASTRONAUT при сопоставлении эффективности омепразола в дозе 20 и 40 мг/сут и ранитидина в дозе 150 мг/сут показана одинаковая эффективность дозы 20 и 40 мг/сут омепразола (частота рубцевания язв желудка 83% и 82%, двенадцатиперстной кишки — 93% и 88% соответственно), превосходящая таковую у ранитидина (частота рубцевания язв — 64% и 79% соответственно). В исследовании OMNIUM была доказана большая эффективность омепразола, чем мизопростола, в лечении язвенных дефек-

тов, вызванных приемом НПВП (83% и 77% — язвы желудка, 93% и 79% — язвы двенадцатиперстной кишки). В качестве вторичной профилактики омепразол был более предпочтителен для предупреждения развития язв, хотя для первичной профилактики чаще встречающихся эрозивных поражений мизопростол оказался эффективнее омепразола и ранитидина (по данным исследования ASTRONAUT) [3, 9, 21].

Ингибиторы протонной помпы — такие одинаковые и такие разные

Ингибиторы протонной помпы — группа соединений, которые специфически взаимодействуют с H^+/K^+ -АТФазой, ингибируя ее. Все современные ИПП (омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол, эзомепразол) являются замещенными бензимидазолами, которые отличаются радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах. Они необратимо ингибируют протонный насос, ковалентно взаимодействуя с SH-группами его β -субъединицы. При пероральном приеме ИПП всасываются в тонкой кишке и попадают с портальным кровотоком в печень, где часть ИПП метаболизируется главным образом с помощью системы цитохрома P450. Оставшаяся часть, не подвергшаяся метаболизму в печени, достигает париетальных клеток желудка. Время начала и скорость наступления антисекреторного эффекта ИПП определяются несколькими факторами.

Омепразол и его производные являются пролекарствами и превращаются в химически активную форму (высокоактивный циклический сульфенамид) в кислой среде — быстро при pH < 3,0 (секреторные каналы париетальных клеток) и очень медленно при нейтральных значениях pH. Оценить скорость накопления ИПП в каналах париетальных клеток можно путем определения показателя константы ионизации (диссоциации) — pKa. Скорость трансформации ИПП в активную форму имеет обратную зависимость от pKa. В сравнительном аспекте первое ранговое место занимает рабепразол (pKa = 5,0), последнее пантопризол (pKa = 3,8) [22–24] (табл. 3).

Возможно, именно за счет способности рабепразола ингибировать насос даже при щелочных значениях pH, реализуется эффективное купирование клинических симптомов, что убедительно показано при сравнении кислотосупрессив-

Таблица 3

Краткая характеристика различных основных представителей класса ИПП (по И. В. Маеву, 2013)

Препарат	Суточная доза, мг	Биодоступность	$T_{1/2}$, ч	T_{max} , ч	pKa	Наличие парентеральной формы
Омепразол	20–40	40–65%	0,5–1,5	1–3,5	4,0	+
Лансопразол	30–60	80–85%	1,5	1,7	3,9	–
Пантопразол	40–80	77%	1–1,9	2,5–4	3,8	+
Рабепразол	10–20	52%	1–2	2–5	5,0	–
Эзомепразол	20–40	64–89%	1,2–1,5	1,6	4,0	+
Декслансопразол*	30–60	–	1–2	1–2; 4–5**	3,9	–

Примечание. * препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации; ** два пика (T_{max}) обусловлены лекарственной формой препарата — капсулы двойного отсроченного высвобождения (DDR).

ной способности рабепразола у добровольцев [25, 26] и пациентов с кислотозависимыми заболеваниями [27]. Известно, что рабепразол превосходит другие ИПП по прямой антихеликобактерной активности при использовании эрадикационных схем лечения в системе *in vitro* [28]. Метаанализ 35 исследований, включавший 5998 пациентов, показал, что современные ИПП (рабепразол и эзомепразол) позволяют более эффективно достичь эрадикации, чем ИПП 1-го поколения (омепразол, лансопразол и пантопразол) (80,5–82,3% против 76,2–77,6%; относительный риск = 1,21–1,32; NNT = 21–23) [29]. При проведении суточного мониторинга pH максимальная скорость кислотосупрессирующего эффекта при первом введении наблюдается у рабепразола [30].

В биотрансформации подавляющего большинства ИПП (омепразол, эзомепразол, лансопразол и пантопразол) участвуют два изофермента — CYP2C19 и 3A4, при этом главным образом используется CYP2C19, в то время как CYP3A4 активируется, только когда другой изофермент насыщен. В отличие от других ИПП основной путь биотрансформации рабепразола — неферментная реакция его восстановления до соединения с тиоэфиром, и лишь малая часть препарата метаболизируется через изоферменты цитохрома P450 CYP2C19 и 3A4 [32]. Помимо ИПП, CYP2C19 участвует в метаболизме ряда ксенобиотиков (таких как варфарин, прогестерон и индометацин). Характерным и наиболее обсуждаемым последние годы примером является взаимодействие ИПП и клопидогреля, связанное с подавлением метаболизма последнего на уровне CYP2C19. Показано, что наибольшее ингибирование действия клопидогреля оказывает лансопразол, в меньшей степени омепразол и эзомепразол, в то время как эффекты

рабепразола и пантопразола при этом минимальны [31].

Наличие мутаций в гене, кодирующем изоформу CYP2C19, приводит к существованию фенотипов метаболизаторов: быстрые и медленные. В европейской популяции 2–4% людей относятся к слабым метаболизаторам, в азиатской популяции их количество составляет 19–23%. Именно с быстрым метаболизмом некоторых ИПП связывают у части пациентов их неэффективность при проведении стандартных схем эрадикации [15, 33].

Учитывая, что большая часть рабепразола элиминируется неэнзиматически, особенностью рабепразола по сравнению с другими ИПП является более предсказуемое подавление кислотообразующей функции желудка, не зависящее от полиморфизма гена CYP2C19 [27].

Взаимодействия на уровне цитохромов определяют большую часть взаимодействий лекарственных средств. Различия в путях метаболизма и фармакокинетики объясняют меньшую степень зависимости от полиморфизма CYP2C19 рабепразола, чем других ИПП [32]. Исследования *in vitro* показали, что рабепразол в меньшей степени подавляет метаболизм субстратов CYP2C19, чем другие ИПП, и оказывает сходное с омепразолом слабое влияние на метаболизм субстратов CYP3A4 (глюкокортикостероиды, лидокаин, карбамазепин и др.) и CYP2D6 (пропранолол, метопролол, ондансетрон, кодеин и др.) [32, 34].

В исследованиях, проводимых на здоровых добровольцах, было показано, что рабепразол не оказывал существенного действия на большинство ферментных систем цитохрома P450, а лишь снижает всасывание кетоконазола и повышает абсорбцию дигоксина — это необходимо учитывать, когда пациент принимает одновременно данные препараты [35].

Исследования, проведенные в специальных группах пациентов, показали, что изменения в фармакокинетических параметрах рабепразола у пожилых людей и лиц с компенсированным циррозом печени незначительны и не требуют коррекции дозы, исключая, возможно, случаи тяжелой печеночной недостаточности. Наличие терминальной стадии почечной недостаточности существенно не меняет ни один из фармакокинетических параметров рабепразола, таким образом, коррекция дозы также не требуется [36].

Заключение

Проблема НПВП-гастропатий остается актуальной, и сложность ее решения определяется во многом полиморбидностью пациентов. Высокая эффективность, минимальность взаимодействия с другими лекарственными препаратами, возможность применения у пациентов с нарушением почечной и печеночной функции определяют преимущества рабепразола в лечении таких больных. Расширение спектра препаратов рабепразола и выведение на российский рынок такого лекарственного препарата как Онтайм позволяет сделать лечение для наших пациентов доступнее. Онтайм (рабепразол), таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, зарегистрирован для лечения различных форм ГЭРБ, эрадикации *H. pylori* в комбинации с антибактериальными средствами, синдрома Золлингера–Эллисона, а также для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения [37]. Таким образом, препарат в дозе 20 мг 1 раз в день в течение 4–6 недель может быть применен для лечения деструктивно-язвенных поражений, вызванных применением НПВП. ■

Литература

- Fortin M., Caughey G. E., Hudon C. et al. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review [Электронный ресурс] // Health Qual. Life Outcomes. 2004. Vol. 2, № 51. Режим доступа: doi: 10.1186/1477-7525-2-51.
- Вёрткин А. Л., Зайратьянц О. В., Вовк Е. И. Окончательный диагноз // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 576 с.
- Шептулин А. А. Современные возможности лечения и профилактики НПВП- индуцированной гастропатии // РЖГКК. 2006. № 6. С. 15–19.
- Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л. Эрадикационная терапия инфекции Н. Pylorупри приеме нестероидных противовоспалительных средств // РЖГКК. 2012. № 6. С. 15–19.
- Vane J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // Nat New Biol. 1971. Vol. 231, № 25. P. 232–235.
- Chan F. K. L., Abraham N. S., Scheiman J. M. et al. Management of Patients on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Clinical Practice Recommendation From the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103. P. 2908–2918.
- Rostom A., Moayyedi P., Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks // Aliment. Pharmacol. Ther. 2009. Vol. 29. P. 481–496.
- Пиманов С. И., Семенова Е. В., Макаренко Е. В. и др. Гастродуоденальные язвы, вызываемые антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами: профилактика по новым рекомендациям // Consilium Medicum. 2009. № 8. С. 13–20.
- Маев И. В., Лебедева Е. Г. Возможности ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста // Consilium Medicum. 2011. № 1. С. 16–21.
- Griffin M. R., Ray W. A., Schaffner W. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons // Ann. Intern. 1988. Vol. 109. P. 359–363.
- Chan F. K., Sung J. J., Chung S. C. et al. Randomized trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcer // Lancet. 1997. Vol. 350. P. 975–979.
- Hawkey C. J., Tullasay Z., Szczepanski L. et al. Randomized controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAID study // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 1016–1021.
- Malfertheiner P., Megraud F., Morain C. O. et al. and European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). Current Concepts in the Management of helicobacter pylori infection — The Maastricht 2–2000 Consensus Report // Prog. Basic Clin. Pharmacol. 2004. Vol. 11. P. 436–455.
- Malfertheiner P., Maedgraud F., O'Morain C. A. et al. The European Helicobacter Study Group (EHSG). Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report // Gut. 2012. Vol. 61 (5). P. 646–664.
- Захарова Н. В. Комбинированная схема эрадикации Helicobacter pylori // РЖГКК. 2006. № 3. С. 45–52.
- Hawkey C. J., Skelly M. M. Gastrointestinal safety of selective COX-2 inhibitors // Curr. Pharm. Des. 2002. Vol. 8. P. 1077–1089.
- Яковенко А. В., Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. и др. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Оптимальный подход к выбору препарата // Экспер. и клин. гастроэнтерология. 2006. № 2. С. 1–4.
- Brown T. J., Hooper L., Elliott R. A. et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modeling // Health Technol. Assess. 2006. Vol. 10. P. 1–183.
- Cullen D., Bardhan K. D., Eisner M. et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for NSAID users // Gastroenterology. 1996. Vol. 110. P. 86.
- Ekstrom P., Carling L., Wetterhus S. et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal antiinflammatory drug-therapy — a Nordic multicentre study // Scand. J. Gastroenterol. 1996. Vol. 31. P. 753–758.
- Yeomans N. D. New data on healing of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions // Am. J. Med. 1998. Vol. 104 (3A). P. 56–61.
- Katzung B. G., Masters S. B., Trevor A. J. Basic & Clinical Pharmacology. McGraw-Hill Medical, 2009. P. 1232.
- Пасечников В. Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний // РЖГКК. 2004. № 3. С. 32–39.
- Маев И. В., Андреев Д. Н., Дичева Д. Е., Гончаренко А. Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы // Медицинский вестник МБД. 2013. № 3 (64). С. 9–14.
- Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // Aliment Pharmacol Ther. 2003. Vol. 17, № 12. P. 1507–1514.
- Williams M., Sercombe J., Hamilton M. et al. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects // Aliment. Pharmacol. 1998. Vol. 12. P. 1079–1089.
- Абдулганиева Д. И. Эффективность однократного приема рабепразола у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Лечащий Врач. 2011. № 10. С. 91–95.
- Kawakami Y., Akahane T., Yamaguchi M. et al. In vitro activities of rabeprazole, a novel proton pump inhibitor, and its thioether derivative alone and in combination with other antimicrobials against recent clinical isolates of Helicobacter pylori // Antimicrob. Agents Chemother. 2000. Vol. 44, № 2. P. 458–461.
- McNicholl A. G., Linares P. M., Nyssen O. P. et al. Meta-analysis: Esomeprazole or Rabeprazole vs. First-generation Pump Inhibitors in the Treatment of Helicobacter pylori Infection // Aliment. Pharmacol. Ther. 2012. Vol. 36, № 5. P. 414–425.
- Ивашкин В. Т., Немытин Ю. В., Макаров Ю. С. и др. Сравнительная оценка антисекреторной активности лосека МАПС, париета и нексиума у больных язвенной болезнью // Клин. персп. гастр., гепатол. 2002. № 5. С. 19–22.
- Bhatt D. L., Cryer B. L., Contant C. F. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. P. 1909–1917.
- Ishizaki T., Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors-emphasis on rabeprazole // Aliment. Pharmacol. Ther. 1999. Vol. 13. Suppl. 3. P. 27–36.
- Kuwayama H., Asaka M., Sugiyama T. et al. Japan Rabeprazole Study Group. Rabeprazole-based eradication therapy for Helicobacter pylori: a large-scale study in Japan // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 256, № 9. P. 1105–1113.
- Branden M., Ring S. N. Binkley, Wrighton S. A. Interaction of human liver cytochromes P450 in vitro with LY307640, a gastric proton pump inhibitor // Pharmacogenetics. 1996. Vol. 6, № 1. P. 81–91.
- Humphries T., Nardi R. et al. Drug-drug interaction evaluation of rabeprazole sodium: a clean/expected slate? [abstract] // Gut. 1996. Vol. 39. Suppl. 3. P. A47.
- Swan S. K., Hoyumpa A. M., Merritt G. J. Review article: the pharmacokinetics of rabeprazole in health and disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 1999. V. 13. Suppl. 3. P. 11–17.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Онтайм, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг от 02.08.2013 г.

Роль и место антилейкотриеновых препаратов в лечении аллергических заболеваний

Г. А. Новик, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Рассмотрено лечение аллергического воспаления у больных бронхиальной астмой. Приведены показания к назначению антагонистов лейкотриеновых рецепторов, показана эффективность применения антилейкотриеновых препаратов при бронхиальной астме, в том числе у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, цистеиниловые лейкотриены, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, монтелукаст.

Abstract. Treatment of allergic inflammation with bronchial asthma patients has been analyzed. Indications to prescription of leukotriene receptor blocking agents are discussed, effectiveness of application of anti-leukotriene preparations with bronchial asthma including its application for children has been shown.

Keywords: bronchial asthma, cysteine leukotrienes, leukotriene receptor blocking agent, montelukastum.

Сегодня аллергические болезни входят в число самых распространенных хронических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире насчитывается около 1 млрд людей, страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями органов дыхания, из которых 300 млн больных бронхиальной астмой (БА), 400 млн больных аллергическим ринитом. В 2008 г. под эгидой ВОЗ Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями (Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases, GARD) определил приоритетные направления, включающие сердечно-сосудистые заболевания, хронические респираторные заболевания, онкологию и сахарный диабет. Были сформулированы 6 задач, одной из которых является повышение значения и создание интегрированной профилактики и контроля заболеваний. Отдельно было подчеркнuto, что аллергия — один из известных факторов риска формирования хронических респираторных заболеваний [1].

«...Астма является хроническим воспалительным заболеванием, связанным с приходящей и изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей и гиперреактивностью бронхов, проявляющимся повторяющимися эпизодами хрипов, кашля, одышки и чувством стеснения в груди...» [2].

Контактная информация: ga_novik@mail.ru



Создание и широкое использование в первую очередь ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) существенно повлияло на возможности достижения контроля течения заболевания. ИГКС, обладая мощным противовоспалительным действием, воздействуют на основные механизмы формирования БА.

В связи с высокой эффективностью ИГКС вполне правомочен вопрос, нужны ли другие препараты, способные подавить хроническое аллергическое воспаление у больных БА?

Несмотря на широкое использование ИГКС, у части больных не удается достигнуть контроля течения заболевания. В большинстве стран Европы больше половины пациентов с БА имеют неконтролируемое течение заболевания (рис. 1).

Причинами неконтролируемого течения БА являются отсутствие приверженности пациентов к проводимой базисной терапии, нежелание выполнять все предписания врача, отсутствие элиминации из окружения больного всех причинных аллергенов,

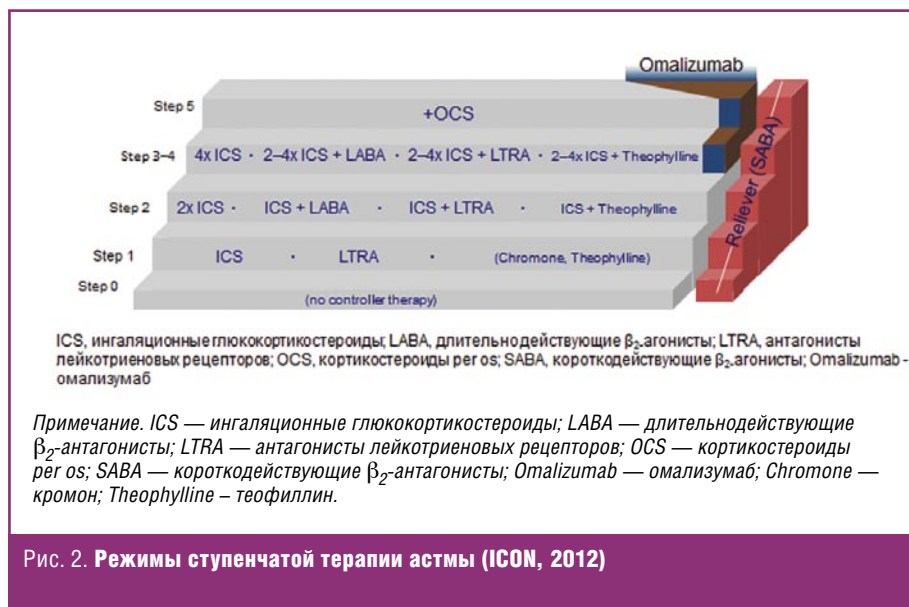


Рис. 2. Режимы ступенчатой терапии астмы (ICON, 2012)

поздняя диагностика и неадекватная терапия на ранних этапах заболевания, наличие различных фенотипов и эндотипов астмы, избирательная чувствительность к различным средствам базисной терапии астмы.

Согласно основным международным документам, регламентирующим тактику лечения детей с БА, к средствам базисной терапии, влияющим на хроническое воспаление дыхательных путей, относятся: глюкокортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, пролонгированные β_2 -агонисты в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами, кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия), пролонгированные теофиллины и антитела к IgE. Пролонгированные β_2 -агонисты могут лишь усиливать противовоспалительный эффект ИГКС и никогда не используются в качестве монотерапии астмы, кромоны по данным ряда исследований оказывают эффект, близкий к плацебо, а пролонгированные теофиллины редко используются у детей в связи с выраженными побочными действиями (Международный консенсус по астме у детей (ICON, International Consensus on Pediatric Asthma), 2012).

В области лечения БА в последнем десятилетии успешно прошли испытания две группы препаратов: это антилейкотриеновые препараты (АЛТП) и анти-IgE-препараты.

К АЛТП относятся:

1) ингибиторы 5-липоксигеназы (5-LO, биосинтез лейкотриенов): зилейтон

(Зифло)*, используется главным образом в США;

2) цистеиниловые лейкотриеновые (CysLT1) антагонисты: монтелукаст (Сингуляр), зафирлукаст (Аколат) и пранлукаст (Онон)**.

Проводятся клинические исследования (еще нет в клинической практике) так называемых ингибиторов FLAP, которые препятствуют 5-LO-активации белков.

АЛТП классифицируются как препараты, контролирующие течение БА, и характеризуются высокой эффективностью контроля течения БА у детей [1, 36].

Показания к назначению антагонистов лейкотриеновых рецепторов:

- профилактика и длительное лечение БА, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания у взрослых и детей с 2 лет;
- лечение аспириновосприимчивых пациентов с БА;
- предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой;
- возможность использования препаратов из группы ингибиторов лейкотриеновых рецепторов в комбинации с любым базисным препаратом, а также возможность использования их как монотерапии при легкой персистирующей форме БА у детей;
- купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2-летнего возраста) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2-летнего возраста).

Согласно международным согласительным документам антагонисты лейкотриеновых рецепторов используются

начиная с 1-й ступени терапии в качестве монотерапии или со 2-й ступени терапии в комбинации с ИГКС (рис. 2).

Лейкотриены являются одними из основных медиаторов формирования хронического воспаления дыхательных путей у больных БА. Бронхоспазм, который вызывают лейкотриены, в 1000 раз более мощный, чем гистамин. Лейкотриены вызывают повышение проницаемости сосудов, увеличение продукции и секреции слизистыми железами дыхательных путей, увеличение клеточной инфильтрации слизистой оболочки дыхательных путей, ремоделирование бронхов. Ремоделирование бронхов характеризуется массовой гибелью эпителиальных клеток, большим количеством слизистых пробок в бронхах, утолщением базальной мембраны, гипертрофией и гиперплазией бокаловидных клеток и серозных желез, гипертрофией гладких мышц стенки бронхов (более чем на 200%), активным ангионеогенезом [4, 5].

Лейкотриены образуются при взаимодействии фермента 5-липоксигеназы (5-ЛО) и 5-липоксигеназа-активирующего белка (ПЛАБ) (рис. 3). В результате этого взаимодействия арахидоновая кислота (высвобождающаяся в ответ на различные стимулы) превращается в 5-гидропероксисейкозатраеновую кислоту (5-ГПЭТЕ), затем в лейкотриен A_4 ($LT A_4$), отличающийся крайней нестабильностью. В дальнейшем под действием $LT A_4$ гидролазы нейтрофилов, моноцитов периферической крови и альвеолярных макрофагов он превращается в лейкотриен B_4 ($LT B_4$) или происходит его конъюгация с образованием лейкотриена C_4 ($LT C_4$). Дальнейшее превращение $LT C_4$ в лейкотриен D_4 ($LT D_4$), а затем $LT D_4$ в лейкотриен E_4 ($LT E_4$) катализируется широко распространенными в тканях и циркулирующими в крови ферментами — соответственно гамма-глутамилтранспептидазой и дипептидазой. $LT C_4$, $LT D_4$ и $LT E_4$ называют цистеиниловыми лейкотриенами (старое название этой группы лейкотриенов — медленно реагирующая субстанция анафилаксии), так как в их состав входит цистеин. Цистеиниловые лейкотриены, являясь ключевыми медиаторами в патогенезе БА, повышают продукцию слизи, вызывают развитие отека, эозинофилию и бронхоспазм. $LT B_4$ играет менее важную роль в патогенезе БА. К основным биологическим эффектам $LT B_4$ относятся

* Зилейтон в РФ не зарегистрирован.

** Пранлукаст в РФ не зарегистрирован.

влияние на хемотаксис и иммуномодуляция. Лейкотриены синтезируются в активированных эозинофилах, нейтрофилах, тучных клетках, моноцитах и макрофагах. В активированных эозинофилах и тучных клетках преимущественно образуется LTC_4 , в то время как моноциты и макрофаги синтезируют как LTB_4 , так и LTC_4 . Цистеиниловые лейкотриены LTC_4 , LTD_4 и LTE_4 вырабатываются у чувствительных лиц в ответ на различные стимулы, в том числе аллергены, физическую нагрузку и Аспирин. LTA_4 образуется и высвобождается многими клетками, и в дальнейшем он превращается при участии других клеток в LTB_4 и/или цистеиниловые лейкотриены. Как для ранней, так и для поздней фазы аллергического ответа характерно индуцированное аллергеном высвобождение цистеиниловых лейкотриенов из клеток воспаления, в том числе тучных клеток, эозинофилов, базофилов, макрофагов и моноцитов [6].

Цистеиновые лейкотриены (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) участвуют в развитии бронхиальной обструкции, гиперреактивности и образовании воспалительного экссудата в дыхательных путях при БА благодаря четырем основным механизмам:

- привлечение эозинофилов в дыхательные пути — важный этап патогенеза БА, сопровождающийся повреждением эпителия и повышением бронхиальной реактивности;
- повышение проницаемости микрососудов, приводящее к экссудации плазмы в бронхиальную стенку и просвет и формированию отека;
- увеличение секреции слизи, которая вместе с белками плазмы и распадающимися клетками образует слизистые пробки;
- выраженный бронхоспазм, обусловленный констрикторным действием лейкотриенов на гладкомышечные клетки дыхательных путей. Кроме того, цистеининовые лейкотриены могут способствовать гипертрофии и ремоделированию гладкой мускулатуры бронхов [6, 15].

Эффекты цистеиновых лейкотриенов опосредуются рецепторами. У человека найдены, по меньшей мере, два вида таких рецепторов (подтипы 1 и 2). Рецептор к цистеиновым лейкотриенам 1-го подтипа (CysLT₁) — это основной рецептор, опосредующий эффекты цистеиновых лейкотриенов при БА. Рецепторы CysLT₁ были обнаружены в перибронхи-



Рис. 3. Синтез лейкотриенов в каскаде арахидоновой кислоты [6]

альных гладкомышечных клетках и ключевых клетках воспаления: эозинофилах, моноцитах и макрофагах, В-клетках, а также клетках-предшественниках CD34⁺ (плюрипотентные гемопоэтические стволовые клетки).

У пациентов с atopической БА обнаружены повышенные уровни CD34⁺ клеток в слизистой бронхов. Экспрессия на этих клетках рецептора CysLT₁ позволяет предположить, что при определенных условиях лейкотриены могут воздействовать на пути дифференцировки CD34⁺ клеток в различные виды клеток воспаления. Цистеиниловые лейкотриены могут подготавливать клетки-предшественники CD34⁺ к созреванию с образованием эозинофилов, моноцитов, макрофагов и определенных лимфоцитарных клеток периферической крови. При обострении БА

лейкотриены, образованные в легких при участии эозинофилов и макрофагов, могут активировать рецепторы CysLT₁ гладкой мускулатуры бронхов, вызывая бронхоспазм. Кроме того, цистеиниловые лейкотриены могут усиливать непосредственное повреждение легочной ткани и расширять популяции клеток воспаления в легких вследствие аутокринного и паракринного воздействия на рецепторы CysLT₁, расположенные на интерстициальных предшественниках гранулоцитов, эозинофилов и/или макрофагов. Такой механизм положительной обратной связи может объяснять наблюдаемые в клинических условиях прогрессирующие бронхоспазм и воспаление, характерные для БА [7, 14].

Согласно современным представлениям БА рассматривают как гетерогенное заболевание, имеющее множество

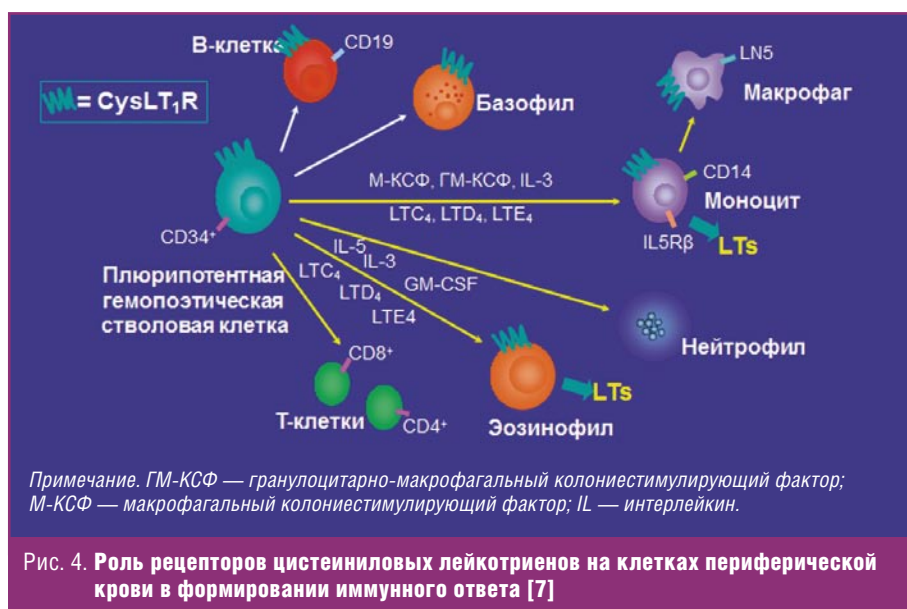


Рис. 4. Роль рецепторов цистеининовых лейкотриенов на клетках периферической крови в формировании иммунного ответа [7]

фенотипов. Выделяют эозинофильный, нейтрофильный и пауцигранулоцитарный (обедненный по клеточным элементам) фенотипы.

При эозинофильном фенотипе БА ключевой клеткой воспаления является эозинофил, активация которой происходит под влиянием интерлейкина 5 (ИЛ-5), образующегося после взаимодействия аллергена и Т-хелперов 2 (Th2) клеток. Активированный эозинофил высвобождает эозинофильный катионный белок (ЕСР), основной белок эозинофилов (МВР) и матриксную металлопротеиназу-9 (ММР9) с формированием аллергического воспаления дыхательных путей у больных БА. При нейтрофильном воспалении ключевыми клетками являются макрофаги и эпителиальные клетки. Высвобождающийся из этих клеток интерлейкин 8 (ИЛ-8) приводит к привлечению к месту воспаления нейтрофилов с высвобождением нейтрофильных факторов, приводящих и поддерживающих воспаление бронхов у больных БА. Использование ИГКС приводит у больных БА к подавлению в первую очередь эозинофильного воспаления. Нейтрофильное воспаление у больных БА значительно хуже реагирует на использование данной группы базисных препаратов. В ряде исследований было показано, что монтелукаст в терапевтической дозе подавляет воспаление в дыхательных путях у больных БА, вызванное не только эозинофилами и моноцитами, но и кортикостероид-нечувствительными нейтрофилами [8].

Для воздействия на разные звенья каскада арахидоновой кислоты были разработаны различные классы лекарственных препаратов. К ингибиторам синтеза лейкотриенов относятся ингибиторы 5-ЛО, которые напрямую блокируют каталитическую активность 5-ЛО, а также ингибиторы ПЛАБ, которые вытесняют арахидонат из места связывания с молекулой ПЛАБ и препятствуют поступлению арахидоната — субстрата для синтеза лейкотриенов — к 5-ЛО. Антагонисты рецепторов цистеиниловых лейкотриенов селективно угнетают активность цистеиниловых лейкотриенов на рецепторе LTD₄ [9–11]. К этому классу относятся монтелукаст, пранлукаст и зафирлукаст [12].

Хотя считается, что кортикостероиды угнетают образование фосфолипазы A₂, тем самым предотвращая формирование всех продуктов арахидоно-

вого каскада, исследования показали, что они не оказывают влияния на стимулированное аллергеном высвобождение цистеиниловых лейкотриенов в жидкость бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с БА [14].

Z. Csoma с соавт. (2002) исследовали воспаление в дыхательных путях у детей с БА с помощью измерения уровней цистеиниловых лейкотриенов в конденсате выдыхаемого воздуха. В исследование включали детей в возрасте 7–14 лет, в том числе детей без БА и атопии (контрольная группа), детей с легкой интермиттирующей БА, детей с легкой, среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА, получавших ИГКС. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха показало, что у детей с персистирующей БА уровни цистеиниловых лейкотриенов были статистически значимо выше, чем у здоровых детей. У детей с легкой интермиттирующей БА уровни цистеиниловых лейкотриенов статистически значимо не отличались от уровней у здоровых детей. На фоне терапии ИГКС уровни цистеиниловых лейкотриенов в конденсате выдыхаемого воздуха были повышены у детей с легкой, среднетяжелой и тяжелой БА. Таким образом, дозы ИГКС, обеспечивающие контроль клинических проявлений БА у детей, могут не полностью угнетать воспалительный процесс. Длительное лечение астмы ИГКС, не обеспечивая явного угнетения синтеза лейкотриенов, может приводить к дальнейшему высвобождению медиаторов воспаления, участвующих в привлечении клеток воспаления и, тем самым, поддержании хронического воспаления в дыхательных путях [16].

В другом открытом перекрестном исследовании с двумя периодами участия 23 ребенка в возрасте 6–11 лет, страдавших среднетяжелой БА, имевших значение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) 60–85% от должного. При этом прирост ОФВ₁ после ингаляции β-агониста у включенных в это исследование больных составил ≥ 12%. После двухнедельного вводного периода детям назначали терапию монтелукастом (таблетка 5 мг один раз в сутки) или кромолином (2 ингаляции по 1 мг 4 раза в сутки) в течение 4 недель с последующим периодом «отмывки» между разными видами терапии продолжительностью 2 недели. По потребности

применялись β₂-агонисты. До и после лечения каждого вида измеряли концентрации LTC₄ в смывах со слизистой полости носа. Терапия монтелукастом в течение 4 недель приводила к статистически значимому снижению концентраций LTC₄ (p < 0,005), а применение кромолина сопровождалось статистически не значимым увеличением концентраций. На следующем этапе исследования дети, получавшие ранее монтелукаст, стали ингалировать кромоны, а дети, получавшие кромоны, стали получать монтелукаст. У детей, которые сначала получали монтелукаст, уровни LTC₄ не вернулись к исходным в течение периода «отмывки» и оставались низкими на протяжении периода лечения кромолином. У детей, которые сначала получали кромолин, уровни LTC₄ вернулись к исходным в период «отмывки», затем произошло их дальнейшее уменьшение на фоне терапии монтелукастом. Во время лечения монтелукастом 75% детей использовали β₂-агонист < 2 ингаляций в сутки. На фоне лечения кромолином такая потребность в β₂-агонистах отмечалась только у 27% детей (p < 0,04). Ни у одного ребенка не развилось обострения БА во время приема монтелукаста, а на фоне терапии кромолином у двух детей отмечены обострения, приведшие к исключению их из исследования. В данном исследовании было показано, что монтелукаст угнетал высвобождение лейкотриенов в дыхательных путях детей с персистирующей БА, а прием кромонов не приводил к снижению образования лейкотриенов и контролю течения заболевания [17].

C. Lex с соавт. (2006) измеряли уровни цистеиниловых лейкотриенов в конденсате выдыхаемого воздуха у детей 4–15 лет, страдавших среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА. Помимо оценки функции внешнего дыхания у больных определяли концентрацию цистеиниловых лейкотриенов в выдыхаемом воздухе, проводилась бронхоскопия и биопсия слизистой бронхов. Все обследуемые (24 ребенка) получали ИГКС в дозе > 400 мкг. Часть детей получала дополнительную терапию системными кортикостероидами перед бронхоскопией. Монтелукаст получали 10 из 24 больных, включенных в данное исследование. Результаты исследования конденсата выдыхаемого воздуха показали, что концентрации цистеиниловых лейкотриенов у детей,

получавших монтелукаст, были значительно ниже, чем у тех детей, которые получали только ИГКС ($p = 0,004$). Кроме того, в группе терапии ИГКС отмечена статистически значимая корреляция концентраций цистеиновых лейкотриенов со степенью утолщения ретикулярной базальной мембраны, отражающая степень ремоделирования бронхов ($p = 0,003$) [18].

Хорошо известен факт нарастания частоты обращений для оказания экстренной помощи детям с БА в осенне-зимний период в связи с увеличением частоты острых респираторных инфекций в этот сезон. Изучение эффективности монтелукаста для профилактики обострений БА, индуцированной вирусной инфекцией (исследование PREVIA), было проведено, чтобы оценить влияние терапии монтелукастом в течение 12 месяцев по сравнению с плацебо на симптомы БА, связанные с простудными заболеваниями, у детей в возрасте 2–5 лет, страдающих БА.

PREVIA — это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах продолжительностью 12 месяцев. После двухнедельного вводного периода (пациенты принимали плацебо, не зная, какой препарат принимают) соответствующие критериям включения пациенты были рандомизированы двойным слепым методом в группы терапии монтелукастом или плацебо на протяжении 12 месяцев. Монтелукаст назначали в виде жевательной таблетки 4 мг один раз в сутки перед сном. Критерием включения в исследование был возраст (от 2 до 5 лет), в анамнезе наличие не менее трех обструкций на фоне ОРИ, требовавших применения β -агониста, длительностью ≥ 3 дней, развившихся за последние 12 месяцев, и если хотя бы один из этих эпизодов развивался в течение 6 месяцев перед включением. Кроме того, пациенты должны были страдать легкой БА. По сравнению с плацебо монтелукаст статистически значимо снижал частоту обострений (32%, $p \leq 0,001$). Рассчитанная частота обострений составила 1,60 эпизода в год в группе монтелукаста по сравнению с 2,34 эпизода в год в группе плацебо. В результате исследования был сделан вывод, что у детей с БА в возрасте 2–5 лет монтелукаст в дозе 4 мг является эффективным, удобным и хорошо переносимым сред-

ством достижения контроля над БА, обеспечивая уменьшение выраженности дневных и ночных симптомов БА и уменьшение частоты обострений [19].

Продукты метаболизма арахидоновой кислоты имеют существенное значение в развитии астмы, индуцированной физической нагрузкой. Использование антилейкотриеновых препаратов предупреждает развитие бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой [20]. В исследовании, проведенном J. P. Kemp и соавт. (1998), монтелукаст предупреждал бронхоконстрикцию, вызванную физической нагрузкой, у детей 6–14 лет. Целью этого двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого перекрестного исследования с двумя периодами, включавшего 27 детей с астмой 6–14 лет, являлась оценка влияния монтелукаста по сравнению с плацебо на бронхоконстрикцию, обусловленную физической нагрузкой. Дети, включенные в исследование, имели снижение $\text{ОФВ}_1 \geq 20\%$ после стандартизированной нагрузки на тредмиле до начала терапии. Во время каждого периода исследования дети получали монтелукаст 5 мг или плацебо 1 раз в сутки вечером в течение 2 дней. Провокационный тест со стандартизированной нагрузкой проводили вечером примерно через 20–24 ч после приема второй дозы исследуемого препарата. Длительность периода вымывания между периодами исследования составляла ≤ 4 дней. По сравнению с плацебо монтелукаст обуславливал статистически значимое уменьшение выраженности падения ОФВ_1 (–18%) по сравнению с –26% ($p = 0,009$). Кроме того, время восстановления ОФВ_1 к значению до нагрузки на фоне терапии монтелукастом было меньше, чем на фоне плацебо (соответственно 18 минут и 28 минут) [21].

Аллергический ринит — частое сопутствующее заболевание у больных БА. Изолированный аллергический ринит увеличивает риск развития астмы. Клинические исследования монтелукаста показали его эффективность при монотерапии сезонного аллергического ринита, сопоставимую с эффективностью антигистаминных препаратов нового поколения. В случае комбинации препаратов этих групп эффективность терапии сопоставима с эффективностью лечения интраназальными стероидами. В случае легкого течения аллергического ринита

монтелукаст может быть препаратом выбора. Отмечается улучшение качества жизни и у больных с симптомами риноконъюнктивита [31, 32]. Также обосновано применение данной группы препаратов при бронхиальной астме, сопровождающейся аллергическим ринитом.

Аспириновая астма диагностируется у детей очень редко. Это связано с тем, что классическая триада симптомов (астма, полипозные образования в придаточных пазухах носа и непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов) появляется в более старшем возрасте и редко симптомы появляются одновременно. Однако у детей с неатопической астмой следует всегда исключать аспириновую астму, даже если нет всей классической симптоматики, характеризующей данную форму у взрослых. Кроме того, не следует забывать, что возможно сочетание как аллергической, так и аспириновой астмы у одного больного. У больных с аспириновой астмой отмечается повышенный синтез цистеиновых лейкотриенов. В качестве базисной терапии следует использовать ИГКС в сочетании с АЛТП. Назначение АЛТП уменьшает рост назальных полипов. К лучшему ответу на АЛТП предрасположены больные с БА, имеющие «мутации» в промоторной зоне гена, кодирующего LTC₄ синтазу [22].

Другой редко диагностируемой формой астмы является «кашлевая» астма (CVA). Длительно кашляющие дети представляют собой достаточно большую группу больных, имеющих различные заболевания. Диагностировать данную форму астмы следует согласно имеющимся критериям, опубликованным в международных согласительных документах Всемирной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA). Подбор терапии таким детям не всегда прост, и к диагнозу аллергического поражения бронхов врач подходит, как правило, исключив другие заболевания.

По данным T. Kita с соавт. (2010), обследовавшего 75 больных с «кашлевым» вариантом астмы, монтелукаст может эффективно использоваться для лечения в качестве монотерапии [23]. У больных CVA 2-недельное лечение монтелукастом, кленбутеролом и монтелукастом плюс кленбутерол оказалось эффективным. В группе больных, получающих монтелукаст

в комбинации с кленбутеролом, значение пиковой скорости выдоха (ПСВ) в утренние и в вечерние часы значительно увеличились после 2 недель лечения по сравнению со значениями ПСВ до лечения. У пациентов с аллергическим трахеобронхитом 2-недельное лечение монтелукастом, кленбутеролом и комбинацией «монтелукаст плюс кленбутерол» оказалось неэффективным и достоверных различий получено не было.

У больных с легкой персистирующей астмой или на 1-й ступени в качестве базисного препарата можно использовать либо низкие дозы ИГКС, либо АЛТП [2]. Исследование MOSAIC ставило перед собой цель сравнить уровень контроля астмы, достигнутый на фоне терапии пероральным монтелукастом и низкими дозами ингаляционного флутиказона по проценту дней без применения препаратов по экстренным показаниям через 1 год лечения у детей в возрасте 6–14 лет при легкой персистирующей БА. Исследование MOSAIC являлось рандомизированным одногодичным двойным слепым исследованием в двух параллельных группах. После 4 недель простого слепого вводного периода, в течение которого пациенты получали плацебо, пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в группы терапии: либо монтелукаст 5 мг в виде жевательной таблетки один раз в сутки перед сном или флутиказон 2 ингаляции 50 мкг 2 раза в сутки. Длительность лечения составляла 1 год. Все пациенты могли использовать β_2 -агонисты короткого действия по требованию или пероральные стероиды. Интервалы между визитами в клинику составляли 4 месяца. Оценка контроля астмы проводилась с помощью раздела «контроль» Педиатрического опросника для оценки терапии астмы — PATAQ (Control domain of the Paediatric Asthma Therapy Assessment Questionnaire). Доля пациентов без приступов астмы составила 67,8% в группе монтелукаста и 74,4% в группе флутиказона. Отношение рисков составило 1,38 в пользу флутиказона (95% ДИ: 1,04, 1,84). В двух группах отмечены сходные изменения ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем: ОФВ₁ увеличился после лечения как в группе монтелукаста, так и в группе флутиказона. В среднем использование β_2 -агониста снизилось с 7,0 (исходно) до 2,6 ингаляции в неделю после терапии монтелукастом и с 7,2 до 2,3 ингаляции в группе

флутиказона (статистически достоверной разницы нет). Средняя доля дней использования β_2 -агониста уменьшилась с 38,0% (исходно) до 15,4% (после лечения) в группе монтелукаста и с 38,5% до 12,8% в группе флутиказона. После терапии монтелукастом количество эозинофилов периферической крови снизилось как в группе монтелукаста, так и в группе флутиказона (без статистически достоверной разницы).

Результаты исследования MOSAIC показали, что у детей в возрасте 6–14 лет с легкой персистирующей астмой монтелукаст был сопоставим с флутиказоном по увеличению доли дней без терапии астмы по экстренным показаниям. Оба препарата в целом хорошо переносились [24].

Для оценки приверженности к терапии в современной медицинской литературе используются ряд терминов: «compliance», «adherence», «concordance».

Комплаенс («compliance» — «приверженность») описывает степень, в которой пациент следует назначениям при приеме лекарств. Есть еще термин «соблюдение» («adherence»), который обладает меньшим количеством негативных смысловых связей («отцовская» модель отношений вместо партнерской). Альтернативный термин «concordance» («соответствие», «идентичность»), предложенный с целью отразить суть лечения как достижение общей цели врача и пациента, не получил широкого распространения. По мнению большинства исследователей, недостаточная приверженность к терапии БА ухудшает контроль над болезнью [25], увеличивает риск госпитализации [26], а также смертность, связанную с астмой [27], приводит к необоснованному увеличению дозировки лекарства или назначению дополнительного лечения, усложняя режим приема лекарств и увеличивая стоимость лечения [28]. Несоблюдение больными предписанного режима обходится американской системе здравоохранения в \$300 млрд/год [29].

Достаточно интересные результаты были получены при сравнении использования таблетированного препарата (монтелукаст) и ИГКС (беклометазон) в виде дозированного ингалятора. Цель исследования была оценить предпочтение/приверженность терапии при сравнении монтелукаста и ИГКС. Было обследовано 124 ребенка с аст-

мой в возрасте 6–14 лет. Фаза наблюдения составила 6 месяцев [30]. Дети, участвовавшие в исследовании, чаще выполняли назначения по применению монтелукаста, чем беклометазона. Средняя доля дней, в течение которых пациенты полностью выполняли назначения, составила 98% в группе монтелукаста и 83% в группе беклометазона. Различия между группами достигали 15% и были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Выводы

1. Антилейкотриеновые препараты облегчают симптомы БА и являются препаратами для базисной терапии этого заболевания.
2. Монтелукаст рекомендован пациентам, страдающим астмой с сопутствующим аллергическим ринитом.
3. С позиции доказательной медицины антагонисты лейкотриеновых рецепторов включаются в качестве монотерапии детей с легкой персистирующей БА.
4. Монтелукаст приводит к значительному улучшению контроля БА у детей (в том числе и у детей 2–5 лет).
5. Монтелукаст снижает частоту обострений БА, обусловленных вирусной инфекцией, у детей в возрасте 2–5 лет с интермиттирующей БА.
6. Монтелукаст предупреждает бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой или холодным воздухом.
7. Обладает противовоспалительным эффектом, комплементарным действием глюкокортикостероидов. ■

Литература

1. 2008–2012 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. WHO. 2008.
2. International consensus on (ICON) pediatric asthma. John Wiley & Sons A/S. 2012.
3. Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years // Eur Respir Rev. 2012; 21: 66–74.
4. Ghosh G., Manglik A. K., Roy S. Efficacy and Safety of Montelukast as Monotherapy in Children with Mild Persistent Asthma // Indian Pediatrics. 2006; v. 43: 780–785.
5. Pelkonen A. S., Malmstrom K., Sarna S., Kajosaari M., Klemola T., Malmberg L. P., Makkela M. J. The effect of montelukast on respiratory symptoms and lung function in wheezy infants // Eur Respir J. 2013; 41: 664–670.
6. Holgate S. T., Bradding P., Sampson A. P. Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: new directions in asthma therapy // J Allergy Clin Immunol. 1996; 98: 1–13.

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}

НОВОЕ: СИНГУЛЯР^{®†}

для пациентов с астмой и аллергическим ринитом^{1,2}

на правах рекламы

Для лечения пациентов с астмой и аллергическим ринитом, которым показан СИНГУЛЯР^{®†}

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ СИНГУЛЯР[®] (монтелукаст натрия, MSD)

Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР^{®*} / SINGULAIR^{®*}

Торговое название: СИНГУЛЯР[®].

Международное непатентованное название: монтелукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: монтелукаст - 10 мг, 5 мг, 4 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновые рецепторы блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

Показания к применению. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей начиная с 2 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириновой чувствительности пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет.

Применение при беременности и лактации. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы. Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток - по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯРа один раз в сутки вечером. Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитом. Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическими ринитами. Дозировка для детей 2-5 лет составляет одну жевательную таблетку 4 мг в сутки.

Общие рекомендации. Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды ее обострения. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

Назначение СИНГУЛЯРа одновременно с другими видами лечения астмы.

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

Побочное действие. В целом, СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯРа, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко - судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки.

Передозировка. Данных о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯРа пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯРа у детей профилю его безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данных, свидетельствующих о том, что прием СИНГУЛЯРа влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

* Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 831 пациента в возрасте 15-85 лет с астмой, имеющего в анамнезе сезонный аллергический ринит. СИНГУЛЯР[®] 1* назначали по одной таблетке 10 мг на ночь (n = 415). Плацебо получали 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.

Литература:

1. ARIA at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference, www.whiar.org.
2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006;61:1086-1096.
3. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of mонтелукаст on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549-1558.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной инструкцией для Врачей.



ООО «МСД Фармасьютикалс»: Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7, Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com
Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США. Все права защищены
+СИНГУЛЯР[®] - зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, RESP-1044455-0017; 09.2012

7. Figueroa D. J., Breyer R. M., Defoe S. K. Expression of the cysteinyl leukotriene 1 receptor in normal human lung and peripheral blood leukocytes // *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163 (1): 226–233.
8. Tintinger G. R., Feldman C., Theron A. J., Anderson R. Montelukast: More than a Cysteinyl Leukotriene Receptor Antagonist? // *The Scientific World Journal*. 2010, v. 10, 2403–2413.
9. Holgate S. T., Peters-Golden M. Introduction: the antiinflammatory role of cysteinyl leukotriene receptor antagonists in asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111 (suppl 1): S1–4.
10. Krawiec M. E., Wenzel S. E. Leukotriene inhibitors and nonsteroidaltherapies in the treatment of asthma // *Expert Opin Pharmacother*. 2001; 2 (1): 47–65.
11. Drazen J. M. Anti-leukotrienes as novel anti-inflammatory treatments in asthma // *Adv Exp Med Biol*. 2002; 507: 217–221.
12. Parameswaran K., Liang H., Fanat A., Watson R., Snider D. P., O'Byrne P. M. Role for cysteinyl leukotrienes in allergeninduced change in circulating dendritic cell number in asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114 (1): 73–79.
13. Jeffery P. K. The roles of leukotrienes and the effects of leukotriene receptor antagonists in the inflammatory response and remodelling of allergic asthma // *Clin Exp Allergy Rev*. 2001; 1 (2): 148–153.
14. Wenzel S. E. The role of leukotrienes in asthma // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003; 69 (2–3): 145–155.
15. Shibata A., Katsunuma N., Tomikawa M., Tan A., Yuki K., Akashi K., Eto Y. Increased Leukotriene E4 in the Exhaled Breath Condensate of Children With Mild Asthma // *Chest*. 2006; 130: 1718–1722.
16. Increased Leukotriene E4 in the Exhaled Breath Condensate of Children With Mild Asthma. *CHEST* 2006; 130: 1718–1722.
17. Csoma Z., Kharitonov S. A., Barnes P. J. et al. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 1345–1349.
18. Volovitz B., Tabachnik E., Nussinovitch M., Shtaf B., Blau H., Gil-Ad I., Weizman A., Varsano I. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotrienes in the respiratory tract of children with persistent asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 1999, 104: 1162–1167.
19. Lex C., Zacharasiewicz A., Payne D., Wilson N. M., Nicholson A., Kharitonov S. A., Barnes P. J., Bush A. Exhaled breath condensate cysteinyl leukotrienes and airway remodeling in childhood asthma: a pilot study // *Respiratory Research*. 2006, 7: 63–69.
20. Bisgaard H., Zielen S., Garcia M., Johnston S. L., Gilles L., Menten J., Tozzi C. A., Polos P. Montelukast Reduces Asthma Exacerbations in 2-to 5-Year-Old Children with Intermittent Asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2005, v. 171, p. 315–322.
21. Small I., Moreira A., Couto M. Practical approach to managing exercise-induced asthma in children and adults // *Prim Care Respir J*. 2013; 22 (1): 126–129.
22. Kemp J. P., Dockhorn R. J., Shapiro G. G. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6-to 14-year-old children with asthma // *J. Pediatr*. 1998; 133: 424–428.
23. Mastalerz L., Niżankowska E., Sanak M. et al. Clinical and genetic features underlying the response of patients with bronchial asthma to treatment with a leukotriene receptor antagonist // *Eur J Clin Inves*. 2002; 32: 949–955.
24. Kita T., Fujimura M., Ogawa H., Nakatsumi Y., Nomura S. Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist montelukast in patients with cough variant asthma and atopic cough // *Allergology International*. 2010; 59 (2): 185–192.
25. Garcia M. L., Wahn U., Gilles L., Swern A., Tozzi C. A., Polos P. Montelukast, Compared With Fluticasone, for Control of Asthma Among 6-to 14-Year-Old Patients With Mild Asthma: The MOSAIC Study // *Pediatrics*. 2005, v. 116, № 2, 360–369.
26. Bender B., Zhang L. Negative affect, medication adherence, and asthma control in children // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008, v. 122, № 3, p. 490–495.
27. Bender B., Milgrom H., Rand C., Ackerson L. Psychological factors associated with medication nonadherence in asthmatic children // *Journal of Asthma*. 1998, v. 35, № 4, p. 347–353.
28. Robertson C. F., Rubinfeld A. R., Bowes G. Pediatric asthma deaths in Victoria: the mild are at risk // *Pediatric pulmonology*. 1992, v. 13, № 2, p. 95–100.
29. Cramer J. A. Feedback on medication dosing enhances patient compliance // *Chest*. 1993, v. 104, № 2, p. 333–334.
30. Bender B. G., Rand C. Medication non-adherence and asthma treatment cost // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2004, v. 4, № 3, p. 191–195.
31. Lagos J. A., Marshall G. D. Montelukast in the management of allergic rhinitis // *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007;3 (2), p. 327–332.
32. Chowdhury M. A. N., Uddin M. S., Das S., Hoque M. Montelukast in Allergic Rhinitis: A Review // *Medicine today* 2012 Volume 24 Number 02, p. 75–78.
33. Brozek J. L., Bousquet J., Baena-Cagnani C. E., Bonini S., Canonica G. W., Casale T. B., van Wijk R. G., Ohta K., Zuberbier T., Scheunemann H. J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision // *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 466–476.
34. Pedinoff A. P. G., Vandormael K., Ty mofyeyev Y., Smugar S. S., Reiss T. F., Korenblat P. E. A phase I randomized, placebo-controlled, dose-exploration study of single-dose inhaled montelukast in patients with chronic asthma // *J Asthma*. 2010, 47 (10): 1078–1084. Epub 2010 Nov 3.
35. Majak P. Montelukast treatment may alter the early efficacy of immunotherapy in children with asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 1220–1227.
36. Sicherer S. H. Clinical aspects of gastrointestinal allergy in childhood // *Pediatrics*. 2003; 111: 1609–1616.
37. Capsomidis A., Tighe M. Is oral montelukast beneficial in treating acute asthma exacerbations in children? // *Arch Dis Child*. 2010, 95: 948–950.

Уважаемый читатель!



Журнал «Лечащий Врач» приглашает вас к своему стенду*
на Конгрессе «Человек и лекарство»
ТОЛЬКО ВО ВРЕМЯ КОНГРЕССА оформите подписку на журнал
«Лечащий Врач» и получите **ПОДАРОК** от партнера акции
интернет-магазина медицинской литературы **МЕДКНИГАСЕРВИС**
www.medknigaservis.ru

*Стенд расположен на антресоли 1 учебного корпуса
РАНХиГС (Российская Академия Народного Хозяйства
и Государственной Службы при Президенте РФ)



Реклама 16+

Современные подходы к диагностике наследственных нарушений соединительной ткани

А. В. Клеменов¹, доктор медицинских наук
А. С. Суслов

ГБУЗ НО ГKB № 30, Нижний Новгород

Резюме. В статье изложены современные представления о терминологии и номенклатуре наследственных нарушений (дисплазий) соединительной ткани, приведены диагностические критерии отдельных клинических вариантов этой патологии.

Ключевые слова: наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани, наследственные коллагенопатии, терминология, номенклатура, диагностика.

Abstract. The article is devoted to modern concepts of terminology and nomenclature of hereditary disorders of connective tissues. The authors adduce diagnostic criteria of particular clinical variants of this pathology.

Keywords: hereditary disorders of connective tissues, hereditary collagenopathies, terminology, nomenclature, diagnostic.

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) или, как их еще называют в России, дисплазии соединительной ткани — одна из наиболее дискуссионных проблем клинической медицины. До недавних пор в нашей стране существовала терминологическая путаница и отсутствие единого подхода к оценке этих состояний. Главным образом, это касалось так называемых недифференцированных ННСТ, включавших все варианты врожденной «слабости» соединительной ткани за исключением моногенных синдромов Марфана, Элерса—Данло и ряда других. Отсутствие четких диагностических критериев приводило к тому, что любые случаи выявления каких-либо признаков дизэмбриогенеза произвольно обозначались как ННСТ [1]. Подобная широкая и необоснованная трактовка приводила к гипердиагностике, создавала предпосылки для психогенных ятрогений.

Для преодоления существующих противоречий в дефинициях и критериях диагноза отдельных клинических

вариантов ННСТ комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) разработал первые национальные рекомендации, принятые на Российском национальном конгрессе кардиологов в 2009 г. и пересмотренные в 2012 г. [2]. Эти усилия позволили существенно сблизить подходы к диагностике ННСТ в нашей стране с международной практикой.

Термин «ННСТ» объединяет генетически и клинически гетерогенную группу заболеваний на основе общности нарушений формирования соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах. Генетическая гетерогенность ННСТ подразумевает моногенную и мультифакториальную природу заболевания. Первая реализована в группе относительно редких моногенных синдромов Марфана и Элерса—Данло, сопряженных с мутациями генов белков внеклеточного матрикса. В возникновении наиболее многочисленной группы ННСТ мультифакториальной природы значимы как мутации большого числа различных генов, так и воздействие факторов внешней среды. Клиническая гетерогенность ННСТ связана с повсеместным распространением в организме соединительной

ткани и многообразием проявлений врожденной «слабости» ее отдельных компонентов.

Поскольку для большинства ННСТ отсутствуют специфические лабораторные маркеры, а молекулярно-генетические исследования остаются малодоступными и значимыми лишь по отношению к моногенным вариантам патологии, приоритет в диагностике остается за клиническими признаками. В упомянутых выше рекомендациях подобные признаки систематизированы, из них выделены те, которые имеют наибольшее диагностическое значение и включены в опубликованные зарубежные рекомендации по диагностике наиболее изученных ННСТ (Гентские критерии синдрома Марфана [3], Вилльфаншские критерии синдрома Элерса—Данло [4], Брайтонские критерии синдрома гипермобильности суставов [5]). Существенно, что от этих признаков четко отграничены стигмы дисэмбриогенеза (малые аномалии развития), которые хотя и выявляются при ННСТ чаще, чем в общей популяции (что подтверждает роль нарушений эмбриогенеза в формировании ННСТ), но собственно маркерами «слабости» соединительной ткани не являются.

¹ Контактная информация:
klemenov_av@list.ru

Таблица 1

Внешние и висцеральные маркеры наследственных нарушений соединительной ткани	
Внешние	Висцеральные
Костные: Килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки; Долихостеномелия; Арахнодактилия; Сколиоз или кифосколиоз; Ограничение выпрямления локтя до 170° и менее; Протрузия вертлужной впадины любой степени; Высокое «арковидное» небо; Лицевые дизморфии: долихоцефалия, экзофтальм, антимонголоидный разрез глаз, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия; Нарушение роста зубов; Повышенная ломкость костей Кожные: Повышенная растяжимость кожи; Атрофические стрии; Бархатистая кожа за счет обилия пушковых волос; Тонкая легкоранимая кожа; Атрофические или келоидные рубцы Мышечные: Мышечная гипотония и/или гипотрофия; Грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи Суставные: Гипермобильность суставов; Вальгусная деформация стопы; Плоскостопие; Спондилез; Привычные вывихи Глазные: Подвывих хрусталика; Миопия 3 и более диоптрии; Голубые склеры; Аномально плоская роговица; Увеличение длинной оси глазного яблока; Гипоплазия радужной оболочки; Эпикантус	Сердечно-сосудистая система: Расширение восходящего отдела аорты; Пролапс митрального клапана; Малые аномалии сердца: пролапсы трикуспидального и аортального клапанов, аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, ложные хорды и множественные аномальные трабекулы левого желудочка; Расширение ствола легочной артерии при отсутствии легочного стеноза или любой другой очевидной причины в возрасте до 40 лет; Кальциноз митрального кольца в возрасте до 40 лет; Расширение либо расслоение грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет; Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте; Варикоцеле; Легкое образование гематом при незначительных травмах Бронхолегочная система: Трахеобронхиальная дискинезия; Трахеобронхомаляция и трахеобронхомегалия; Апикальные буллы, подтвержденные рентгенографически; Спонтанный пневмоторакс Органы брюшной полости, малого таза и почек: Птозы органов брюшной полости и почек; Диафрагмальная грыжа; Несостоятельность кардии желудка; Дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника; Аномалии желчного пузыря; Долихосигма; Недостаточность баугиниевой заслонки; Пролапс гениталий у женщин; Удвоение чашечно-лоханочного аппарата

Таблица 2

Номенклатура наследственных нарушений соединительной ткани	
Классифицируемые	Неклассифицируемые
Синдром Марфана Синдром Элерса–Данло MASS-фенотип Первичный пролапс митрального клапана Синдром гипермобильности суставов	MASS-подобный фенотип (марфаноподобный фенотип) Марфаноидная внешность Элерсоподобный фенотип Доброкачественная гипермобильность суставов Неклассифицируемый фенотип

Перечень основных внешних и висцеральных маркеров ННСТ приведен в табл. 1. Совокупность выявленных признаков у конкретного пациента позволяет диагностировать тот или иной вариант соединительнотканной патологии.

В настоящее время применительно к ННСТ рекомендовано отказаться от признанных устаревшими терминов «дифференцированные» и «недифференцированные» и предложено говорить о нарушениях классифицируемых (имеющих согласованные рекомендации по диагностике) и неклассифицируемых (или диспластических фенотипах) — табл. 2 [1, 2]. Согласованные рекомендации по диагностике имеют: из моногенных ННСТ — синдромы Марфана и Элерса–Данло, из мульти-

факториальных — MASS-фенотип, первичный пролапс митрального клапана, синдром гипермобильности суставов.

Синдром Марфана — аутосомно-доминантная патология, в основе которой лежит мутация гена фибриллина-1 (FBN1). Фибриллин составляет основу эластических волокон; его особенно много в межклеточном матриксе сосудистой стенки, сердца, хрящей, хрусталика, роговицы и цинновой связки. Мутации гена FBN1 приводят к неполноценности фибриллина и нарушению структуры и функции перечисленных органов и тканей.

Диагностика синдрома Марфана основана на Гентских критериях (1996, 2010 гг.). В последней версии Гентских критериев [3] было упразднено деление на большие и малые признаки,

ряд малых признаков исключен. Одновременно было выделено два наиболее специфичных признака — дилатация и/или расслоение аорты и эктопия хрусталика и предложена балльная оценка остальных признаков для расчета степени системного вовлечения соединительной ткани (СВСТ) — табл. 3. В отсутствие семейного анамнеза диагноз синдрома Марфана может быть установлен при наличии расширения корня аорты и эктопии хрусталика либо при сочетании расширения аорты с мутацией гена FBN1 или с совокупностью признаков СВСТ на 7 и более баллов. Приотягощенном семейном анамнезе диагноз правомерен, если выявляется один из специфичных признаков или если СВСТ составляет 7 и более баллов.

Таблица 3

Балльная оценка системного вовлечения соединительной ткани	
Признаки	Оценка, баллы
Признак запястья и большого пальца	3
Признак запястья или большого пальца	1
Воронкообразная или асимметричная деформация грудной клетки	1
Килевидная деформация грудной клетки	2
Вальгусная деформация стопы	2
Плоскостопие	1
Спонтанный пневмоторакс	2
Эктазия твердой мозговой оболочки	2
Протрузия тазобедренного сустава	2
Отношение верхнего сегмента тела к нижнему 0,86 и менее и отношение размаха рук к росту 1,05 и более	1
Сколиоз или кифоз	1
Неполное (170°) разгибание локтя	1
Три из пяти лицевых признаков: долихоцефалия, энофтальм, антимонголоидный разрез глаз, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия	1
Миопия	1
Стрии	1
Пролапс митрального клапана	1

Таблица 4

Большие критерии отдельных типов синдрома Элерса–Данло	
Тип синдрома	Большие критерии
Классический	• повышенная растяжимость кожи; • широкие атрофические рубцы; • гипермобильность суставов
Гипермобильный	• повышенная растяжимость кожи и/или гладкая, бархатистая кожа; • генерализованная гипермобильность суставов
Сосудистый	• тонкая, просвечивающая кожа; • спонтанные разрывы артерий, кишок, матки; • склонность к кровоподтекам; • характерные черты лица: большие глаза, маленький подбородок, тонкий нос и губы, мягкие уши
Кифосколиотический	• генерализованная гипермобильность суставов; • врожденная мышечная гипотония; • врожденный прогрессирующий сколиоз; • спонтанный разрыв глазного яблока
Артрохалазия	• тяжелая генерализованная гипермобильность суставов, рецидивирующие вывихи/подвывихи; • врожденный двухсторонний вывих тазобедренных суставов
Дерматоспараксис	• выраженная повышенная растяжимость кожи; • провисающая («лишняя») кожа

Синдром Элерса–Данло — гетерогенная группа коллагенопатий с различными типами наследования и общими клиническими проявлениями в виде гипермобильности суставов и повышенной эластичности кожи. Диагностика синдрома Элерса–Данло основана на Вильфраншских критериях [4]. Вместо ранее признаваемых десяти типов болезни в настоящее время выделены шесть: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазия, дерматоспараксис; для каждого из них определены большие и малые диагностические критерии. Для клинической диагностики необходимо нали-

чие хотя бы одного большого критерия (табл. 4).

MASS-фенотип (или марфаноподобный синдром) — акроним, обозначающий пролапс митрального клапана (Mitral valve prolapse), расширение аорты (Aortic dilatation), изменения кожи (Skin) и костей скелета (Skeleton). MASS-фенотип можно диагностировать при пограничном расширении корня аорты, наличии хотя бы одного скелетного проявления и признаков СВСТ на 5 и более баллов. Как можно заметить, при отсутствии данных молекулярно-генетической диагностики MASS-фенотип трудно (если вообще возможно) отличить от син-

дрома Марфана с неполным набором признаков.

Пролапс митрального клапана диагностируется при систолическом смещении одной или обеих створок митрального клапана за линию клапанного кольца в парастернальной продольной позиции более чем на 2 мм. Морфологическим субстратом первичного пролапса митрального клапана как одного из вариантов ННСТ выступает миксоматоз створок, отражающий дезорганизацию коллагеновых фибрилл и накопление в них кислых гликозаминогликанов.

При оценке пролапса митрального клапана рекомендуется обращать вни-

мание на глубину пролабирования, толщину створок и степень митральной регургитации — эти параметры существенны для прогнозирования нарушений внутрисердечной и общей гемодинамики. При высокой степени митральной регургитации и толщине створки более 5 мм (признак ее миксоматозной дегенерации) вероятность гемодинамических расстройств достоверно повышается. Придается значение и признакам СВСТ как весо-мому подтверждению принадлежности пролапса к ННСТ (кроме первичного существуют и вторичные пролапсы митрального клапана, не связанные с врожденной «слабостью» соединительной ткани, а развивающиеся при поражениях миокарда левого желудочка — миокардитах, миокардиодистрофии, коронарной патологии). Если пролабирование створок митрального клапана составляет не более 2 мм, они не утолщены, а митральная регургитация отсутствует или минимальна, оснований констатировать патологию нет. В этом случае может идти речь о варианте нормы у лиц астенической конституции или переходящем «физиологическом» пролапсе у подростков.

Первичный пролапс митрального клапана следует отличать от митрального пролапса как принадлежности моногенных ННСТ или MASS-фенотипа. Дифференциальными критериями (к сожалению, не абсолютными) являются диаметр аорты и количество признаков СВСТ.

В основе синдрома гипермобильности суставов лежат мутации генов, кодирующих коллаген, эластин, фибриллин и тенасцин X, приводящие к слабости суставных связок. Синдром характеризуется избыточным диапазоном движений в суставах, сопровождающимся клинической симптоматикой (привычные вывихи, артралгии). При диагностике гипермобильности суставов используется девятибалльная шкала P. Beighton [5], предусматривающая оценку способности выполнения следующих пяти движений: пассивного сгибания V пястно-фалангового сустава более чем на 90°, пассивного приведения I пальца к предплечью, пассивного переразгибания коленных и локтевых суставов более 10°, свободного касания ладонями пола при прямых ногах. Первые четыре движения — парные (присваивается по баллу за возможность выполнить движение на каждой из сторон), последнее — непарное (максимально воз-

можный суставной счет — 9 баллов). Гипермобильность суставов, составляющая не менее 4 баллов, и артралгии не менее чем в четырех суставах продолжительностью от трех месяцев и являются большими диагностическими критериями данной патологии.

Поскольку слабость связочного аппарата является универсальным признаком соединительнотканной недостаточности, синдром гипермобильности суставов исключается при наличии синдромов Марфана, Элерса—Данло и ряда других близких им по клиническим проявлениям ННСТ.

Неклассифицируемые ННСТ, не подпадающие под согласованные критерии диагностики, встречаются в повседневной практике гораздо чаще. Многообразие их клинических вариантов систематизировано в следующие варианты: MASS-подобный фенотип, марфаноидная внешность, элерсоподобный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип. Первые два из них фенотипически напоминают синдром Марфана, два следующие — синдром Элерса—Данло, не отвечая полностью критериям диагноза указанных состояний. В основу диагностики неклассифицируемых ННСТ положены те же принципы (совокупность внешних и висцеральных фенотипических проявлений), что используются при выявлении ННСТ, имеющих согласованные рекомендации, однако диагностический порог при этом менее высокий.

MASS-подобный (марфаноподобный) фенотип характеризуется пограничным значением размера корня аорты в сочетании с миопией и/или пролапсом митрального клапана и наличием признаков СВСТ менее 5 баллов (в отличие от MASS-фенотипа, при котором — 5 баллов и более).

Марфаноидная внешность характеризуется только признаками вовлечения костной системы (обычно у астеников) при отсутствии висцеральных изменений. При этом допускаются менее строгие скелетные изменения, чем те, что необходимы для констатации синдрома Марфана, однако наличие долихостеномелии и арахнодактилии признается обязательным.

Главное условие отнесения пациента к элерсоподобному фенотипу — наличие не менее двух признаков вовлечения кожи, исключая большие критерии синдрома Элерса—Данло.

Доброкачественная гипермобильность суставов констатируется на основе выявления избыточного диапазона

движений в суставах, но без клинической симптоматики.

К неклассифицируемому фенотипу предложено относить случаи выявления не менее шести малых внешних и/или висцеральных признаков врожденной «слабости» соединительной ткани, не попадающие под критерии других вышеуказанных синдромов и фенотипов.

Неспецифичность внешних и висцеральных маркеров «слабости» соединительной ткани, известная условность диагностических критериев диспластических фенотипов (некоторые из которых отличаются не качественно, а количественно — по числу констатированных признаков) затрудняют распознавание отдельных ННСТ. В процессе диагностики следует руководствоваться своеобразной иерархией ННСТ, составляющей непрерывный фенотипический континуум: от моногенных синдромов через диспластические фенотипы к неклассифицируемому фенотипу и норме. В соответствии с этим подходом наличие признаков синдрома Марфана или Элерса—Данло исключает диагноз неклассифицируемой ННСТ. Наличие критериев MASS-фенотипа (в числе которых фигурируют пролапс митрального клапана и изменения скелета) не дает оснований говорить о первичном пролапсе митрального клапана или марфаноидной внешности. Точно так же диагноз первичного пролапса митрального клапана отвергает заключение о любом из диспластических фенотипов. Наименьший клинический и диагностический вес имеет неклассифицируемый фенотип. ■

Литература

1. Земцовский Э. В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Попытка нового осмысления концепции // Вестник медицины Северного Кавказа. 2008; 2: 8—14.
2. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1 пересмотр) // Российский кардиологический журнал. 2013; 1 (Прил. 1): 1—32.
3. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. et al. The Revised Ghent Nosology for the Marfan Syndrome // J. Med. Genetics. 2010; 4: 476—485.
4. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997 // Am. J. Med. Genetics. 1998; 1: 31—37.
5. Grahame R., Bird H. A., Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome // J. Rheumatology. 2000; 7: 1777—1779.

Дифференциальная диагностика и лечение болезни Девержи

А. А. Кубанов*, доктор медицинских наук, профессор

Ю. А. Галлямова**, ¹, доктор медицинских наук, профессор

* ФГБУ ГНЦДК МЗ РФ, Москва

** ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Приведены критерии диагностики красного волосяного лишая Девержи и подходы к лечению больных. Применение синтетических ретиноидов дает возможность повысить эффективность терапии таких пациентов. Однако лечение БД является длительным и всегда сопровождается развитием ряда побочных эффектов, что приводит к ограничению возможностей назначения препарата пожилым людям и пациентам с отягощенным анамнезом.

Ключевые слова: хронический дерматоз, красный волосяной лишай, болезнь Девержи, аутосомно-доминантное заболевание, симптом Бенье, псориаз, синтетические ретиноиды, метотрексат, глюкокортикостероиды.

Abstract. Diagnostics of Devergie pityriasis rubra pilaris criteria and approaches to treatment are presented in the article. Application of synthetical retinoids allows increasing effectiveness of therapy of such patients. But treatment of Devergie disease require long time and is followed by development of several side effects that cause limitations for prescription of medicine to elderly people and to patients with compromised history.

Keywords: chronic dermatosis, pityriasis rubra pilaris, Devergie disease, autosomal-dominant disease, Besnier's symptom, synthetical retinoids, methotrexate, glucocorticosteroid.

Красный волосяной лишай Девержи (син.: болезнь Девержи; pityriasis rubra pilaris; lichen ruber acuminatus) — гетерогенное хроническое воспалительное заболевание кожи, которое подразделяется как на наследственные формы, передающиеся аутосомно-доминантно, так и на спорадические, приобретенные. Хотя принято считать, что название и описание принадлежит Альфонсу Девержи, о первом случае сообщил в 1828 г. Клаудиус Таррал. Он отмечал изолированные чешуйчатые высыпания, пронизанные в центре волосом, при пальпации которых на поверхности кожи прощупывается очень плотная шероховатость [1–6].

Болезнь Девержи (БД) — редкое заболевание, составляющее 0,03% всех болезней кожи. Этиология и патогенез дерматоза до сих пор до конца не изучены, мнения современных авторов расходятся. Теория наследственной предрасположенности занимает главенствующую роль, хотя существуют и другие теории [3, 5]. Иммуноморфологическое исследование клеток воспалительного инфильтрата у больных БД характеризовалось повышенным количеством клеток с экспрессией маркеров, принимающих участие в развитии воспалительной иммунной

реакции по механизму гиперчувствительности замедленного типа. Это позволяет отнести заболевание к хроническим дерматозам, характеризующимся гиперпролиферацией кератиноцитов, опосредованной Т-клетками [7]. По данным К. Н. Суворовой и соавт. (1996), начало заболевания может отмечаться во всех возрастных периодах от 5 до 72 лет. Течение заболевания хроническое, иногда десятилетиями, сезонности не отмечается [8].

В 1980 г. Гриффитс описал 5 клинических форм заболевания, которыми достаточно долго пользовались врачи:

1. Классический взрослый тип заболевания.
2. Атипичный взрослый тип.
3. Классический ювенильный тип.
4. Ограниченный ювенильный тип.
5. Атипичный ювенильный тип.

Однако в современной дерматологии принято считать, что классический взрослый тип и классический ювенильный типы заболевания имеют идентичные клинические проявления и различаются только возрастом пациентов. По этой причине в настоящее время классификация БД включает три клинические формы:

1. Классический тип.
2. Ограниченный ювенильный тип.
3. Тип, связанный с ВИЧ-инфекцией [6].

Диагностика БД, особенно в начальной стадии, затруднительна, поскольку клиническая картина заболевания фор-



Рис. 1. Остиофолликулярные папулы при болезни Девержи

мируется медленно. Патологический процесс представлен сыпью, состоящей из фолликулярных папул с перифолликулярной эритемой, окружающих стержень волоса. Папулы имеют коническую форму с характерными роговыми шипиками — «конусы Бенье». Такая форма узелков формирует патогномичный симптом «терки» — ощущение шероховатой поверхности при пальпации (рис. 1). Локализация фолликулярного гиперкератоза на тыльной поверхности I–II фаланг пальцев в литературе встречается под названием «симптом Бенье». Типичным для БД является кирпично-красная или желтовато-красная окраска высыпаний. Заболевание может начинаться как остро, так и постепенно. Обычно высыпания появляются на верхней половине туловища в виде эритематозных пятен или одной бляшки и распространяется вниз (рис. 2) [1–5, 9]. Дебютирует данный

¹ Контактная информация:
derma2006@yandex.ru



Рис. 2. Распространение кожного процесса при болезни Девержи за 2 недели



Рис. 3. Наличие островков здоровой кожи на фоне эритродермии

дерматоз с эритемскоквамозных очагов на лице и пситриазиформного шелушения волосистой части головы, которые сопровождаются зудом различной интенсивности, что может имитировать себорейный дерматит. Со временем клиническая картина меняется, в результате слияния эритемскоквамозных бляшек процесс распространяется и постепенно принимает характер диффузной эритродермии, тогда типичным симптомом является наличие островков здоровой кожи на фоне эритродермии (рис. 3). Присутствие островков здоровой кожи имеет большое клиническое значение для диагностики БД, иногда являясь одним из важнейших дифференциальных признаков. Данный симптом

представляет собой наличие небольших участков кожи, имеющей здоровый вид, монетовидной формы диаметром около 1 см, разбросанных на эритродермическом фоне на любом участке кожного покрова. Шелушение имеет неоднородный характер: чешуйки на верхней половине тела мелкие, на нижней — чаще крупнопластинчатые. Такой клинический симптом, как фолликулярный гиперкератоз на тыльной поверхности фаланг пальцев кистей (симптом Бенье), наблюдается в 50% случаев. Одновременно с началом заболевания или позднее появляется ладонно-подошвенный гиперкератоз, который встречается в 80% случаев при этом типе заболевания [4, 5, 8, 9].

Ногтевые пластинки поражаются часто, имеют желтоватый цвет, исчерчены продольными или поперечными бороздами, нередко выражен подногтевой гиперкератоз. В некоторых случаях отмечается деформация ногтевых пластинок стоп и кистей вплоть до онихогрифоза.

Клиническая диагностика заболевания основывается на характерных признаках:

- остиофолликулярные папулы, формирующие симптом «терки»;
- перифолликулярная эритема, со склонностью к слиянию;
- наличие «островков здоровой кожи» на фоне эритродермии;
- кирпично-красная окраска кожного покрова;
- ладонно-подошвенный гиперкератоз;
- изменения ногтей;
- симптом Бенье.

Однако довольно часто высыпания при БД напоминают псориазиформные

элементы, а наличие диффузной эритродермии придает схожесть дерматоза с псориазом и токсикодермией. Псориаз и БД объединяют не только сходство клинических проявлений, но и механизмы развития воспалительного процесса. Результаты гистологического и иммуноморфологического исследования, проведенного О.Р. Катуниной (2005), свидетельствуют об общем патогенетическом пути развития воспалительного процесса в коже при псориазе и БД. В обоих случаях происходит активация антигенпредставляющих клеток, гиперпролиферация кератиноцитов, которые, приобретая черты иммуноцитов, способствуют поддержанию патологического процесса [7].

Диагностика

Нами проведены клинические наблюдения за 23 больными красным волосатым лишаем Девержи. Клинический диагноз у каждого обследуемого был подтвержден гистологическими исследованиями биоптата кожи. 15 (65,2%) пациентам первоначально установлен диагноз «псориаз», 6 (26%) больных лечились по поводу токсикодермии и только у 2 (8,8%) из них был предположительно выставлен диагноз «красный волосатый лишай Девержи». Ввиду такого большого количества ошибок диагностики, нами проведен анализ основных дифференциально-диагностических признаков БД.

В первую очередь наше внимание было обращено на хорошее самочувствие у всех больных с БД, сохраняющееся даже при диффузном поражении кожного покрова, в отличие от пациентов с токсикодермией или с псориазической эритродермией, у которых преобладают жалобы на prodromal явления, субфебрилитет и слабость. Субъективные ощущения пациентов с БД в основном обращены на изменение кожи, чувства стянутости и сухости, что противоречит наблюдениям зарубежных авторов, которые указывают, что примерно 20% пациентов испытывают зуд или жжение [6]. При дифференциальной диагностике БД следует обращать внимание на патогномоничный симптом «островки здоровой кожи». Данный признак фиксировался у всех наблюдаемых пациентов. Симптом легко отличить от участков здоровой кожи при псориазической эритродермии, если иметь в виду, что характерные островки здоровой кожи при БД не превышают 1,5 см в диаметре, имеют четкие округлые границы и расположены на фоне диффузной эритродермии. Устанавливая диагноз БД, следует помнить, что это остиофолликулярный дерматоз и первичным элементом является

папула, пронизанная в центре волосом. Однако нельзя забывать о фолликулярной форме псориаза, когда у больного псориазом мы также можем наблюдать остеофолликулярные папулы розового цвета, пронизанные в центре волосом. В таком случае отличить эти заболевания бывает довольно сложно, если не обращать внимание на типичные псориатические бляшки в характерных местах локализации: волосистая часть головы, разгибательные поверхности конечностей. Динамическое наблюдение за больным позволит установить правильный диагноз. При псориазе папулы всегда имеют склонность к периферическому росту и слиянию за счет инфильтрации дермы, в отличие от БД, при которой диффузная эритродермия образуется за счет эритемоэпидермального процесса. Отсутствие инфильтрации и лихенификации, обильного крупно-пластинчатого шелушения, характерных для псориаза, еще раз говорит в пользу диагноза БД.

Следующим очень важным симптомом БД является характерная окраска кожи — кирпично-красная или морковная, описанная многочисленными авторами [3–10]. Нами отмечено, что морковный оттенок кожи имели 7 пациентов (30,4%), а у остальных наблюдалась кирпично-красная окраска ($n = 16$; 69,6%). Однако ладонно-подошвенный гиперкератоз, развившийся у 19 (82,6%) из наблюдаемых нами больных, во всех случаях давал желтовато-морковную окраску кожи.

Хотя поражение ногтей пластинок среди обследованных больных диагностировалось только у 18 (78,2%) пациентов, хочется отметить, что выраженность данного признака, скорее всего, зависит от давности заболевания, поскольку скорость роста ногтевой пластинки значительно медленнее, чем развитие патологического процесса. Это предположение подтвердили наши наблюдения: у больных, имеющих поражение ногтевой пластинки, длительность заболевания составила от 4 до 10 месяцев. Изменение ногтевой пластинки характеризовалось подногтевым гиперкератозом, изменением цвета, продольной и поперечной исчерченностью. Однако онихолизис, характерный для псориаза, не отмечен ни у одного пациента.

Как уже упоминалось выше, у большинства наблюдаемых нами пациентов с БД ($n = 21$; 91,2%) первоначально правильный диагноз не был установлен. Пациенты получали гипосенсибилизирующие и антигистаминные препараты, а более половины из них ($n = 15$; 65,2%) — пролонгированные стероиды, но, несмотря на интенсивную тера-



Рис. 4. Динамика развития патологического процесса у больной БД на фоне терапии Неотигазоном 30 мг/сут в течение 1 месяца

пию, положительной динамики в лечении не отмечалось. Данный факт еще раз подтверждает, что БД резистентна к обычной терапии. Резюмируя вышесказанное, можно выделить основные дифференциально-диагностические признаки, позволяющие отличить красный волосяной лишай от псориаза:

- хорошее общее состояние больных БД сохраняется даже при диффузном поражении кожного покрова, в отличие от псориаза;
- характерным признаком является наличие островков здоровой кожи;
- первичным элементом является остеофолликулярная папула;
- кирпично-красная или морковная окраска кожи;
- отсутствие инфильтрации, лихенификации и обильного крупно-пластинчатого шелушения, свойственных псориазу;
- онихолизис, характерный для псориаза, наблюдается очень редко;
- ладонно-подошвенный гиперкератоз без инфильтрации, дающий желтовато-морковный оттенок кожи;
- торпидность к гипосенсибилизирующей, антигистаминной и гормональной терапии.

Лечение

В настоящее время препаратами, воздействующими на процессы кератинизации, являются ретиноиды. Впервые в 1930 г. Моог синтезировал ретинол из каротиноидов и начал изучать его действие на организм. Сегодня доказано, что витамин А участвует в регуляции и пролиферации многих типов клеток с момента эмбриональной закладки и в течение всей жизни. Наиболее эффективным среди всех синтетических ретиноидов в лечении БД является Неотигазон в дозе 0,5–0,7 мг/кг/сутки [4–6, 10].

Неотигазон (ацитретин 10 мг, 25 мг) обладает выраженной липофильностью и легко проникает в ткани. Нужно учи-

тывать, что из-за индивидуальных различий всасывания и скорости метаболизма ацитретина дозу нужно подбирать индивидуально. Начальная суточная доза составляет 25 или 30 мг в сутки в течение 2–4 недель. Капсулы лучше принимать один раз в сутки вечером во время еды или с молоком. Как правило, терапевтический эффект достигается при суточной дозе 30 мг. В некоторых случаях бывает необходимо увеличить дозу до максимальной, равной 75 мг/сутки. Однако не следует рассчитывать на быстрый клинический эффект от проводимой терапии при лечении БД, особенно у взрослых. Наше мнение совпадает с мнением зарубежных авторов, которые считают, что симптоматическое улучшение при БД наступает в течение 1 месяца, но значительное улучшение и, может быть, разрешение процесса возможно в течение 4–6 месяцев, а по некоторым данным средняя продолжительность терапии составляет около 4 лет [6]. Наши наблюдения за пациентами с БД установили средний срок терапии 9 месяцев (рис. 4).

Учитывая возможность развития тяжелых побочных явлений, при длительном лечении следует тщательно сопоставить возможный риск с ожидаемым терапевтическим эффектом. Противопоказаниями к применению Неотигазона являются гиперчувствительность к препарату (ацитретину или наполнителям) или к другим ретиноидам; тяжелая печеночная и почечная недостаточность; выраженная хроническая гиперлипидемия, хронический алкоголизм; желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит; заболевания центральной нервной системы, сопровождающиеся повышением внутричерепного давления. А.А. Кубанова и соавт. (2005) указывают на противопоказания к назначению ретиноидов при наличии в анамнезе эпителиомы (в том числе семейной), чешуйчато-клеточной или базально-клеточной карцино-

мы [10]. Неотигазон обладает сильным тератогенным действием. Риск рождения ребенка с пороками развития особенно высок, если Неотигазон принимают до или во время беременности, вне зависимости от дозы и продолжительности терапии. В литературе указываются различные временные промежутки между окончанием приема ретиноидов и беременностью, необходимые для исключения риска возникновения тератогенного эффекта. По данным различных авторов этот период составляет от 6 месяцев до 2 лет [10].

Липофильные свойства препарата позволяют предположить, что он в значительных количествах попадает в грудное молоко. По этой причине Неотигазон нельзя назначать кормящим матерям. Побочные реакции отмечаются у большинства больных, принимающих Неотигазон, обычно они исчезают после уменьшения дозы или отмены препарата. Следует обратить внимание, что в начале лечения наблюдается усиление симптомов заболевания. Проведенный нами анализ терапии Неотигазоном больных БД показал, что самыми частыми побочными явлениями являются: сухость губ ($n = 23$; 100%), хейлит и трещины в уголках рта ($n = 23$; 100%); сухость и шелушение кожи ($n = 23$; 100%); сухость слизистых оболочек ($n = 23$; 100%); выпадение волос ($n = 12$; 52%); чувство жажды и сухости во рту ($n = 5$; 21,7%); реже наблюдаются переносимость контактных линз ($n = 3$; 13%); конъюнктивит ($n = 2$; 8,6%), стоматит ($n = 2$; 8,6%), носовые кровотечения ($n = 1$; 4,3%), ринит ($n = 1$; 4,3%); нарушение вкусовых ощущений ($n = 1$; 4,3%). Эти побочные явления, как правило, обратимы и проходят после отмены Неотигазона. При появлении сильных головных болей, тошноты, рвоты и нарушения зрения препарат нужно немедленно отменить, а больного направить к невропатологу. Врач обязан контролировать функцию печени до начала лечения Неотигазоном, каждые 1–2 недели в течение первого месяца после начала лечения, а затем — через каждые 3 месяца во время приема поддерживающей дозы. Во время лечения большими дозами Неотигазона возможно обратимое повышение уровня триглицеридов и холестерина сыворотки, особенно у больных из группы высокого риска (с нарушениями липидного обмена, сахарным диабетом, ожирением, алкоголизмом). Если функция печени не нормализуется, препарат необходимо отменить. В этом случае рекомендуется продолжать контролировать функцию печени на протяжении еще 3 месяцев.

У пациентов с сахарным диабетом ретиноиды могут улучшить или ухудшить толерантность к глюкозе, поэтому на ранних этапах лечения концентрацию глюкозы в крови следует проверять чаще обычного.

Из-за риска развития гипервитаминоза А следует избегать одновременного применения витамина А и других ретиноидов. Поскольку как Неотигазон, так и тетрациклины могут вызывать повышение внутричерепного давления, их одновременное применение противопоказано. При комбинированном применении метотрексата и Неотигазона возникает риск развития гепатита, поэтому назначение одновременно этих двух препаратов также противопоказано.

Для уменьшения токсического влияния Неотигазона на организм назначают адьювантную терапию: гепатопротекторы, липотропные средства и желудочные ферменты, витамины группы В, никотиновую и пантотеновую кислоты. Для снижения риска возникновения гиперлипидемии, во время лечения следует избегать пищи, богатой жирами.

Согласно мнению различных авторов, альтернативными методами лечения могут быть Преднизолон (15–20 мг/сут), Дипроспан (2,0 в/м один раз в 10 дней № 3) и цитостатики: Проспидин (по 50–100 мг в/м ежедневно на курс 2,0–3,0 г) или Метотрексат (15 мг в/м один раз в 7 дней) [6, 11].

Наружное лечение во время приема ретиноидов принципиального значения не имеет, однако существенно улучшает общее состояние больного и повышает качество его жизни. Используются как классические мази и кремы, так и современные средства по уходу за сухой кожей различных фирм производителей. Для ликвидации массивных роговых наслоений назначают мази с 2–5% салициловой кислотой, 10% мочевиной, 1–20% яблочной кислотой.

Кроме того, для лечения пациентов с БД применяется физиотерапия. В основном используются различные ванны: сульфидные продолжительностью 6–10 мин через день, на курс 12–15 ванн; радоновые ванны положительностью 10–20 мин через день; в домашних условиях возможно применение крахмальных ванн: 300–500 г картофельного крахмала разводят в 2–5 л холодной воды и затем вливают в ванну температурой 36–37 °С, длительность процедуры 15–20 мин через день, курс составляет 15–20 процедур. У детей продолжительность процедуры не должна превышать 15 минут, курс составляет 8–12 ванн.

До сих пор не решен вопрос о целесообразности применения ультрафиолетового облучения (УФО) у таких пациентов, мнения современных авторов противоречивы и требуют дальнейшего изучения [6, 12]. Согласно нашим наблюдениям у всех обследованных пациентов УФО или инсоляция провоцировали обострение процесса.

Благодаря достижениям отечественной и зарубежной науки в последние годы произошли существенные сдвиги в понимании клинко-генетического полиморфизма наследственной кожной патологии, значительно продвинулись познания в области патоморфологии и иммуноморфологии, что расширило возможности точной диагностики БД. Применение синтетических ретиноидов дало возможность повысить эффективность терапии этой категории больных. Однако лечение БД является длительным и всегда сопровождается развитием ряда побочных эффектов, что приводит к ограничению возможностей назначения препарата пожилым людям и пациентам с отягощенным анамнезом. ■

Литература

1. Беренбейн Б. А., Студницин А. А. и др. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М.: Медицина, 1989. 672 с.
2. Елькин В. Д., Митрюковский Л. С. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Справочник по диагностике и лечению дерматозов. Пермь, 2000. 699 с.
3. Мордовцев В. Н. Наследственные болезни и пороки развития кожи. М.: Наука, 2004. 174 с.
4. Каламкьян А. А., Кубанова А. А., Акимов В. Г., Арифов С. С. Красный волосатый лишай Девержи // Вестник дерматологии и венерологии. 1990, № 6. С. 20–23.
5. Кубанова А. А., Акимов В. Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней: Атлас-справочник. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 304 с.
6. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 736 с.
7. Катунин О. Р. Сравнительная иммуноморфологическая характеристика клеток воспалительного инфильтрата, участвующих в реакции гиперчувствительности замедленного типа у больных псориазом и болезнью Девержи. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2005. 20 с.
8. Суворова К. Н., Кукин В. Т., Руковишникова В. М. Детская дерматовенерология. Казань, 1996. 441 с.
9. Кубанова А. А., Арифов С. С. Особенности клинического течения отрубевидного красного волосатого лишая Девержи // Вестник дерматологии и венерологии. 1990, № 7. С. 59–61.
10. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Рук. для практикующих врачей под ред. Кубановой А. А., Кисиней В. И. М.: Литера, 2005. 882 с.
11. Holliday A. C., Megan N. M., Berlinger-Ramos A. Methotrexate: Role of Treatment in Skin Disease. // Skin Therapy Letter. 2013;18 (3).
12. Osorio F., Magina S. Phototherapy and Photopheresis // Expert Rev Dermatol. 2011;6 (6): 613–623.

Можно ли вылечить или приостановить развитие постменопаузального остеопороза?

Л. А. Бурмистрова*, кандидат биологических наук
А. И. Кислов**, доктор медицинских наук, профессор
В. И. Струков¹**, доктор медицинских наук, профессор
О. В. Струкова-Джоунс***, кандидат медицинских наук

* ГНУ НИИ пчеловодства Россельхозакадемии, Рыбное

** ГБОУ ДПО ПИУВ МЗ РФ, Пенза

*** USA TN

Резюме. Показана эффективность применения препарата на основе трутневого расплода в качестве донатора половых гормонов при лечении постменопаузального остеопороза у женщин с андрогенным дефицитом, комбинация витамина D₃ с трутневым расплодом и цитратом кальция содействует нормализации уровня андрогенов.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, андрогенный дефицит, потеря костной массы, лечение, трутневый расплод.

Abstract. Effectiveness of applying preparation on the base of drone brood as a donor of sex hormones in treatment of postmenopausal osteopenia of women with androgenous deficit has been shown. The combination of D₃ vitamin with drone brood and calcium citrate promote normalization of androgen level.

Keywords: postmenopausal osteopenia, androgenous deficit, loss of osseous mass, treatment, drone brood.

Многие вопросы, касающиеся лечебно-профилактических возможностей лечения постменопаузального остеопороза теми или иными препаратами, нередко преподносятся догматически. Это обусловлено отсутствием доказательной базы, в частности, тем, что нет хороших методик определения эффективности остеопротекторов. В этих условиях возникает много вопросов, на которые не получены четкие и доказательные ответы. Главные вопросы таковы: 1) Можно ли предупредить развитие остеопороза и его прогрессирование в постменопаузе? 2) Можно ли вылечить остеопороз в постменопаузе? 3) Как избежать костных переломов в постменопаузе? 4) Так ли необходим прием препаратов кальция и других?

В настоящей статье авторы представили результаты собственных исследований, в которых содержатся частичные или полные ответы на поставленные вопросы, в частности, о роли гормонального статуса в развитии так называемой «женской болезни» (постменопаузального остеопороза).

На протяжении длительного времени главной причиной развития постменопаузального остеопороза считали только дефицит эстрогенов, который независимо от причин недостаточности функции яичников инициирует процессы ускоренной потери

костной массы. По этой причине для предотвращения постменопаузальных костных потерь широко применяется заместительная терапия эстрогенами. Это существенно снижает частоту костных переломов [1].

Главными андрогенами в сыворотке у женщин с нормальным менструальным циклом являются тестостерон и дигидротестостерон. Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и андростендион считаются прогормонами, поскольку лишь конверсия в тестостерон проявляет их андрогенные свойства. У здоровых женщин репродуктивного периода ежедневно образуется 300 мкг тестостерона (5% от их ежедневной продукции у мужчин). С возрастом у женщин происходит значительное снижение уровня всех андрогенов. Так, уровень общего и свободного тестостерона, андростендиона и ДГЭА в 45-летнем возрасте составляет в среднем 50%, в 60-летнем — около 30%, в 70-летнем — 10% от уровня этих гормонов у 20-летних женщин [4]. На основании изложенного S. Kalinchenko и соавт. (2008) считают, что изучение роли андрогенов в костном метаболизме при остеопорозе и остеопенических состояниях у женщин имеет важное значение.

В мировой практике имеется огромный опыт применения эстрогенной заместительной терапии, однако появляется все больше данных о том, что без коррекции возрастного андрогенного дефицита зачастую не удается повысить качество жизни пациенток.

¹ Контактная информация: villor37@sura.ru

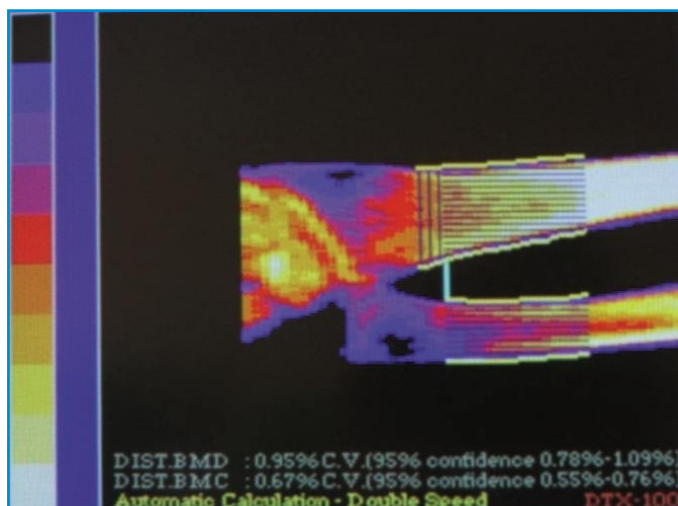


Рис. 1. Пациентка С., 52 года, до лечения:
полостные образования

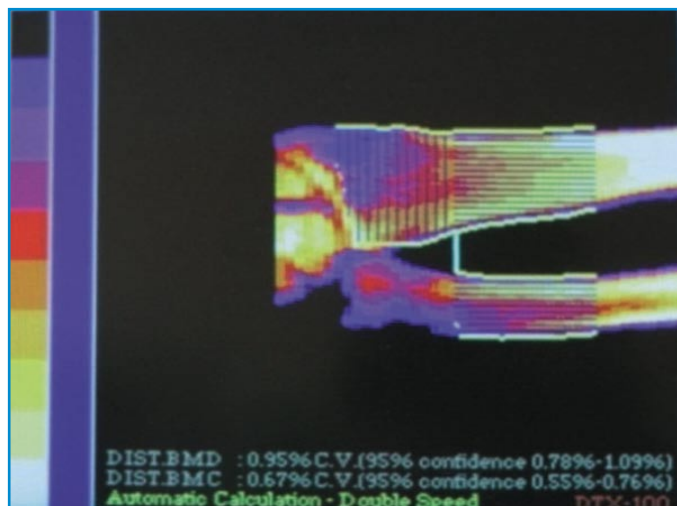


Рис. 2. Пациентка С., через 10 мес лечения:
полости закрылись

Кроме того, широкое применение заместительной гормональной терапии, особенно в пожилом возрасте, ограничено рядом противопоказаний: нарушение функции печени, склонность к тромбообразованию и тромбозам, наличие гиперпластических процессов в матке и молочных железах (риск рака молочных желез возрастает на 30–50%).

В связи с изложенным поиск новых методов лечения возрастного остеопороза чрезвычайно актуален. Так как введение естественных гормонов эстрогенов и андрогенов имеет ряд недостатков, было предложено использование растительных гормонов. В США в состав биологически активной добавки к пище (БАД) Citracal* включен генистеин — гормоны сои, как субстрат для синтеза собственных гормонов. Нами разработаны новые технологии в лечении остеопороза — с использованием полезных насекомых — трутневого расплода в качестве донатора половых гормонов (патенты № 2412616, 2497533, 2498811) [6–7]. БАД Остеомед форте в составе 1 таблетки содержит 500 МЕ витамина D₃, трутневый расплод 100 мг, цитрат кальция 500 мг. Необходимость введения трутневого расплода объясняется тем, что он является донатором мужских половых гормонов, оказывающих стимулирующее действие на минеральную плотность костей.

При возрастном остеопорозе в трабекулярных костях происходит формирование полостей вследствие усиленной резорбции трабекул. В литературе отсутствуют данные по закрытию полостей. В настоя-

щее время авторы данной статьи проводят исследования, сфокусированные на изучении возможностей различных остеопротекторов закрывать полостные образования, т.е. фактически поставлен вопрос о возможности излечения заболевания или значительного улучшения.

Целью данной работы было исследование эффективности Остеомед форте при лечении постменопаузального остеопороза у женщин с андрогенным дефицитом.

Материалы и методы исследования

С начала 2009 г. по март 2013 г. на базе центра остеопороза ГБОУ ДПО ПИУВ МЗ РФ (г. Пенза) обследовано 72 женщины в возрасте 49–85 лет. Критериями включения в исследование были: только женщины с постменопаузальным остеопорозом, гормонально и клинически подтвержденным андрогенным дефицитом, со сниженными показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) (денситометрический T-критерий менее 2,5 стандартных отклонения (CO)) и наличием полостных образований в трабекулярных отделах костей. Все пациенты подписывали информированное согласие на их участие в клиническом испытании препарата. Диагностика остеопороза проводилась на основании жалоб, осмотра, клинических, лабораторных, биохимических, рентгенологических методов исследований. Определение МПКТ проводилось рентгеноабсорбционным методом на аппарате Остеометр — DTX-100. Только аппараты этого типа позволяют одновременно определять минеральную плотность костной ткани, полостные обра-

* В РФ не зарегистрирован.



Рис. 3. Пациентка Е., 72 года, до лечения:
полостные образования



Рис. 4. Пациентка Е., 72 года, через 10 мес лечения:
полости отсутствуют

зования в костях и их динамику. Обследование включало объективный осмотр, общеклиническое лабораторное обследование, а также гормональное исследование — определение общего тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Гормональное исследование производилось иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Immulite 2000. Тяжесть остеопороза оценивали по классификации Всемирной Организации Здравоохранения.

В качестве критериев оценки эффективности терапии взяты результаты динамического, клинического, лучевого и лабораторного мониторинга, способности препарата закрывать или уменьшать размеры полостных образований в трабекулярных отделах костей по разработанной нами методике, основанной на обработке и анализе графических изображений, получаемых с помощью денситометра состояния различных зон поражения, в результате вычисления площадей соответствующих цветовых областей изображения. Для этих целей была разработана компьютерная система на языке программирования Delphi, которая проводит численный анализ изображений.

В зависимости от способа лечения остеопороза все женщины были разделены на две сравнимые группы по возрасту и тяжести заболевания: 1-я группа — 38 женщин получали Остеомед форте перорально (в 1 таблетке: цитрат Ca 500 мг, трутневый расплод 100 мг, витамин D₃ 500 ME) по 1 таблетке утром и на ночь, трехмесячными курсами три раза в год. 2-я группа (группа сравнения) — 34 женщины получали Кальций D₃ Никомед (в 1 таблетке: витамин D₃ 500 ME, Ca 0,5 г), 1 таблетка два раза в день такими же курсами, как и в 1-й группе. Всем пациентам до назначения препаратов и по завершении терапии определяли минеральную плотность костей и динамику размеров полостных образований рентгеноабсорбционным методом до завершения курса лечения.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью пакета программ StatSoft, Windows XP. Количественные признаки описывались средними и среднеквадратическими отклонениями. Данные представлены в формате: $M \pm m$, где M — средняя арифметическая, m — ошибка средней. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

После завершения лечения в группе женщин, получавших Остеомед форте, отмечался более выраженный клинический эффект у 29 больных ($74 \pm 7\%$), который проявлялся уменьшением размеров полостей у 19 человек ($50 \pm 8\%$, закрытием полостей у 9 человек ($25 \pm 7\%$). В группе женщин, получавших Кальций D₃ Никомед, отмечены положительные сдвиги у 13 женщин ($38 \pm 8\%$), а уменьшение полостей происходило только у 4 пациентов ($12 \pm 6\%$), при сравнении результатов с 1-й группой ($p < 0,05$). Лучший результат лечения БАД Остеомед форте объясняем тем, что он содержит гормоны трутней — субстрат для синтеза в организме пациентов собственных гормонов.

При анализе гормональных показателей выявлено, что концентрация общего тестостерона у женщин исследуемых групп до лечения составляла в 1-й группе $1,1 \pm 0,4$ нмоль/л; во 2-й группе — $1,2 \pm 0,5$ нмоль/л ($p > 0,05$), при референсных значениях для данного метода $1,7\text{--}3,4$ нмоль/л. Концентрации ГСПГ в 1-й и 2-й группах до лечения составляла $64,3 \pm 2,6$ нмоль/л, $62,8 \pm 2,9$ нмоль/л ($p > 0,05$). При терапии Остеомед форте через 9 месяцев у 29 из 37 пациенток отмечали улучшение состояния. При оценке лабораторных показателей отмечалось повышение концентрации общего тестостерона в сыворотке крови с $1,1 \pm 0,4$ нмоль/л до $2,5 \pm 0,6$ нмоль/л ($p < 0,05$), концентрации

ГСПГ с $64,3 \pm 2,6$ нмоль/л, до $115,0 \pm 5,9$ нмоль/л ($p < 0,05$). Во 2-й группе (получавших Кальций D₃ Никомед) положительных сдвигов в содержании тестостерона и повышения ГСПГ не отмечалось ни у одной пациентки.

На рис. 1–4 представлены примеры закрытия полостных образований у 2 женщин из группы получавших Остеомед форте. При остеометрии до назначения им препарата выявлены полостные образования (рис. 1, 3). Через 10 мес лечения БАД Остеомед форте полости закрылись (рис. 2, 4).

Результаты проведенного исследования наглядно демонстрируют, что комбинация витамина D₃ с трутневым расплодом и цитратом кальция содействует нормализации андрогенов у женщин. Это ведет не только к улучшению общего состояния, но и к получению остеопротекторного положительного эффекта с увеличением минеральной плотности костей и уменьшению размеров полостей в трабекулярных отделах костей или их закрытию. Механизм положительного действия Остеомед форте на морфологические проявления остеопороза у женщин не изучен. Полученные данные указывают на то, что старение сопровождается снижением гормонального андрогенного статуса, что угнетает процесс образования костной ткани по отношению к ее резорбции. Это свидетельствует о том, что остеопороз является болезнью формирования костной ткани. Полученные нами данные по закрытию полостей имеют большое практическое значение в дальнейшей разработке анаболических стратегий для лечения возрастного остеопороза с наличием полостных образований в трабекулярных костях и снижением костной массы. Необходимы дальнейшие исследования для ответов на поставленные вопросы.

Выводы

1. Остеомед форте обладает выраженным гонадотропным эффектом: способствует восстановлению концентрации андрогенов в крови.
2. Применение Остеомед форте у женщин в постменопаузе является эффективным средством терапии постменопаузального остеопороза. ■

Литература

1. Riggs B. L., Hodgson I. F., O'Fallon W. M. et al. Auroide treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis // *N Engl J Med*. 1990; 322: 802–809.
2. Kalinchenko S., Vishnevskiy E. L., Koval A. N., Mskhalaya G. J., Saad F. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: A pilot study // *The Aging Male*. 2008, vol. 11, Iss. 2: 57–61.
3. Mudali S., Dobs A. S., Ding J., Cauley J. A., Szklo M., Golden S. H. Endogenous postmenopausal hormones and serum lipids: the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *J Clin Endocrinol Metab*. 2005, vol. 90, p. 1202–1209.
4. Nathorst-Boos J., Floter A., Jarcander-Rollf M. Treatment with percutaneous testosterone gel in postmenopausal women with decreased libido-effects on sexuality and psychological well-being // *Maturitas*, 2006, vol. 53, p. 11–18.
5. Riverra-Woll L. M., Papalia M., Davis S. R., Burger H. G. Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications // *Human Reproduction Update*. 2004, vol. 10, № 5, p. 421–432.
6. Струков В. И., Елистратов Д. Г. Известные и новые технологии в лечении и профилактике остеопороза. Методические рекомендации. Пенза, 2012. С. 46.
7. Струков В. И. Служить добру — не суетно и строго // *iDOCTOR*. 2013, № 17, с. 5–8.

Таблица

Внешние и висцеральные маркеры наследственных нарушений соединительной ткани*

Внешние	Висцеральные
Костные: Килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки; Долихостеномелия; Арахнодактилия; Сколиоз или кифосколиоз; Ограничение выпрямления локтя до 170° и менее; Протрузия вертлужной впадины любой степени; Высокое «арковидное» небо; Лицевые дизморфии: долихоцефалия, экзофтальм, антимонголоидный разрез глаз, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия; Нарушение роста зубов; Повышенная ломкость костей Кожные: Повышенная растяжимость кожи; Атрофические стрии; Бархатистая кожа за счет обилия пушковых волос; Тонкая легкоранимая кожа; Атрофические или келоидные рубцы Мышечные: Мышечная гипотония и/или гипотрофия; Грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи Суставные: Гипермобильность суставов; Вальгусная деформация стопы; Плоскостопие; Спондилез; Привычные вывихи Глазные: Подвывих хрусталика; Миопия 3 и более диоптрии; Голубые склеры; Аномально плоская роговица; Увеличение длинной оси глазного яблока; Гипоплазия радужной оболочки; Эпикантус	Сердечно-сосудистая система: Расширение восходящего отдела аорты; Пролапс митрального клапана; Малые аномалии сердца: пролапсы трикуспидального и аортального клапанов, аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, ложные хорды и множественные аномальные трабекулы левого желудочка; Расширение ствола легочной артерии при отсутствии легочного стеноза или любой другой очевидной причины в возрасте до 40 лет; Кальциноз митрального кольца в возрасте до 40 лет; Расширение либо расслоение грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет; Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте; Вариоцеле; Легкое образование гематом при незначительных травмах Бронхолегочная система: Трахеобронхиальная дискинезия; Трахеобронхомаляция и трахеобронхомегалия; Апикальные буллы, подтвержденные рентгенографически; Спонтанный пневмоторакс Органы брюшной полости, малого таза и почек: Птозы органов брюшной полости и почек; Диафрагмальная грыжа; Несостоятельность кардии желудка; Дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника; Аномалии желчного пузыря; Долихосигма; Недостаточность баугиниевой заслонки; Пролапс гениталий у женщин; Удвоение чашечно-лоханочного аппарата

* А. В. Клеменов, А. С. Сулов. Современные подходы к диагностике наследственных нарушений соединительной ткани // Лечащий Врач. 2014. № 3.

Таблица

Номенклатура наследственных нарушений соединительной ткани*

Классифицируемые	Неклассифицируемые
Синдром Марфана Синдром Элерса–Данло MASS-фенотип Первичный пролапс митрального клапана Синдром гипермобильности суставов	MASS-подобный фенотип (марфаноподобный фенотип) Марфаноидная внешность Элерсоподобный фенотип Доброкачественная гипермобильность суставов Неклассифицируемый фенотип

* А. В. Клеменов, А. С. Сулов. Современные подходы к диагностике наследственных нарушений соединительной ткани // Лечащий Врач. 2014. № 3.

Таблица

Балльная оценка системного вовлечения соединительной ткани*

Признаки	Оценка, баллы
Признак запястья и большого пальца	3
Признак запястья или большого пальца	1
Воронкообразная или асимметричная деформация грудной клетки	1
Килевидная деформация грудной клетки	2
Вальгусная деформация стопы	2
Плоскостопие	1
Спонтанный пневмоторакс	2
Эктазия твердой мозговой оболочки	2
Протрузия тазобедренного сустава	2
Отношение верхнего сегмента тела к нижнему 0,86 и менее и отношение размаха рук к росту 1,05 и более	1
Сколиоз или кифоз	1
Неполное (170°) разгибание локтя	1
Три из пяти лицевых признаков: долихоцефалия, энофтальм, антимонголоидный разрез глаз, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия	1
Миопия	1
Стрии	1
Пролапс митрального клапана	1

* А. В. Клеменов, А. С. Суслов. Современные подходы к диагностике наследственных нарушений соединительной ткани // *Лечащий Врач*. 2014. № 3.

Таблица

Большие критерии отдельных типов синдрома Элерса–Данло*

Тип синдрома	Большие критерии
Классический	• повышенная растяжимость кожи; • широкие атрофические рубцы; • гипермобильность суставов
Гипермобильный	• повышенная растяжимость кожи и/или гладкая, бархатистая кожа; • генерализованная гипермобильность суставов
Сосудистый	• тонкая, просвечивающая кожа; • спонтанные разрывы артерий, кишок, матки; • склонность к кровоподтекам; • характерные черты лица: большие глаза, маленький подбородок, тонкий нос и губы, мягкие уши
Кифосколиотический	• генерализованная гипермобильность суставов; • врожденная мышечная гипотония; • врожденный прогрессирующий сколиоз; • спонтанный разрыв глазного яблока
Артрохалазия	• тяжелая генерализованная гипермобильность суставов, рецидивирующие вывихи/подвывихи; • врожденный двухсторонний вывих тазобедренных суставов
Дерматоспараксис	• выраженная повышенная растяжимость кожи; • провисающая («лишняя») кожа

* А. В. Клеменов, А. С. Суслов. Современные подходы к диагностике наследственных нарушений соединительной ткани // *Лечащий Врач*. 2014. № 3.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	25.03–21.05	2 мес
Репродуктивное здоровье семьи — проблемы бесплодного брака	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	08.04–21.04	0,5 мес
Кольпоскопия и патология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	10.04–23.04	0,5 мес
Медицинская реабилитация в педиатрии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры	25.03–21.04	1 мес
Эндокринология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра эндокринологии, Москва	Эндокринологи	31.03–27.05	2 мес
Акушерство и гинекология (репродуктивная медицина и хирургия с курсом эндоскопии)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	31.03–14.05 07.04–21.05	1,5 мес 1,5 мес
Современное акушерство и гинекологическая патология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	07.04–21.05	1,5 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	01.04–28.04	1 мес
Амбулаторно-поликлиническая помощь инфекционным больным	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Инфекционисты, врачи лечебных специальностей	17.03–12.04	1 мес
Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Инфекционисты, врачи лечебных специальностей, стоматологи	14.04–14.05	1 мес
Вопросы кардиологии	МГМСУ, кафедра госпитальной терапии № 2, Москва	Кардиологи	24.03–21.05	2 мес
Поражения почек в практике терапевта	МГМСУ, кафедра нефрологии ФПДО, Москва	Терапевты, кардиологи, эндокринологи, урологи	07.04–21.05	1,5 мес
Педиатрия	МГМСУ, кафедра педиатрии, Москва	Педиатры	04.04–19.05	1,5 мес
Гериатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра геронтологии и гериатрии, Москва	Гериатры	17.03–15.05	2 мес
Интенсивная терапия в педиатрии	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФУВ, Москва	Анестезиологи-реаниматологи, неонатологи, педиатры, хирурги, инфекционисты	24.03–18.04	1 мес
Кардиология с основами ЭКГ	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФУВ, Москва	Кардиологи	07.04–21.05	1,5 мес
Неврология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии ФУВ, Москва	Неврологи	17.03–11.04	1 мес
Терапия	РМАПО, кафедра поликлинической и социальной педиатрии ФУВ, Москва	Терапевты	08.04–05.06	2 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	12.03–08.04	1 мес
Пульмонология	РМАПО, кафедра пульмонологии ФУВ, Москва	Пульмонологи, терапевты, аллергологи, фтизиатры	07.04–21.05	1 мес
Современные кинезотерапевтические и роботизированные технологии в реабилитации больных с сочетанной патологией	РМАПО, кафедра реабилитологии и физиотерапии ФУВ, Москва	Врачи ЛФК, физиотерапевты, спортивные врачи, неврологи, педиатры, терапевты, врачи общей практики, травматологи-ортопеды	31.03–25.04	1 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии и семейной медицины ФУВ, Москва	Терапевты	24.03–18.04	1 мес

Не забудь выписать любимый журнал

Medical Journal Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Печатная версия

- Оплати квитанцию
- Оформи подписку на почте
- Оформи подписку на сайте
журнала www.lvrach.ru/subscribe/

PDF-версия

- Оформи подписку на сайте
журнала www.lvrach.ru/subscribe/

Мобильная версия



Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 7706128372

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк Россия»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки ЛВ 03

(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1464 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

ЗАО «Издательство «Открытые системы»

Форма № ПД-4

ИНН 7706128372

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк Россия»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки ЛВ 03

(наименование платежа)

Квитанция

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1464 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.

Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.

Цены действительны до 30 ноября 2014 г.

16+

Реклама



БЕМИПАРИН ЦИБОР®

**Современный выбор для профилактики
венозной тромбоэмболии***

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



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

* **Краткая инструкция по применению препарата Цибор®:** Показания к применению: профилактика тромбоэмболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоэмболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и предрасполагающими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. Разрешен к применению с 18 лет. **Способ применения и дозы:** Противопоказания: повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная язвенная болезнь, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия); детский возраст. **С осторожностью:** печеночная или почечная недостаточность; неконтролируемая артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции. **Побочное действие:** Частота побочных эффектов при назначении бемипарина-натрия соответствует таковой, сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции. Более подробная информация содержится в инструкции по применению. **Условия хранения.** При температуре не выше 30°C. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 25.06.2011). Приложение к журналу «Травматология и ортопедия России» №1, 2012. Подробная информация содержится в инструкциях по применению от 07.06.2012.

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

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**