

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 12 2014

Симпозиум



ГИНЕКОЛОГИЯ

- Воспалительные заболевания органов малого таза
- Ретрохориальная гематома
- Самопроизвольный выкидыш
- Репродуктивное поведение и реализация репродуктивной функции
- Мастопатия и масталгия

Коллоквиум



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Синдром диабетической стопы
- Применение альфакальцидола в лечении остеопороза
- Роль кальция, витамина D₃ и остеотропных минералов в лечении перелома берцовой кости
- Новая парадигма ожирения

Страничка педиатра

- Бактериальные диареи
- Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков
- Инфекционные заболевания урогенитального тракта у подростков и молодежи

Актуальная тема

- Новые критерии в оценке эффективности лечения больных гонартрозом
- Ассоциация полиморфизма гена ICAM-1 с прогрессирующим течением хронического гепатита С
- Скелетно-мышечные боли
- Дифференциальный диагноз острых диарейных инфекций и острого аппендицита

Клинические исследования

- Неспецифический вагинит и цервицит
- Терапия гриппа и ОРВИ
- Парентеральные формы омепразола, рабепразола и фамотидина
- Остеoarтроз коленных суставов

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

КОНКУРС

на лучшую научно-практическую работу по применению препаратов остеомед, остеомед-форте, остеовит D₃ в медицинской, спортивной и реабилитационной практиках

Цель конкурса:

- 1) Способствовать развитию научных исследований, в частности по применению в медицинской практике новых отечественных препаратов (остео-, хондро-протекторов): остеомед, остеомед-форте, остеовит D₃, изучить возможность их применения при различных заболеваниях, обусловленных дефицитом витамина D, кальция, патологией возраста.
 - 2) Поддержать ученых и врачей, проводящих научные исследования и применяющих остеомед, остеомед-форте, остеовит D₃ в своей работе.
- К участию в конкурсе приглашаются ученые и врачи-практики России и стран СНГ, работающие в различных областях клинической медицины. Принимаются как индивидуальные, так и коллективно выполненные работы.

Конкурсная комиссия состоит из 7 человек, каждый с правом одного голоса.

Председатель: Струков В. И. — профессор, доктор медицинских наук, Пензенский институт усовершенствования врачей (ПИИУВ).

Члены конкурсной комиссии:

- 1) Поликарпочкин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры Национального государственного университета физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта, г. Санкт-Петербург.
- 2) Крылов Василий Николаевич — заведующий кафедрой физиологии и биохимии человека и животных Нижегородского государственного университета им. Н. И. Лобачевского, доктор биологических наук, заслуженный деятель науки РФ, профессор.
- 3) Калинин Роман Евгеньевич — ректор Рязанского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор кафедры ангиологии, сосудистой и оперативной хирургии.
- 4) Кислов Александр Иванович — ректор Пензенского института усовершенствования врачей, доктор медицинских наук, профессор.
- 5) Елистратов Дмитрий Геннадьевич — генеральный директор ООО «Парафарм».
- 6) Бурмистрова Лилия Александровна — кандидат биологических наук, зам. директора по науке НИИ пчеловодства, г. Рязань

Конкурс проводится в двух номинациях:

- 1) На лучшую научно-исследовательскую работу по клиническому использованию препаратов остеомед, остеомед-форте, остеовит D₃ у пациентов с различными формами остеопороза, артрозов, артритов, болевого синдрома, костных переломов, пародонтоза, а также в спортивной практике.
- 2) На лучшую научно-практическую работу, обобщающую опыт применения препаратов остеомед, остеомед-форте, остеовит D₃ у пациентов с различными формами остеопороза, артрозов, артритов, болевого синдрома, костных переломов, пародонтоза, а также в спортивной практике.

К рассмотрению принимаются научно-исследовательские работы по исследованию и практическому применению препаратов остеомед, остеомед-форте, остеовит D₃ в травматологии, ортопедии, стоматологии, ревматологии, педиатрии, спортивной медицине, апитерпии и других областях клинической медицины.

В каждой номинации учреждаются три премии: 3 первых, 3 вторых и 5 третьих премий:

• премия — 10000\$

• премия — 3000\$

• премия — 1000\$

(выдается в рублях ко курсу ЦБ на день выплаты)

Работы, не занявшие призовые места, но положительно отмеченные членами конкурсной комиссии, награждаются поощрительными премиями — 500\$.

Срок подачи работ на конкурс до 01 июля 2015 г.

В сентябре 2015 г. участникам конкурса высылается приглашение на участие в научной конференции.

В октябре-ноябре 2015 г. в г. Рыбное Рязанской области в ГНУ НИИ пчеловодства Россельхозакадемии проводится Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые медицинские технологии в охране здоровья здоровых, диагностике, лечении и реабилитации больных». На этой конференции будут заслушаны все присланные работы, а также произведен отбор лучших работ и награждение победителей конкурса. Если участник конкурса не сможет прибыть на конференцию, то возможно выслать постерный доклад не более 10 слайдов.

Лучшие работы будут направлены для публикации в ведущих рецензируемых журналах «Врач», «Лечащий Врач».

Каждому участнику конкурса бесплатно предоставляется изданный сборник работ.

Требования к оформлению работ, представляемых на конкурс, следующие:

1. Указать ФИО автора (соавторов).
2. Название работы (например: «Болевой синдром при артрозах и его динамика при лечении остеовитом D₃». Указать «на конкурс», название учреждения, адрес, телефон для связи, эл. почту.
3. Введение (актуальность работы).
4. Цель работы.
5. Материал и методы исследования.
6. Результаты исследования и их обсуждение.
7. Резюме и выводы.
8. Список литературы не более 5–7 источников.

Работы направляются в адрес конкурсной комиссии по адресу:

г. Пенза, ул. Пархоменко, д. 6, ООО «Парафарм» с пометкой «Конкурс» или по электронной почте на адрес dge117@mail.ru.

Дополнительную информацию об условиях конкурса можно получить по тел./факсу (841–2) 699704, e-mail: dge117@mail.ru, сайты OSTEOMED.SU, OSTEO-VIT.ru, телефон бесплатной линии 8–800– 200-58-98.

Информационные партнеры конкурса: журналы «Врач», «Лечащий Врач».

Конкурс организовывается предприятием-изготовителем препаратов остеомед, остеомед-форте, остеовит D₃ — ООО «Парафарм», г. Пенза. В состав предприятия входят два медицинских центра: «Здоровые дети» и «Секреты долголетия» и предприятие по выращиванию сортовых лекарственных растений. Предприятие обладает редкой технологией холодной переработки лекарственных растений, позволяющей донести максимальное количество действующих веществ до человека. Синтез практики и науки позволил создать наукоемкие продукты, которые защищены 20 патентами на изобретение РФ.

Приобрести остеомед, остеомед-форте, остеовит D₃ возможно в аптечной сети или в оптовых компаниях: «Катрен», «Альянс Хелскеа Рус», «Протек», «Фармкомплект» и др., интернет-магазине АПТЕКА.РУ.

Лечащий Врач

№12 декабрь 2014

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Андрей Данилов

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

Алина Иглина

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Россия, 127254, Москва, ул. Руставели,

д. 12а, стр. 2.

© 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,

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. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 12 раз в год.

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.



ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Дорогие коллеги и друзья!

Впереди самый любимый и сказочный праздник — Новый Год!

Коллектив журнала «Лечащий Врач» поздравляет вас с праздником и желает терпения, здоровья и благополучия! Мы дарим вам стихи, автор которых наш выпускающий редактор М. Чиркова.

Посеребри мне шар земной!

Чтоб стал он легким, невесомым

И был красиво нарисован

В нем каждый добрый и смешной!

Посеребри мне шар земной —

Чтоб он на елке уместился

И в тонком клюве счастья птица

Его несла к себе домой...

Пока о чуде мы мечтаем —

Не разобьем его, я знаю,

И, даже выронив, поймаем!

Посеребри мне шар земной!



До новых встреч!

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

Лечущий Врач

Medical Journal

Декабрь 2014, № 12

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Воспалительные заболевания органов малого таза: влияние на репродуктивное состояние женщин, перспективы лечения/ Т. Н. Савченко, А. З. Хашукоева, И. Ю. Ильина, М. И. Агаева, И. А. Дергачева, М. Р. Нариманова 8

Inflammatory diseases of small pelvis organs: influence on reproductive state of women, prospects of the treatment/ T. N. Savchenko, A. Z. Khashukoeva, I. Yu. Ilyina, M. I. Agaeva, I. A. Dergacheva, M. R. Narimanova 8

Влияние ретрохориальной гематомы на исход беременности при привычном невынашивании/ А. М. Торчинов, М. М. Умаханова, Г. Л. Доронин, М. В. Мазуркевич, М. Г. Рон 12

The significance of retrochorial hematoma at pregnancy miscarriage/ A. M. Torchinov, M. M. Umakhanova, G. L. Doronin, M. V. Mazurkevich, M. G. Ron. 12

Клинико-патогенетическое обоснование применения рекомбинантного ИФН альфа-2β с антиоксидантами (токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) у женщин в постоперационном периоде после самопроизвольного выкидыша/ Е. П. Федорова, Н. В. Зароченцева, И. В. Полеско, В. В. Малиновская 17

Clinico-pathogenetic rationale for the use of recombinant interferon alpha-2β antioxidant tocopherol acetate and ascorbic acid in women in the postoperative period after spontaneous miscarriage/ E. P. Fedorova, N. V. Zarochentseva, I. V. Polesko, V. V. Malinovskaya 17

Проблемы изменения репродуктивного поведения и реализации репродуктивной функции/ М. А. Машина, Е. И. Шарапова, В. Н. Кузьмин 22

Problems of changing reproductive behavior and implementation of reproductive function/ M. A. Mashina, E. I. Sharapova, V. N. Kuzmin. 22

Лечение мастопатии и масталгии/ М. Л. Максимов 25

Treatment of mastopathy and mastalgia/ M. L. Maksimov 25

Под стекло 28

Under the glass 28

Синдром диабетической стопы: тактика профилактических вмешательств/ И. В. Друк, Г. И. Нечаева, Е. А. Ряполова 30

Prophylaxis interventions tactics with diabetic foot syndrome/ I. V. Druk, G. I. Nechaeva, E. A. Ryapolova 30

Применение альфакальцидола в лечении остеопороза/ М. И. Шупина, Г. И. Нечаева 37

Application of alfacalcidol in osteoporosis treatment/ M. I. Shupina, G. I. Nechaeva. 37

Роль кальция, витамина D₃ и остеотропных минералов в профилактике и комплексном лечении перелома берцовой кости: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого эксперимента/ В. И. Демидов, Н. Ю. Жидоморов, О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. Ю. Волков, В. Н. Носиков 42

Meaning of calcium, D₃ vitamin and osteotropic minerals in treatment and complex therapy of cannon-bone fracture: the results of randomized placebo-controlled experiment/ V. I. Demidov, N. Yu. Zhidomarov, O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, A. Yu. Volkov, V. N. Nosikov 42

Новая парадигма ожирения/ И. В. Самородская 48

The new paradigm of obesity/ I. V. Samorodskaya 48

Коллоквиум

Colloquium



Страничка педиатра
Pediatrician's page

Современные подходы к рациональной терапии бактериальных диарей/	
M. K. Bekhtereva, A. M. Lukyanova, T. S. Khorosheva, O. A. Volokhova, A. S. Kvetnaya	54
Modern approaches to rational therapy of bacterial diarrheas/ M. K. Bekhtereva,	
A. M. Lukyanova, T. S. Khorosheva, O. A. Volokhova, A. S. Kvetnaya	54
Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков: причины, диагностика,	
лечение (часть 1)/ В. В. Смирнов, А. И. Морозкина, М. Д. Утев	58
Hyperprolactinemia syndrome in children and adolescents: reasons, diagnostics,	
treatment (part 1)/ V. V. Smirnov, A. I. Moroskina, M. D. Utev	58
Инфекционные заболевания урогенитального тракта у подростков и молодежи как	
фактор риска формирования нарушений репродуктивного здоровья (часть 2)/	
Ю. Н. Кузнецова, Н. В. Зильберберг, Н. П. Евстигнеева	61
Infectious diseases of the urogenital tract in adolescents and young people as a risk	
factor for the reproductive disorders (part 2)/ Y. N. Kuznetsova, N. V. Zilberberg,	
N. P. Evstigneeva	61

Актуальная тема
Topical theme

Новые критерии в оценке эффективности лечения больных гонартрозом/	
A. С. Канаев, Н. П. Акимов, С. Н. Шатохина, Н. В. Загородный	64
New criteria in the estimation of treatment efficiency for patients suffering from	
gonarthrosis/ A. S. Kanaev, N. P. Akimov, S. N. Shatokhina, N. V. Zagorodny	64
Ассоциация полиморфизма гена ICAM-1 с прогрессирующим течением	
хронического гепатита С/ К. Р. Дудина, К. А. Царук, С. А. Шутько, О. О. Знойко,	
Д. Д. Абрамов, Н. О. Бокова, К. С. Скрупский, Н. Д. Ющук	67
Association of ICAM-1 gene polymorphism with progressing clinical course of chronic C	
hepatitis/ K. R. Dudina, K. A. Tsaruk, S. A. Shutko, O. O. Znoyko, D. D. Abramov,	
N. O. Bokova, K. S. Skrupsky, N. D. Yuschuk	67
Скелетно-мышечные боли/ Н. В. Латышева, А. А. Пилипович, А. Б. Данилов	72
Skeletal-muscular pains/ N. V. Latysheva, A. A. Pilipovich, A. B. Danilov	72
Дифференциальный диагноз острых диарейных инфекций и острого аппендицита/	
Т. С. Леванчук, П. Г. Филиппов, О. Л. Огиенко	76
Differential diagnoses of acute diarrheal infections and acute appendicitis/	
T. S. Levanchuk, P. G. Filippov, O. L. Ogienko	76

Клинические исследования
Clinical trials

Возможности повышения эффективности терапии неспецифического вагинита	
и цервицита/ Ю. Н. Перламутров, Н. И. Чернова	79
Possibilities of increasing efficiency of non-specific vaginitis and cervicitis therapy/	
Yu. N. Perlamutrov, N. I. Chernova	79
Клиническая эффективность препарата Реаферон-ЕС-Липинт в терапии гриппа	
и ОРВИ/ В. А. Исаков, В. Я. Сергеева, Т. Е. Ефимова, И. В. Каболова, С. Н. Таргонский,	
О. Н. Мухина, М. Г. Шарыпова	84
Clinical efficiency of Reaferonum-ES-Lipint preparation in flu and ARVI therapy/	
V. A. Isakov, V. Ya. Sergeeva, T. E. Efimova, I. V. Kabolova, S. N. Targonsky, O. N. Mukhina,	
M. G. Sharypova	84
Влияние парентеральных форм омепразола, рабепразола и фамотидина	
на внутрижелудочный pH/ Д. С. Бордин, И. Е. Хатьков, Е. А. Черноусова, О. Б. Янова,	
О. И. Березина	87
Influence of parenteral forms of omeprazole, rabeprazole and famotidine on endogastric	
pH/ D. S. Bordin, I. E. Khatkov, E. A. Chernousova, O. B. Yanova, O. I. Berezina	87
Исследование эффективности, переносимости и безопасности гиалуроновой	
кислоты у пациентов с остеоартрозом коленных суставов/ С. Г. Аникин,	
Л. И. Алексеева, Е. М. Зайцева, Н. Г. Кашеварова, Т. А. Короткова, Е. П. Шарапова	92
The efficacy tolerability and safety of hyaluronic acid in knee osteoarthritis/	
S. G. Anikin, L. I. Alekseeva, E. M. Zaiceva, N. G. Kashevarova, T. A. Korotkova,	
E. P. Sharapova	92
Последипломное образование	96
Postgraduate education	96

Alma mater

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, академик РАЕ 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)

В Москве состоялся семинар для членов локальных этических комитетов

Работа локальных этических комитетов (ЛЭК) направлена на контроль за соблюдением этических принципов при проведении клинических исследований. Несмотря на то, что проблема является актуальной для России, вопрос об этической составляющей медицинских исследований поднимается в профессиональном сообществе крайне редко.

Руководитель семинара Е. А. Вольская отметила, что особенно интересными для участников семинара оказались дискуссии, в которых приняли активное участие более половины присутствовавших. Темы дискуссий, такие как «Возможности ускорения работы локальных этических комитетов», «Проблемы при этической оценке инициативных исследований, в т. ч. диссертаций», «Прецеденты отказов в одобрении клинических исследований», были подсказаны самими участниками, поэтому они вызвали живой интерес и обусловили обмен мнениями и важной информацией. Формат чередования докладов представителей регуляторных органов и членов региональных комитетов с дискуссиями является самым адекватным и эффективным для работы семинара.

По итогам работы семинара было принято решение о необходимости проводить подобные встречи ежегодно в формате Всероссийской конференции. Они помогают не только узнать об актуальных проблемах этики клинических исследований, но и обменяться опытом работы с коллегами из других регионов. По предложению руководителя семинара Е. А. Вольской был сформирован программный комитет, который разработает программу конференции 2015 г. для членов ЛЭК. В состав комитета вошли представители ЛЭК из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани и Новосибирска.

Традиционная китайская медицина в фокусе внимания российской медицины

Очередным шагом для выхода традиционных методик на официальный уровень в российской системе здравоохранения станет проведение в Санкт-Петербурге XI Всемирного конгресса по китайской медицине.

По мнению отечественных специалистов, традиционную китайскую медицину (ТКМ) отличает концептуальный холистический подход к лечению заболеваний, телесному и духовному здоровью человека. Целостное видение причин недугов, принципов исцеления, высокая эффективность лечения, характерные для ТКМ, привлекают к ней внимание ученых-медиков и клиницистов не только России, но и многих стран мира.

Эти аргументы стали решающими в деле более активного использования методик китайской медицины в практике российских врачей. В настоящее время более 30 медицинских вузов России обучают методам ТКМ в рамках специальности «лечебное дело». Потребность в более глубоких знаниях дисциплин ТКМ с каждым днем растет. Отвечая на эти запросы, увеличивается число учебных часов, расширяется тематика учебных программ по ТКМ в рамках высшего и постдипломного образования.

Большим плюсом для российского здравоохранения является факт одобрения МЗ РФ методов ТКМ, а также их использования на совершенно законных основаниях. В 2013 г. МЗ РФ приказом утвердил номенклатуру специальностей медицинских и фармацевтических работников. В этот перечень вошли врачи, получившие специализацию по рефлексотерапии и мануальной терапии. С этого момента возросло число государственных и частных медицинских лечебно-профилактических учреждений, в штате которых работают дипломированные врачи-рефлексотерапевты и мануальные терапевты.

Примером значительного вклада в систему подготовки специалистов по ТКМ служит Сибирский институт интегративной медицины, который открылся в 2014 г. в Новосибирске. Институт представляет собой многоступенчатый образовательный комплекс, в рамках которого изучаются фундаментальные основы китайской медицины, методы диагностики, коррекции состояния организма, профилактики и лечения заболеваний.

Обучение врачей проводится по программе Тяньцзиньского университета ТКМ (КНР), имеющей высокий международный статус. Программа прошла согласования с Всемирной федерацией обществ китайской медицины (WFCMS) и получила официальное утверждение в России.

Активный интерес и использование методов ТКМ в российской медицинской практике стали весомым основанием для организации XI Всемирного конгресса по ТКМ на территории России.

Железный элемент здоровья будущей мамы

30 ноября 2014 г. в России отмечался День матери, который ежегодно проходит в последнее воскресенье ноября. Целью этого события является поддержание традиции бережного отношения к женщине, особо отметить ее значение в нашей жизни, а также обратить внимание на вопросы, связанные с благополучием матерей и беременных. Одним из наиболее важных вопросов является здоровье тех, кто вскоре станет мамой. Поэтому именно в этот день специалисты стремятся еще раз напомнить о факторах, от которых оно зависит.

Владимир Бурлев, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» им. академика В. И. Кулакова МЗ РФ: «При беременности потребность в железе значительно возрастает. Объем крови увеличивается почти на 50%, нужно больше гемоглобина, чтобы питать оба организма. Если в обычном состоянии женщине необходимо 18 мг железа в сутки, то при беременности потребность возрастает до 33 мг в сутки. Подавляющее большинство женщин к наступлению беременности уже имеют истощенные запасы железа в организме, так называемый скрытый дефицит железа. Едва ли его возможно восполнить только за счет питания, поэтому многим показан прием препаратов, содержащих железо и витамины в количестве, соответствующем рекомендациям ВОЗ и отечественных специалистов».

Нехватка железа в организме беременных может привести к весьма серьезным осложнениям. Среди них — увеличение риска прерывания беременности, отставание роста

плода, патологические кровопотери при родах, слабая родовая деятельность, преждевременные роды, малый вес плода при рождении, а также инфекционные осложнения после родов. Дефицит железа в организме матери также может привести к развитию дефицита железа и анемии у новорожденных, что также негативно сказывается на их развитии, ведь этот микроэлемент жизненно необходим для нормального роста, неврологического и психологического здоровья детей. Во многих странах мира ведется активная работа по профилактике этой проблемы на государственном уровне.

В России будут готовить специалистов для фармацевтической промышленности по новым стандартам

В Санкт-Петербурге 21 ноября собрались около 100 представителей (из которых 18 деканов, 16 заведующих кафедрами) фармацевтических факультетов и их заместителей из ведущих медицинских вузов страны, чтобы впервые за 10 лет пересмотреть программу обучения студентов-фармацевтов. Задача — найти решение ключевой проблемы российской фармацевтической промышленности — «острого голода» в сотрудниках.

Нехватка высококвалифицированного персонала для медицинской промышленности ставит под угрозу выполнение целевой федеральной программы «Фарма-2020». Сегодня подготовка по специальности «Фармация» во многом ориентирована на сферу обращения лекарственных препаратов. По данным СПХФА около 80% студентов вуза уходят работать в ритейл (аптеки). Но к 2020 г. в России будет более 400 современных фармацевтических предприятий. Логика развития диктует необходимость подготовки кадров для сферы исследований и разработок, управления качеством, регуляторных отношений.

Для обсуждения вопросов разработки новых подходов к образованию в Санкт-Петербург приехали деканы фармацевтических факультетов и их заместители со всей страны: из Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, Витебского государственного медицинского университета, Казанского государственного медицинского университета, Новосибирского государственного медицинского университета, Пятигорского медико-фармацевтического института и других вузов. Работа велась в рамках учебно-методической комиссии «Преподавание фармацевтических дисциплин». Сегодня в России провизоров готовят в 55 вузах страны (35 МЗ России, 18 Минобрнауки России, 1 Минобороны России, 1 частный).

На современном рынке большой объем биотехнологических препаратов, но практически ни в одной образовательной программе по фармацевтике о них ничего не сказано. Студенты имеют очень смутное представление о том, что такое моноклональные антитела, пептиды, сигнальная система. Комиссия обсуждала необходимость введения в программу обучения генетики, молекулярной биологии, изучение вопросов контроля качества и фармацевтического анализа биопрепаратов, вакцин-сывороток, иммунобиологических препаратов.

Не хватает и курсов по медицинской физике, информатике, статистике. Но в целом сегодняшнее образование имеет очень серьезную базу, и достаточно дополнить его востребованными компетенциями. Много говорилось о том, что важно развивать академическую мобильность. У каждого вуза есть направления, в которых они наиболее сильны. Студенты должны иметь возможность получать знания по какому-то направлению там, где оно наиболее глубоко изучено.

«Главная задача учебно-методической комиссии «Преподавание фармацевтических дисциплин» — разработать образовательные программы, которые будут готовить специалистов, обладающих знаниями и навыками, необходимыми для современной фармацевтической промышленности России. Все это возможно только в тесном сотрудничестве с российскими фармацевтическими компаниями», — отметил ректор Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии И.А.Наркевич.

Новое в лечении бронхиальной астмы

13 ноября 2014 г. состоялась пресс-конференция «Новое дыхание в терапии бронхиальной астмы». В мероприятии приняли участие эксперты: С.Н.Авдеев, д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России; В.В.Архипов, д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М.Сеченова; А.С.Белевский, д.м.н., профессор, кафедра пульмонологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова, главный пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы.

Бронхиальная астма представляет собой важнейшую медико-социальную проблему: в мире этим заболеванием уже страдает около 300 млн человек и заболеваемость продолжает расти. Имеющиеся в арсенале врачей лекарственные средства позволили значительно улучшить состояние пациентов с бронхиальной астмой, однако даже при проведении регулярной терапии около половины всех пациентов не достигают контроля над заболеванием. Это значит, что они по-прежнему страдают от приступов одышки и вынуждены ограничивать свою повседневную активность. Симптомы и обострения бронхиальной астмы приводят к огромным экономическим потерям из-за пропусков работы и учебы.

Новый препарат Спирива Респимат зарегистрирован в качестве дополнительной терапии у взрослых пациентов с бронхиальной астмой, получающих поддерживающее лечение ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС, ≥ 800 мг будесонида или его аналога в день) в сочетании с ингаляционными бета₂-агонистами длительного действия (ДДБА), которые перенесли в течение предыдущего года одно или более обострений бронхиальной астмы.

Новое показание для препарата Спирива Респимат в терапии бронхиальной астмы базируется на результатах широкомасштабного клинического исследования III фазы в рамках программы UniTinA-asthma® с участием взрослых пациентов, у которых сохранялись симптомы заболевания на фоне терапии ИГКС или ИГКС/ДДБА.



XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6 – 10 апреля 2015 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

• Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению основных заболеваний человека • Проблемы морали и этики современного медицинского сообщества. Врачебные ошибки • Медицина в XXI веке – превентивная, предсказательная, персонализированная. Формирование здорового образа жизни • Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии в непрерывном профессиональном обучении • Современные подходы и инновационные технологии в профилактике, диагностике и лечении неинфекционных заболеваний. Взгляды врачей разных специальностей • Клинические рекомендации научно-практических медицинских обществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека • Диспансеризация. Внедрение высокотехнологичных диагностических мобильных систем в практику здравоохранения • Редкие болезни. Организация медицинской помощи, лекарственного обеспечения и социальной поддержки пациентов • Рациональное использование современных лекарственных средств в условиях поликлиники. Формулярная система, основанная на принципах доказательной медицины • Совершенствование скорой и неотложной медицинской помощи • Медицина катастроф. Актуальные вопросы • Междисциплинарные аспекты репродуктивного здоровья молодежи • Высокотехнологическая медицинская помощь в педиатрической практике.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ.

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- **Кардиология** (тромбозы и анти тромботическая терапия)
- **Кардиология** (артериальная гипертония)
- **Гастроэнтерология**
- **Эндокринология**
- **Гематология** (клиническая гемостазиология)
- **Педиатрия** (кардиология)
- **Педиатрия** (гастроэнтерология раннего возраста)
- **Педиатрия** (догоспитальная помощь)
- **Педиатрия** (антибактериальная терапия)
- **Педиатрия** (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- **Кардиология**
- **Внутренние болезни**
- **Гастроэнтерология**
- **Стоматология**

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

«НОВОЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСНОВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА»

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится **«Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XVI выпуск).**

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ

СРОКИ ПРИЕМКИ

Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию
Конкурсные работы с комплектом сопроводительных документов
Регистрационные карты (приложение 4)
Заявки на участие в Выставке (приложение 6)

до 26. 12. 14
до 15. 12. 14
до 19. 01. 15
до 25. 03. 15
до 07. 03. 15

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)
Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)
reg@medlife.ru (конкурсные карты)
kongress-omo@mail.ru (регистрационные карты)
trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)
secretariat@medlife.ru (выставление счетов)

Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru
Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат
Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

Воспалительные заболевания органов малого таза: влияние на репродуктивное состояние женщин, перспективы лечения

Т. Н. Савченко, доктор медицинских наук, профессор
 А. З. Хашукоева, доктор медицинских наук, профессор
 И. Ю. Ильина
 М. И. Агаева¹
 И. А. Дергачева
 М. Р. Нариманова

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

Резюме. Рассмотрены вопросы лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), подходы к оптимальному выбору режимов терапии. Антибактериальная терапия ВЗОМТ основывается на понимании их полимикробной этиологии и тесной связи с инфекциями, передаваемыми половым путем.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции, передаваемые половым путем, амоксициллин.

Abstract. The issues of treatment of inflammatory diseases of small pelvis organs (IDSP) were considered, as well as the approaches to the optimum selection of therapeutic modes. Antibacterial therapy of IDSP is based on the awareness of their poly-microbial aetiology and close connection with sexually transmitted infections.

Keywords: inflammatory diseases of small pelvis organs, sexually transmitted infections, amoxyciline.

В структуре гинекологической патологии воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают лидирующие позиции и составляют 60–65% всех гинекологических заболеваний [1]. С 1991 г. в России отмечается рост гинекологической патологии, в том числе и воспалительных заболеваний гениталий, с тех пор частота ВЗОМТ не имеет тенденции к снижению. Ежегодная частота развития сальпингитов и оофоритов среди женщин в США и в странах Европы составляет 10–13 случаев на 1000 женщин [2]. Наибольший пик заболеваемости ВЗОМТ наблюдается у лиц от 15 до 24 лет, после 30 лет их частота значительно снижается, что может быть связано с изменением полового поведения женщин и появлением защитных антител в цервикальном канале [3, 4].

Термин «ВЗОМТ» объединяет следующие нозологии: эндометрит, сальпингит, оофорит, параметрит, tubo-овариальный абсцесс и пельвиоперитонит. Причиной ВЗОМТ в большинстве случаев являются инфекции,

передаваемые половым путем (ИППП). В 60–70% случаев ВЗОМТ вызываются сочетанием гонококков и хламидий [4]. Кроме того, частой причиной ВЗОМТ являются ассоциации грамотрицательных неспорообразующих (бактероиды, фузобактерии) и грамположительных анаэробных микроорганизмов (пептострептококки, клостридии), аэробной грамотрицательной флоры (кишечная палочка, протеи, энтеробактерии) и реже грамположительной (стрептококк, энтерококк, стафилококк) микробной флоры [5]. Наиболее часто воспалительные заболевания органов репродуктивной системы являются следствием восходящей инфекции, однако возможна диссеминация инфекционных возбудителей из очагов первичной инфекции лимфогенным, гематогенным и контактным путями.

ВЗОМТ являются серьезным фактором риска нарушения репродуктивного здоровья женщин, обуславливая развитие синдрома хронических тазовых болей (24%), невынашивания беременности (45%), бесплодия (40%) и эктопической беременности (3%) [6]. Механизмы патогенного воздействия инфекционных агентов на репродуктивную функцию женщин многообразны: развитие воспалительных реак-

ций обуславливает патологическую афферентацию в отделы центральной нервной системы (ЦНС), регулирующие гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему. В результате этих изменений происходит снижение эндокринной функции яичников, при котором нередко нарушается процесс овуляции. Изменения в яичниках приводят к нарушению продукции эстрогенов и прогестерона. Наиболее частое последствие хронического оофорита — абсолютная или относительная прогестероновая недостаточность. Хроническая ановуляция, являющаяся следствием ВЗОМТ, создает серьезный риск развития злокачественных новообразований яичников [7, 8]. В результате воспаления происходят морфологические изменения в ткани эндометрия и нарушение функции его рецепторов [7]. Помимо этого известно, что ВЗОМТ приводят к снижению активности иммунной системы, проявляющейся в угнетении интерферогенеза и в снижении активности NK-клеток [8].

Развитие воспалительных процессов в период беременности может приводить к выработке аутоантител к аллоантигенам плода, в результате возникает гибель продукта зача-

¹ Контактная информация:
 Madlen1690@mail.ru

тия в ранние сроки беременности. На поздних сроках гестации ВЗОМТ могут приводить к развитию плацентарной недостаточности (ПН), а также к различной патологии беременности [9]. А инфекционные возбудители ВЗОМТ имеют высокий удельный вес в структуре внутриутробного инфицирования (ВУИ) и врожденных пороков развития плода (ВПР) [7]. По данным Центров по контролю за заболеваниями (США), у беременных наиболее часто выявляется герпетическая, гонококковая, хламидийная инфекции, а также различные комбинации условно-патогенных микроорганизмов [9]. Однако риск перинатальной инфекции, связанный с отдельными инфекционными агентами, определяется не только их распространенностью в популяции, но и частотой передачи. Высокий риск перинатального инфицирования характерен для гонококковой (30%) и для хламидийной (20–40%) инфекций. Наибольшую опасность для перинатального заражения новорожденного представляют острые первичные формы инфекции [10].

Для ВЗОМТ характерно длительное, рецидивирующее течение с нарушением функций репродуктивной, эндокринной и иммунной систем, а также со снижением компенсаторно-приспособительных возможностей организма [9]. В последнее время в большинстве случаев острое начало ВЗОМТ и яркая клиническая симптоматика сменяются субклиническим течением с постепенным переходом в хроническую форму, что значительно осложняет клиническую диагностику данных заболеваний [11]. При этом несвоевременная диагностика и лечение способствуют распространению воспалительного процесса в верхние отделы генитального тракта и формированию состояний, угрожающих репродуктивному здоровью женщин. Клинические проявления ВЗОМТ возможны в виде: периодических болей внизу живота, усиливающихся в начале или в конце менструаций (часто интенсивность болей не соответствует изменениям в репродуктивных органах); зуда в области промежности; изменения либидо, аноргазмии, вагинизма, диспареунии; белей (слизисто-гнойных, слизистых); резей при мочеиспускании; учащенной дефекации (следствие дисфункции прямой кишки) [12]. С учетом тяжести клинической диагностики и последствий недиагностированных случаев были предложены «малые критерии»

Таблица 1 АБТ ВЗОМТ: рекомендации Центра по контролю за заболеваниями (США) 2010 г.		
	Рекомендованные режимы	Альтернативные режимы
Госпитальная терапия	Режим А: цефотетан 2 г в/в каждые 12 ч или цефокситин 2 г в/в каждые 6 ч + доксидиклин 100 мг внутрь или в/в каждые 12 ч Режим В: клиндамицин 900 мг в/в каждые 8 ч + гентамицин 2 мг/кг в/в или в/м, затем 1–5 мг каждые 8 ч или 3–5 мг/кг каждые 24 ч	Ампициллин/сульбактам 3 г в/в каждые 6 ч + доксициклин 100 мг внутрь или в/в каждые 12 ч
Амбулаторная терапия	Цефтриаксон 250 мг в/м 1 раз + доксициклин 100 мг 2 раза/сут (14 дней) + метронидазол 500 мг 2 раза/сут (14 дней) или Цефокситин 2 г в/м (с пробенецидом 1 г внутрь) + доксициклин 100 мг 2 раза/сут (14 дней) + метронидазол 500 мг 2 раза/сут (14 дней) или Цефалоспорины II поколения 1 доза + доксициклин 100 мг 2 раза/сут (14 дней) + метронидазол 500 мг 2 раза/сут (14 дней)	Амоксициллин/клавулат 625 мг 3 раза/сут (14 дней) + доксициклин 100 мг 2 раза/сут (14 дней) или Цефтриаксон 250 мг в/м 1 раз + азитромицин 1 г 1 раз/неделю 2 раза + метронидазол 500 мг 2 раза/сут (14 дней)

ВЗОМТ, к которым относят болезненность при пальпации в нижней части живота, болезненность в области придатков и болезненные тракции шейки матки [11, 13]. Дополнительными критериями ВЗОМТ являются повышение температуры тела свыше 38,3 °С; патологические выделения из шейки матки и влагалища; воспалительные изменения в крови и лабораторное подтверждение возбудителя инфекции. При диагностике ВЗОМТ важно выявление групп риска: наличие в анамнезе инфекций, передающихся половым путем, и предшествующих эпизодов; операции на органах малого таза и внутриматочные манипуляции; наличие в анамнезе осложненных беременностей и родов; длительное использование внутриматочных средств; частая смена половых партнеров, без использования барьерной контрацепции [13]. Для диагностики ВЗОМТ необходимо дополнительное обследование, большое значение придается бактериоскопическому, бактериологическому методам, полимеразной цепной реакции (ПЦР), трансвагинальной сонографии с доплерометрией, гистеро- и лапароскопии [14]. Использование дополнительных диагностических методов оправдано для определения точной локализации, оценки степени распространенности и характера воспалительного процесса, а также для прогнозирования и профилак-

ки осложнений. На основании данных дополнительного обследования определяются доказательные критерии ВЗОМТ: гистопатологическое обнаружение эндометрита, при биопсии эндометрия; данные ультразвукового исследования (УЗИ) — утолщенные, наполненные жидкостным содержимым маточные трубы со свободной жидкостью в брюшной полости или без таковой либо tuboовариальное образование; отклонения, обнаруженные при лапароскопии, соответствующие ВЗОМТ, лапароскопия применяется с целью дифференциального диагноза заболевания.

Вопрос терапии ВЗОМТ вызывает большое количество дискуссий. Схемы антибактериальной терапии (АБТ) ВЗОМТ многообразны, но необходимо отметить, что число контролируемых исследований, направленных на оценку эффективности различных схем, не достаточно. В наиболее авторитетных и широко используемых в международной практике американских (табл. 1) и европейских (табл. 2) рекомендациях выбор антибактериальных препаратов (АБП) достаточно ограничен [15]. Кроме того, не все препараты, рекомендуемые, например, в США (цефотетан, цефокситин), доступны или широко распространены в России и других странах. Поэтому рекомендации по режимам антибактериальной терапии ВЗОМТ варьиру-

Таблица 2

АБТ ВЗОМТ: Европейские рекомендации 2012 г. [20]

	Рекомендованные режимы	Альтернативные режимы
Госпитальные режимы	Цефокситин 2 г в/в 4 раза/сут или цефотетан 2 г в/в 2 раза/сут + доксициклин 100 мг внутрь или в/в каждые 12 ч затем доксициклин 100 мг внутрь 2 раза/сут до 14 дней + метронидазол 400 мг внутрь 2 раза/сут до 14 дней Клиндамицин 900 мг в/в 3 раза/сут + гентамицин 2 мг/кг в/в, затем 1,5 мг/кг 3 раза/сут или 3–5 мг/кг 1 раз/сут затем клиндамицин 450 мг 4 раза/сут до 14 дней или доксициклин 100 мг внутрь 2 раза/сут до 14 дней + метронидазол 400 мг внутрь 2 раза/сут до 14 дней	Офлоксацин 400 мг в/в 2 раза/сут 14 дней + метронидазол 500 мг в/в 3 раза/сут 14 дней Ципрофлоксацин 200 мг в/в 2 раза/сут 14 дней + доксициклин 100 мг внутрь 2 раза/сут + метронидазол 400 мг внутрь 2 раза/сут до 14 дней Цефтриаксон 500 мг в/м 1 раз + азитромицин 1 г внутрь 8 дней Моксифлоксацин 400 мг 1 раз/сут 14 дней
Амбулаторные режимы	Цефтриаксон 500 мг в/м 1 раз или цефокситин 2 г в/м 1 раз с пробенецидом 1 г внутрь + доксициклин 100 мг внутрь 2 раза/сут до 14 дней + метронидазол 400 мг внутрь 2 раза/сут до 14 дней Офлоксацин 400 мг внутрь 2 раза/сут или левофлоксацин 500 мг внутрь 1 раз/сут + метронидазол 500 мг внутрь 2 раза/сут 10–14 дней	У пациентов высокого риска по гонококковой инфекции необходим цефтриаксон 500 мг в/м 1 раз при использовании фторхинолонов

Таблица 3

Критерии госпитализации при ВЗОМТ

Рекомендации США (2010 г.)	Европейские рекомендации (2007 г.)
• невозможность исключения острой хирургической патологии • беременность • отсутствие эффекта от амбулаторного лечения • неспособность или невозможность пациенток соблюдать амбулаторный режим терапии • тяжелое состояние пациентки • тубоовариальный абсцесс	• диагностическая неопределенность • отсутствие эффекта от амбулаторного лечения • тяжелые симптомы • беременность • непереносимость перорального лечения

ют в зависимости от страны. Однако основные принципы выбора АБТ одинаковы: учитывая полимикробную этиологию ВЗОМТ, АБП должны обладать широким спектром действия (гонококки, хламидии, аэробная и анаэробная микрофлора и др.), чаще применяется комбинированная терапия; АБП должны быть безопасны в применении, с минимальными нежелательными лекарственными реакциями; разрешены для приема в период беременности и лактации; предпочтительны препараты с меньшей кратностью приема, а также с возможностью монотерапии; препараты должны создавать высокие концентрации в тканях репродуктивных органов; желательно выбирать препараты, имеющие как парентеральную, так и пероральную формы выпуска (для осуществления ступенчатой терапии); эффективность

препаратов должна быть подтверждена в контролируемых исследованиях.

Терапия должна быть назначена при наличии «минимальных критериев» и отсутствии других причин, способных вызвать наблюдаемую симптоматику [15]. Завышенная диагностическая оценка оправдана, поскольку неправильно или запоздало поставленный диагноз может приводить к серьезным последствиям [16].

С учетом этих требований российскими экспертами разработаны схемы АБТ. Общие положения ведения больных с ВЗОМТ предусматривают схемы амбулаторного и стационарного лечения, состоящие из нескольких препаратов, с учетом полиэтиологичности ВЗОМТ. Пероральная терапия ВЗОМТ на амбулаторном этапе включает: прием амоксициллина (по 1 г 2 раза в день) + офлоксацина (по 400 мг 2 раза в день)

или доксициклина (по 100 мг 2 раза в день), в течение 14 дней. При необходимости назначается парентеральная терапия (табл. 3) (госпитальный этап), предусматривающая внутривенное введение амоксициллина (по 1,2 г 3 раза в день) + офлоксацина (по 400 мг 2 раза в день) в течение 2 дней, далее вышеописанная схема перорального лечения [17]. В России в лечении ВЗОМТ широко используются препараты группы пенициллинов (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат). Применение амоксициллина в терапии ВЗОМТ является обоснованным, учитывая его активность в отношении большинства возбудителей ВЗОМТ (хламидий, гонококков, кишечной палочки и др.) и высокий профиль безопасности [19].

Амоксициллин, полусинтетический пенициллин, обладает бактерицидным действием, имеет широкий спектр действия, нарушает синтез пептидогликана в период деления и роста, вызывает лизис бактерий. Известно, что в лечении послеродового эндометрита в сравнении с другими АБП амоксициллин показал большую эффективность [20]. Амоксициллин является одним из препаратов выбора в лечении гонококковой инфекции в период беременности [21]. Также амоксициллин может быть использован в качестве препарата выбора при антибактериальной профилактике инвазивных вмешательств. Кроме того, амоксициллин способен создавать уровни высоких концентраций в органах репродуктивного тракта [22].

С учетом высокой эффективности в отношении возбудителей ВЗОМТ, оптимальной биодоступности, высокого профиля безопасности, способности создавать высокие уровни концентраций в органах репродуктивной системы, хорошей переносимости препарата, а также возможности приема во время беременности обоснована необходимость включения амоксициллина в схему антибактериальной терапии ВЗОМТ. ■

Литература

1. Еришов Г. В., Бочкарев Д. Н., Смоленов И. В. Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Клин. микробиол. и антимикр. химиотерапия. 2004; 6: с. 193–200.
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (акушерство, гинекология и перинатология) — X пересмотр, ВОЗ, 2004.
3. Серов В. Н., Тихомиров А. Л. Современные принципы терапии воспалительных заболева-

- ний женских половых органов. Методическое пособие. М., 2002. С. 25–43.
4. Прилепская В. Н. Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей. Возможности терапии препаратами для локального применения // Гинекология. 2000; 2 (2): С. 57–59.
 5. Aldridge K. E., Ashcraft D. S. et al. Comparison of the in vitro activities of Bay 12–8039, a new quinolone, and other antimicrobials against clinically important anaerobes // Antimicrob. agents chemother. 1997. Vol. 41 (3). P. 709–711.
 6. Barzyska A., Funch P., Fedder J. et al. Morphology of human Fallopian tubes after infection with Mycoplasma genitalium and Mycoplasma hominis: in vitro organ culture study // Human Reprod. 2007. Vol. 22 (4). P. 968–979.
 7. Bauernfeind A. Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12–8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin // J. Antimicrob. Chemother. 1997. Vol. 40 (5). P. 639–651.
 8. Bebear C. M., de Barbeyrac B., Pereyre S. et al. Activity of moxifloxacin against the urogenital mycoplasmas Ureaplasma spp., Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis // Clin. Microbiol. Infection. 2008. Vol. 14 (8). P. 801–805.
 9. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // Morbidity and Mortality Weekly Report. 2010. Vol. 59 (№. RR-12). 110 p.
 10. Bradshaw C. S., Chen M. Y., Fairley C. K. Persistence of Mycoplasma genitalium following azithromycin therapy // PLoS ONE. 2008. Vol. 3 (11). P. e3618. doi:10.1371/journal.pone.0003618.
 11. Савченко Т. Н., Новикова Л. И., Дондуп О. Н., Протопопова Л. О. Маркеры острой фазы воспаления при невынашивании беременности в ранние сроки гестации // Российский вестник акушерства и гинекологии. 2008. Т. 7. № 2. С. 13–15.
 12. Современные принципы диагностики и терапии воспалительных заболеваний придатков матки. Методические рекомендации, Кемерово, 2004, с. 48.
 13. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии / Под ред. Г. М. Савельевой. М.: МИА, 2006. С. 487–501
 14. Чеботарев В. В. Урогенитальный хламидиоз: современные проблемы диагностики, патогенеза, лечения // Венерология. 2004. № 1. С. 43–48.
 15. Banikarim C., Chacko M. R. Pelvic inflammatory disease in adolescents // Semin Pediatr Infect Dis. 2005 Jul; 16 (3): 175–180.
 16. Beigi R. H., Wiesenfeld H. C. Pelvic inflammatory disease: new diagnostic criteria and treatment // Obstet Gynecol Clin North Am. 2003, Dec; 30 (4): 777–793.
 17. Кузмин А. А. Современный подход к антибиотикопрофилактике при абортах и «малых» гинекологических операциях // Гинекология. 2005, т. 7, № 2.
 18. Тихомиров А. Л., Сарсания С. И. Комплексное лечение смешанных генитальных инфекций // Гинекология. 2004, т. 6, № 6, с. 14–17.
 19. Тютюнник В. Л., Алиева С. А. Серов В. Н. Антибактериальная терапия заболеваний, передающихся половым путем, и лечение ее грибковых осложнений // Фарматека. 2003. № 11 (74). С. 20–26.
 20. Абрамченко В. В., Башмакова М. А., Корхов В. В. Антибиотики в акушерстве и гинекологии. СПб: Спецлит, 2000. 220 с.
 21. Cirau-Vigneron N., Barrier J., Becue J. et al. Amoxycillin/clavulanic acid ('Augmentin') compared with combination of aminopenicillin, aminoglycoside and metronidazole in the treatment of pelvic inflammatory disease // Pharmatherapeut. 1989. Vol. 5 (5). P. 312–319.
 22. Dalhoff A. In vitro activities of quinolones // Expert Opinion on investigational drugs. 1999. Vol. 8 (2). P. 123–137.
 23. Heystek M., Ross J. D. PID Study Group. A randomized double-blind comparison of moxifloxacin and doxycycline/metronidazole/ciprofloxacin in the treatment of acute, uncomplicated pelvic inflammatory disease // International journal of STD & AIDS. 2009. Vol. 20 (10). P. 690–695.

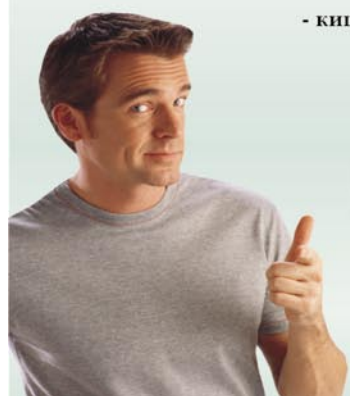
АМОСИН®

современный представитель
группы полусинтетических аминопенициллинов

Амосин® является оптимальным средством в амбулаторной практике при лечении:

- инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов (отит, синусит, бактериальная ангина);
- пневмонии;
- острых инфекций почек и мочевыделительной системы (пиелонефрит, цистит);
- кишечных инфекций (сальмонеллез, дизентерия).





Разве здоровье не чудо?

(А.П. Чехов)

13 лет на отечественном рынке!

Поставки Амосина® со склада ООО "ПОЛЮ" г. Москва (495) 565-41-46 г. Курган (3522) 46-34-31

Товар сертифицирован Рег. уд. 000748/02-2001 torg@pollo.ru www.pollo.ru

Реклама

Влияние ретрохориальной гематомы на исход беременности при привычном невынашивании

А. М. Торчинов, доктор медицинских наук, профессор
М. М. Умаханова, доктор медицинских наук, профессор
Г. Л. Доронин, кандидат медицинских наук
М. В. Мазуркевич, кандидат медицинских наук
М. Г. Рон¹

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

Резюме. В статье отображены результаты собственного исследования беременных с угрозой прерывания беременности с наличием ретрохориальной гематомы в первом триместре на основании динамического наблюдения, ультразвукового исследования и доплерометрии.

Ключевые слова: ретрохориальная гематома, невынашивание беременности, I триместр, доплерометрия, ультразвуковое исследование.

Abstract. The article reflects the results of personal research of the pregnant, with a threat of pregnancy miscarriage and presence of retrochorial hematoma in the I-st trimester, based on dynamic observation, ultrasonography and doppler.

Keywords: retrochorial hematoma, pregnancy miscarriage, I-st pregnancy trimester, doppler, ultrasonography.

Невынашиванием беременности (НБ) называют ее прерывание от момента зачатия до 37 полных недель (259 дней от последней менструации). НБ — это ответ женского организма на любое неблагоприятное в системе «эмбрион—мать—окружающая среда». НБ чаще наблюдается у юных беременных до 20 лет или беременных старше 30 лет. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), привычным выкидышем принято считать наличие в анамнезе у женщины подряд 3 и более самопроизвольных прерываний беременности в срок до 22 недель. Желанная беременность в 15–20% случаев заканчивается досрочным спонтанным прерыванием [1, 2], причем на эмбриональный период приходится до 75% всех репродуктивных потерь, связанных с невынашиванием. НБ как медико-социальная проблема отвечает за уменьшение прироста населения, повышение уровня перинатальной и детской смертности, отрицательное влияние на репродуктивную функцию женщины [3]. При спорадическом (эпизодическом) выкидыше, вследствие ошибки гаметогенеза и образования генетически неполноценного эмбриона, действие повреждающих факторов носит преходящий характер и не нарушает репродуктивную функцию женщины в последующем, но при этом риск потери беременности после первого выкидыша повышается до 13–17%. После двух самопроизвольных выкидышей риск потери желанной беременности возрастает более чем в два раза [4]. Таким образом, достаточно двух последовательных выкидышей, чтобы отнести супружескую пару к категории привычного выкидыша с последующим обязательным обследованием и проведением комплекса

мер по подготовке к беременности. Своевременная оценка развития фетоплацентарной системы, начиная с самых ранних сроков беременности, наряду с применением высокотехнологичных методов: исследование состояния эмбриона/плода, экстраэмбриональных структур, оценка системы «мать—плацента—плод», выявление особенностей развития беременности при различных причинах невынашивания беременности позволяет разработать индивидуальную тактику ведения беременности, профилактические мероприятия, повысить эффективность медикаментозной терапии для сохранения беременности [5, 6]. Для оценки параметров формирования эмбриона и экстраэмбриональных структур, особенностей становления фетоплацентарного комплекса, гемодинамики плода при осложненном течении беременности применяется ультразвуковое исследование (УЗИ), которое определяет диаметр плодного яйца, его величину, позволяет изучить анатомическое и функциональное состояние эмбриона в соответствии со сроком гестации [7]. В норме данные измерений размеров эмбриона при физиологическом течении беременности соответствуют сроку гестации или отстают от него не более чем на 6 дней при наличии регулярного менструального цикла (27–30 дней). При размерах эмбриона от 1,6 мм (копчико-теменной размер — КТР) в норме обязательно должно определяться сердцебиение. Важным является оценка экстраэмбриональных образований (амниона, хориона, экзоцеломы, желточного мешка). При неосложненной беременности желточный мешок относительно быстро увеличивается к 5–9 неделе, замедление роста отмечается с 10–11 недели, и обратное развитие начинается с 11-й недели, вплоть до полной редукции, которая наблюдается в 12–13,5 недель [2, 8]. Во втором и третьем триместрах беременности в ходе проведения УЗИ следует обращать внимание на показатели фетометрии,

¹ Контактная информация: galish_80@mail.ru

Таблица 1

Характеристика беременных группы риска (n = 100)

Клинические данные		УЗИ		Допплерометрия межворсинчатого пространства	
Боли	22 (22%)	Гипертонус	61 (61%)	Множественные цветочные локусы	65 (65%)
Кровянистые выделения из половых путей	34 (34%)	Отсутствие желточного мешка	14 (14%)	Единичные цветочные локусы	27 (27%)
Боли и кровянистые выделения из половых путей	44 (44%)	Гипоплазия амниона	24 (24%)	Отсутствие цветочных локусов	8 (8%)



Рис. 1. Характеристика беременных группы риска (n = 100)

в спиральных артериях и изменение кровотока в артерии желточного мешка является основным доплерометрическим признаком самопроизвольного выкидыша и других осложнений гестационного процесса [7, 8]. Регистрация постоянного кровотока в межворсинчатом пространстве раньше 6-й недели является прогностически неблагоприятным фактором, который ведет к механическому повреждению взаимосвязей организма и эмбриона (образование ретрохориальной гематомы) [10]. Во втором и третьем триместрах беременности важно определить функциональное состояние плаценты, что является следствием нарушенного маточно-плацентарного кровообращения, приводит к развитию хронической внутриутробной гипоксии плода и формированию синдрома задержки развития плода (СЗРП) [11, 12]. У новорожденных от матерей с угрозой прерывания беременности отмечается значительное количество осложнений (асфиксия — 32,1%, внутриутробная гипотрофия — 17%, нарушения мозгового кровообращения — 37,5%) [13].

Целью настоящего исследования было изучение течения и исхода беременности у пациенток с отслойкой хориона (наличием ретрохориальной гематомы) в первом триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Исследовано 100 беременных, от 22–46 лет, средний возраст которых составил $29,3 \pm 3,4$ года. Всем пациенткам после сбора анамнеза и общеклинического осмотра проводилось УЗИ с доплерометрией. Срок гестации составлял от 4 недель до 13-й недели беременности (включительно).

Результаты исследования

При первичном обращении: по результатам клинических данных — боли внизу живота (n = 22, 22%), кровянистые выделения из половых путей (n = 34, 34%), сочетание двух симптомов (n = 44, 44%). По данным УЗИ: гипертонус матки (n = 61, 61%). Желточный мешок не визуализировался (n = 14, 14%), срок беременности которых превышал 9–10 недель, что возможно было связано с физиологическим регрессом желтого тела. Объем гематомы составил от 0,61 до 39,1 см³, средний диаметр гематомы составил 7,2 см. Объемы хориальной и амниотической полостей (n = 76, 76%) соответствовали сроку беременности, и лишь у 24 беременных (24%) обнаружена гипоплазия амниона. По данным доплерометрии: единичные цветочные локусы (n = 27, 27%), множественные (n = 65, 65%) и без цветочных локусов (n = 8, 8%) (табл. 1, рис. 1).

При повторном обращении через 4 нед на фоне медикаментозной поддержки (с применением гестагенов) развития беременности: самопроизвольным выкидышем завершилась беременность у 7 беременных (7%). Стоит отметить, что размеры ретрохориальной гематомы у этих беременных были наибольшими (от 25–39,1 см³), боли внизу живота и кровянистые выделения по интенсивности и характеру не отли-

оценить анатомию плода, состояние плаценты, качество и количество околоплодных вод, исключить маркеры хромосомных аномалий [9]. При динамическом исследовании кровотока у женщин с привычной потерей беременности выявлено постепенное снижение индексов сосудистого сопротивления к 18–19 неделе, по сравнению с беременными без отягощенного анамнеза. К концу беременности этот показатель опять вырастает, что связано с инволютивными изменениями в плацентарной ткани [7]. Кровоток в межворсинчатом пространстве растет при физиологическом течении беременности до 18–21 недели, после чего остается стабильным до родоразрешения. Брадикардия плода по мнению исследователей повышает риск невынашивания и встречается в 80% наблюдений, завершившихся самопроизвольным абортom, тахикардия также является маркером самопроизвольного аборта, но в меньшей степени. Преждевременное исчезновение и аномальная форма желточного мешка также является прогностическим признаком невынашивания беременности. Так, определение по УЗИ размера амниона (диаметр менее 10–12 мм) в 30% свидетельствует о неразвивающейся беременности. Нарушение кровотока

Таблица 2

Характеристика беременных группы риска (n = 93, 93%). Повторное обследование

Клинические данные		УЗИ		Допплерометрия межворсинчатого пространства	
Боли	11 (11%)	Гипертонус	0 (0%)*	Множественные цветочные локусы	5 (5%)
Кровянистые выделения из половых путей	2 (3%)*	Гематома 1. Косвенно 2. Обычная	14 (14%) 5 (5%)	Единичные цветочные локусы	14 (14%)
Боли и кровянистые выделения из половых путей	4 (4%)	Гипоплазия амниона	0 (0%)	Отсутствие цветочных локусов	74 (74%)*

Примечание. * показатели достоверны у беременных при первичном и повторном обращении.



Рис. 2. Характеристика беременных группы риска (n = 93, 93%). Повторное обследование

чались от других женщин исследуемой группы. Повторное обследование остальных 93 (93%) беременных показало, что на фоне терапии умеренные боли внизу живота сохранялись у 11 (11%), кровянистые выделения из половых путей (n = 2, 2%), сочетание двух симптомов (n = 4, 4%). По данным УЗИ: гипертонус матки не выявлен, срок беременности соответствует сроку гестации и прогрессирует. Гематома обнаруживается в виде косвенных УЗИ-симптомов (очаги смешанной эхоплотности с или без кровотока) вокруг плодного яйца (n = 14, 14%), лишь в 5 (5%) случаях выявлена небольшая ретрохориальная гематома, объем которой составил от 11 до 17 см³, средний диаметр гематомы составил 7,2 см. Сравнительный анализ показал, что данные размеры гематомы сохраняются у беременных с изначально большим диаметром гематомы. По данным доплерометрии: единичные цветочные локусы (n = 14, 14%), множественные (n = 5, 5%) и без цветочных локусов у остальных беременных (табл. 2, рис. 2).

При оценке объема амниотической оболочки раннее многоводие обнаружено в 64,2% случаев, раннее многоводие в 13,7% и нормальные значения в 22,1% случаев. Наиболее неблагоприятным прогностическим УЗИ-признаком при привычной потере беременности малого срока является уменьшение объема плодного яйца в сочетании с ранним маловодием [8, 13]. Более благоприятным УЗИ-признаком является раннее многоводие, при котором беременность протекала с осложнениями (76–80%).

Чаще беременность при наличии раннего многоводия осложнялась гестозом — 54%, угрозой преждевременных родов — 58%, преждевременным созреванием плаценты — 37,5%, преждевременным излитием околоплодных вод с развитием аномалий родовой деятельности до 33% (рис. 3) [4, 9].

При оценке желточного мешка амниона у женщин с привычным невынашиванием выявлено, что чрезмерная его дилатация более 7 мм в сроки 7–9 недель или выраженное уменьшение диаметра желточного мешка при осложненном течении беременности всегда прогнозируют неблагоприятный исход. В хорионе у беременных с отягощенным акушерским анамнезом при УЗИ нередко выявляются эконегативные включения, что указывает на наличие генитальной инфекции. Изолированное уменьшение толщины хориона диагностируется редко и, как правило, является маркером угрожающего аборт, который при своевременном начале адекватной терапии гестагенами позволяет пролонгировать беременность до доношенных сроков, что редко удается при сочетанной УЗИ-картине истонченного хориона и других УЗИ-маркеров угрожающего аборт. Анализ данных исследования кровотока выявил, что при неразвивающейся беременности нарушения кровотока в межворсинчатом пространстве у женщин с угрозой выкидыша встречаются в 41,6% случаев (чаще отсутствует артериальный тип кровотока, реже полное отсутствие кровотока), в 58,4% данные у пациенток группы риска не отличаются от данных беременных с неосложненным течением. Еще одним характерным маркером патологии беременности раннего срока является аномальная васкуляризация желточного мешка (наличие только венозного кровотока, без определения артериального) [8]. Нарушение кровотока у беременных группы риска сопровождалось клиническими симптомами угрожающего выкидыша и проходило при прохождении курса терапии, направленной на купирование симптомокомплекса угрожающего выкидыша и препаратов, улучшающих маточно-плацентарный кровоток (Курантил 75 мг/сут, Трентал 300 мг/сут, Актовегин 600 мг/сут). Из наиболее частых причин, приводящих к раннему многоводию, отмечены: наличие инфекции половых органов (уреаплазма, микоплазма, грибы рода *Candida*, микст-инфекция).

Заключение

Таким образом, при угрозе прерывания беременности, осложнившейся ретрохориальной гематомой, необходимо учитывать локализацию и объем гематомы, оценить объем экстраэмбриональных структур, желтого тела в яичнике и его васкуляризацию для выбора тактики ведения беременности. Риск прерывания беременности прямо пропорционален размерам ретрохориальной гематомы, соответственно, чем больше размеры гематомы и интенсивнее кровотоки в участке, тем хуже прогноз и исходы беременности. По данным исследо-

URIAGE

EAU THERMALE

ГАММА СПЕЦИФИЧЕСКИХ АДАПТИРОВАННЫХ СРЕДСТВ

СРЕДСТВА ИНТИМНОЙ ГИГИЕНЫ

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

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

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

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



URIAGE

EAU THERMALE

Дерматологические лаборатории
Урьяж – Франция

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



вателей, сопоставление клинических признаков с данными УЗИ позволило выделить следующие особенности течения беременности: для корпорального расположения гематомы наиболее характерны боли внизу живота, в то время как при супрацервикальной гематоме всегда обнаруживались кровянистые выделения из половых путей. Анализ течения и исхода выявил более неблагоприятное прогностическое течение беременности, чем при супрацервикальной локализации гематомы. Можно сделать выводы, что признаками неразвивающейся беременности по УЗИ являются: отсутствие артериального кровообращения, невозможность регистрации кровообращения в межворсинчатом пространстве; полное отсутствие или регистрация только венозного типа кровотока в сосудах желточного мешка; повышение пульсационного индекса (ПИ) в артерии пуповины (более 4,0); сочетанные нарушения кровотока в венозном протоке и артерии пуповины плода. УЗИ-критериями самопроизвольного выкидыша достоверно являются: наличие ретрохориальной гематомы большого объема (более 20 мл) и повышение сосудистого сопротивления в межворсинчатом пространстве и спиральных артериях; повышение сосудистого сопротивления в артериях желточного мешка; сохранение пульсирующего спектра кровотока в вене пуповины. Как видно из исследования, женщины с невынашиванием беременности в анамнезе составляют высокую группу риска не только самопроизвольного прерывания беременности, но и развития других осложнений гестационного процесса и нарушений функционального состояния плода (фетоплацентарная недостаточность (ФПН), СЗРП)). Таким образом, с целью улучшения прогноза течения беременности, ее прерывания, формирования ФПН и развития СЗРП следует провести комплекс лечебно-диагностических и профилактических мероприятий с использованием современных технологий, направленных на раннюю диагностику, коррекцию лечения и улучшение состояния беременной, что позволяет снизить частоту потери беременности, неблагоприятных исходов и перинатальной смертности. Кроме того, следует отметить, что дифференцированный подход к терапии, основанный на данных УЗИ и доплерометрии, позволяет значительно снизить частоту потери беременности в первом триместре и других осложнений гестационного процесса. Прогноз в отношении дальнейшего развития беременности в таких случаях зависит как от абсолютных размеров гематомы, так и от ее размеров относительно величины имеющегося в полости матки плодного яйца. У пациенток с небольшими гематомами имеются все шансы на благоприятный исход, в отличие от тех, у кого объем гематомы составляет более 60 см³ или

более 40% от объема плодного яйца, даже с учетом того, что при первичном эхографическом обследовании удастся зарегистрировать наличие сердцебиений у плода. Прогноз также зависит от того, скапливается ли кровь в полости матки или изливается в виде кровяных выделений. Иногда в первом триместре беременности могут возникать сложности дифференцирования с помощью эхографии ретрохориальной гематомы от замершего плодного яйца при беременности двойней. Для «пустого» плодного яйца или плодного яйца с погибшим эмбрионом характерна более округлая форма, в отличие от гематомы, которая по виду напоминает полумесяц. В ранние сроки (2–4 недели) самопроизвольные выкидыши более чем в 50% случаев обусловлены хромосомными аномалиями, поэтому не рекомендуется применять гормональные и иммунные методы терапии, когда причина выкидыша не ясна и не проводилось обследования женщины до беременности [4, 6, 11, 12, 14, 15]. ■

Литература

1. Агаджанова А. А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности // Русский медицинский журнал. 2003. № 1. С. 3–10.
2. Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Серова О. Ф. и др. Лечение недостаточности лютеиновой фазы у женщин с невынашиванием беременности: пособие для врачей. М., 2005. 24 с.
3. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. № 2. С. 62–64.
4. Clark D. A., Arck P. C., Chaoui G. et al. Why did your mother reject you? Immunogenetic determinants of the response to environmental selective pressure expressed at the uterine level // Am J Immunol. 1999. Vol. 41. P. 5–22.
5. Лунева О. И., Нестеренко С. А., Цуркан С. В., Сизова Н. В. Патогенетические аспекты невынашивания беременности и принципы профилактики осложнений: Матер. 4-го Рос. научн. форума «Охрана здоровья матери и ребенка 2002». М., 2002. С. 222–223.
6. Makino T., Sakai A., Sugi T. et al. Current comprehensive therapy of habitual abortion // Ann. New York Acad. Sci. 1991. 626: 597.
7. Соколов А. В. Комплексная оценка состояния плодного яйца в первом триместре беременности с использованием трансвагинальной эмбриосонографии и трансцервикальной эмбриоскопии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
8. Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology. Ed.: A. Kurjak, F. Chervenak. Jaypee Brothers medical publishers. 2004. 800 p.
9. Jaffe R., Jauniaux E., Hustin J. Maternal circulation in the first trimester human placenta: Myth or reality? // Ultrasound Obstet. Gynaecol. 1996. 8 (4): 262–267.
10. Kurjak A., Schulman H., Zudenigo D. et al. Subchorionic hematomas in early pregnancy. Clinical outcome and blood flow patterns // J. Matern. Fetal. Med. 1996. 5: 41–44.
11. Зароченцева Н. В., Капрова Ю. П., Марченко С. Ю., Серова О. Ф. Особенности ведения первого триместра беременности у женщин с невынашиванием в анамнезе // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14. № 4. С. 304–308.
12. Манухин И. Б., Геворкян М. А., Манухина Е. И. и др. Лечение угрозы прерывания ранних сроков беременности у больных с синдромом поликистозных яичников: Матер. 1-й Междунар. конф. «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». М., 2002. С. 129–133.
13. Кириющенков П. А., Ходжаева З. С., Верясов В. Н. Современные подходы к лечению невынашивания малых сроков беременности иммунологического генеза // Вестн. Рос. ассоц. акуш. и гин. 2001. № 1. С. 53–55.
14. Агаджанова А. А., Серов В. Н., Сидельникова В. М., Тетраушвили Н. К. Ранние потери беременности: новое понимание гормональных нарушений // Русский медицинский журнал. 2003. № 16. С. 907–909.
15. Fedele L. Habitual abortion: endocrinological aspects // Cur. Opin. Obstet. Gynaecol. 1995. 7 (5). P. 351–366.

Клинико-патогенетическое обоснование применения рекомбинантного ИФН альфа-2 β с антиоксидантами (токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) у женщин в постоперационном периоде после самопроизвольного выкидыша

Е. П. Федорова*

Н. В. Зароченцева**, доктор медицинских наук

И. В. Полеско***, ¹, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Малиновская****, доктор биологических наук, профессор

* ГУЗ ГБ № 4 «ЛипецкМед», Липецк

** ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

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

**** ФГБУ НИИ ЭиМ им. Н. Ф. Гамалеи, МЗ РФ Москва

Резюме. Оценена эффективность применения рекомбинантного интерферона (ИФН) в комплексной терапии у женщин после самопроизвольного выкидыша. Показано повышение эффективности реабилитации у женщин с применением рекомбинантного ИФН за счет коррекции гуморального и клеточного иммунитета.

Ключевые слова: интерферон, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, самопроизвольный выкидыш.

Abstract. The efficacy of the recombinant interferon (IFN) in complex therapy in women after spontaneous abortion was evaluated. Displaying improving the efficiency of rehabilitation in women using recombinant IFN by correcting the humoral and cellular immunity in the postoperative period.

Keywords: interferon, cellular immunity, humoral immunity, spontaneous miscarriage.

В настоящее время охрана репродуктивного здоровья населения является приоритетной задачей государственной политики в области здравоохранения. Невынашивание беременности является серьезной медико-социальной проблемой. Наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин являются воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ). Самопроизвольный аборт относят к основным видам акушерской патологии. Частота самопроизвольного выкидыша составляет 15–20% от всех желанных беременностей [1]. Причины спорадического самопроизвольного аборта чрезвычайно разнообразны и не всегда четко обозначены [2–5]. Существующая в настоящее время в медицине тактика реабилитации этих женщин в постоперационном периоде заключается в проведении противовоспалительной, десенсибилизирующей, сокращающей, симптоматической терапии. Однако этот курс во многих случаях бывает недостаточным для полноценной реабилитации пациенток, что в дальнейшем может стать одной из причин бесплодия [6–9].

При длительном течении самопроизвольного аборта (начинающегося, неполного) возможно проникновение микрофлоры из влагалища в полость матки с последующим развитием хориоамнионита, амнионита, эндометрита. Инфицированный (лихорадочный) аборт может стать причиной генерализованных септических заболеваний. В зависимости от степени распространения инфекции выделяют неосложненный инфицированный (инфекция локализуется в матке), осложненный инфицированный (инфекция не выходит за пределы малого таза) и септический (процесс принимает генерализованный характер) аборт. Степень тяжести клинического аборта определяется в основном степенью распространения процесса [10–12].

При ведении таких пациенток абортангом удаляются остатки плодного яйца, производят вакуум-аспирацию или кюретаж стенок полости матки.

Сама по себе операция хирургического аборта ведет к ослаблению местной барьерной системы; бактерии, составляющие нормальную цервикальную и влагалищную флору, в этих условиях могут проявить патогенные свойства. После удаления плодного яйца назначается антибактериальная, противовоспалительная терапия и физиотерапевтические процедуры.

¹ Контактная информация: polesko@list.ru

В лечении инфекционно-воспалительных заболеваний традиционно применяются антибактериальные и химиотерапевтические препараты. Тем не менее, часто такая терапия не оправдывает возлагаемых на нее надежд. Это объясняется, прежде всего, резистентностью многих микроорганизмов к лекарственным средствам, имеющимся в арсенале практической медицины. То же самое можно сказать об анти-вирусных препаратах. Также не стоит упускать из виду и многочисленные нежелательные лекарственные реакции антибактериальных и химиотерапевтических средств: аллергические реакции, дисбактериоз, гепатотоксичность, иммуносупрессивное действие и прочее. Особенно это касается использования антибиотиков в терапии таких инфекций, при которых возбудитель имеет внутриклеточную локализацию на одной из стадий репродукции (хламидии, микоплазмы и другие) и использует для своего воспроизводства биохимический аппарат клетки носителя инфекта. В этих случаях обычно применяют высокоактивные антибиотики широкого спектра действия, подавляющие метаболические и синтетические процессы как возбудителя инфекции, так и клетки носителя инфекта. Кроме того, указанная терапия несет выраженные нежелательные лекарственные реакции [13–17].

Развивающийся после курса антибактериальной терапии синдром «иммунологической недостаточности» может привести как к персистенции возбудителя или рецидивам заболеваний, так и к возможности последующих заражений инфекционными агентами другой природы. Причина заключается в недостаточно быстром восстановлении иммунного статуса [9, 18, 19].

Все вышеописанное может приводить к хронизации воспалительных заболеваний половых органов и является причиной бесплодия, внематочных беременностей, тазовых болей, причиняющих страдания, и даже инвалидизации женщин в возрасте социальной активности. Это направляет мысль исследователей по пути внедрения новых лечебных методов. В настоящее время в арсенале практической медицины достойное место занимают препараты интерферонов. Интерфероны как естественные факторы неспецифической защиты организма и медиатора иммунитета обладают самым широким спектром действия.

Известно применение препарата Виферон®, суппозитории ректальные в комплексном лечении острых и хронических заболеваний урогенитального тракта у женщин. Виферон® оказывает противовирусное, иммуномодулирующее действие. Под воздействием препарата в организме усиливается активность естественных киллеров, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, фагоцитарная активность, интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов, экспрессия антигенов МНС 1-го и 2-го типа.

Повреждение клеточных мембран, наблюдаемое в ходе развития инфекционного процесса, является причиной снижения противовирусной активности интерферона. Ацетат токоферола и аскорбиновая кислота, входящие в состав препарата Виферон®, являются мембраностабилизаторами, антиоксидантами, в сочетании с которыми противовирусная активность рекомбинантного интерферона альфа-2β возрастает в 10–14 раз. Кроме того, усиливается иммуномодулирующее действие интерферона на В- и Т-лимфоциты, нормализуется содержание IgE. Особенности введения лекарственной формы обеспечивают длительную циркуляцию в крови интерферона альфа-2β.

На основании вышеизложенного цель настоящего исследования: клинико-патогенетическое обоснование примене-

ния препарата Виферон® (интерферон альфа-2β человеческий рекомбинантный) суппозитории ректальные 500 000 МЕ в комплексной реабилитации женщин после самопроизвольного прерывания беременности.

В соответствии с целью исследования с мая 2010 по декабрь 2012 года на базе исследовательского центра ГУЗ ЛГБ № 4 «Липецк-Мед» обследованы 53 пациентки, госпитализированные с диагнозом «самопроизвольный выкидыш», или «аборт в ходу», или «неразвивающаяся беременность», или «анэмбриония» в возрасте от 18 до 40 лет, из которых 28 (52,8%) получали исследуемый препарат Виферон® (интерферон альфа-2β человеческий рекомбинантный) суппозитории 500 000 МЕ, по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 10 дней на фоне стандартной терапии, 25 (47,2%) входили в контрольную группу и получали только стандартную терапию. Диагноз устанавливался на основании характерных клинических проявлений, лабораторной и ультразвуковой диагностики. В зависимости от клинического состояния пациентки и лабораторных данных выбирался конкретный препарат в качестве общепринятой терапии из следующего перечня: ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней, доксициклин 200 мг внутрь в первый прием, затем 100 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней, азитромицин 1,0 г внутрь, однократно, цефазолин внутримышечно 1,0 г 2 раза в сутки в течение 5–7 дней, амикацин 0,5 г внутримышечно 2 раза в день в течение 3–5 дней, Метрогил внутривенно капельно 100 мл 1 раз в день в течение 3–5 дней, метронидазол 1 таблетка 3 раза в день в течение 7 дней.

В качестве противовоспалительной терапии применялся внутримышечно кальция глюконат по 5,0 мл 1 раз в день или хлористый кальций внутривенно по 10,0 мл в течение 10 дней.

По показаниям назначался окситоцин по 1,0 мл внутримышечно 1 раз в день. Также все пациентки получали общую магнитотерапию в течение 10 дней.

В качестве критериев эффективности и безопасности комплексной терапии женщин после самопроизвольного прерывания беременности с применением препарата Виферон® (интерферон альфа-2β человеческий рекомбинантный) суппозитории ректальные 500 000 МЕ использовали данные оценки клинико-иммунологических показателей до и после лечения в основной и контрольной группах.

В рамках протокола исследования всем пациенткам, скринированным и рандомизированным в исследовании, проводилась операция выскабливания — либо планово, в случае уже установленного диагноза неразвивающейся беременности, либо экстренно, в случае самопроизвольного выкидыша, аборта в ходу.

В возрастной структуре пациентки распределились следующим образом: 18–24 года — 10 человек (4 в основной группе и 6 в контрольной), от 25–29 лет — 23 человека (15 в основной и 8 в контрольной), от 30–34 лет — 13 человек (6 в основной и 7 в контрольной), старше 35 лет — 7 человек (3 в основной и 4 в контрольной).

Начало менструальной функции у обследуемых в возрасте до 13 лет — у 12 человек (6 в основной и 6 в контрольной), в 13 лет — у 16 пациенток (9 в основной и 7 в контрольной), в 14 лет — у 14 (9 в основной и 5 в контрольной) и 15 и старше лет у 11 человек (4 в основной и 7 в контрольной).

При сборе акушерско-гинекологического анамнеза выявлено:

- женщины с первой беременностью — 17 пациенток, из них в основной группе — 11, в контрольной — 6;

Таблица 1

Сравнение средней продолжительности периода болевого синдрома у пациенток основной и контрольной группы в процессе наблюдения

	Число пациентов	Среднее	< 4 дней	4–6 дней	7–9 дней	10 дней и более
Контрольная группа	25	6,08 ± 0,94	11 (44%)	4 (16%)	1 (4%)	9 (36%)*
Основная группа	28	4,75 ± 0,56	11 (39,3%)	8 (28,6%)	6 (21,4%)	3 (10,7%)*

Примечание. * достоверные различия между сравниваемыми группами по доле пациенток, у которых болевой синдром длился 14 дней, $p = 0,02$.

Таблица 2

Характер и интенсивность выделений в процессе лечения

Выделения, %	Основная группа (n = 28)				Контрольная группа (n = 25)			
	Скрининг	10-й день	14-й день	Визит посл. набл.	Скрининг	10-й день	14-й день	Визит посл. набл.
Кровянистые	78	64,3	3,6	0	72	64	8	0
Умеренные	32,1	17,9	14,3	100	28	8	8	100
Обильные	3,6	0	0	0	8	8	0	0
Слизистые	17,9	21,4	89,3	100	24	16	84	100

• повторно беременные — 36 (17 в основной и 19 в контрольной), при этом у 12 пациенток — 3-я беременность, у 6 — 4-я и у 4 женщин — более 5 беременностей.

Исходы предыдущих беременностей у женщин, принимавших участие в исследовании, распределились следующим образом: родов — 20 (самостоятельных — 18, кесарево сечение — 2), аборт — 14, самопроизвольных выкидышей — 11, неразвивающихся беременностей — 9.

По данным анамнеза гинекологических заболеваний: эрозия шейки матки — у 7 пациенток в основной группе, у 4 — в контрольной; миома матки — у 2 пациенток в основной группе, у 1 — в контрольной; эндометриоз — у 1 пациентки в контрольной группе; хронический сальпингоофорит — у 4 пациенток, по 2 в каждой группе терапии.

Ранее проведенные гинекологические операции отмечались у 1 пациентки в основной группе и у 2 в контрольной.

Наличие сифилиса, гонореи, трихомониаза, цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекций, кандидоза в анамнезе все пациентки отрицали; уреaplазмоз в анамнезе наблюдался у 2 женщин в контрольной группе и у одной — в основной, хламидиоз — у 3 в контрольной группе и у одной — в основной, микоплазменная инфекция — у одной пациентки в контрольной группе.

По данным анамнеза жизни предыдущие оперативные вмешательства (кроме гинекологических) были отмечены у 4 пациенток контрольной группы (аппендэктомия) и у 4 пациенток в основной (1 случай — аппендэктомия, 1 случай — пересадка роговицы глаза, 1 случай — вскрытие абсцесса ягодицы, 1 случай — оперативное лечение перелома ключицы).

При поступлении диагноз «самопроизвольный выкидыш» составил 26,4% (всего 14 человек, 8 в основной, 6 в контрольной группе), неразвивающаяся беременность — 60,4% (всего 32 человека, 16 в основной группе, 16 в контрольной), аборт в ходу — 7,5% (всего 4 человека, 2 в основной группе, 2 в контрольной), анэмбриония — 5,7% (всего 3 человека, 2 в основной группе, 1 в контрольной).

По данным гинекологического осмотра на день скрининга у двух пациенток в основной группе наблюдались признаки эрозии шейки матки, аналогичная картина.

При анализе динамики клинических симптомов на фоне проводимой терапии выявлено достоверное снижение продолжительности болевого синдрома и уменьшение интенсивности кровянистых выделений из влагалища в основной группе ($p < 0,05$).

Результаты сравнения продолжительности периода болевого синдрома в процессе лечения пациенток обеих групп приведены в табл. 1.

Из результатов, приведенных в табл. 1, следует, что средняя продолжительность периода болевого синдрома в основной группе пациенток меньше, чем в контрольной группе, и соответствовала $4,75 \pm 0,56$ против $6,08 \pm 0,94$ соответственно. При этом также было отмечено, что более низкое среднее значение этого показателя в основной группе определилось достоверно меньшим числом пациенток, продолжительность периода болевого синдрома у которых составила 10 дней и более: у 10,7% и у 36% ($p = 0,02$) во 2-й и 1-й группах соответственно.

При оценке продолжительности периода кровянистых выделений в основной группе по сравнению с группой контроля выявлено сокращение продолжительности периода кровянистых выделений, а также достоверное уменьшение ($p < 0,05$) количества больных (выраженное в процентах от исходного числа пациенток) с кровянистыми выделениями в основной группе по сравнению с группой контроля. Также была рассмотрена динамика интенсивности (обильные или умеренные) и характера выделений, то есть изменение выделений с кровянистых на слизистые. Таким образом, можно отметить, что в основной группе быстрее изменялся и характер выделений (прекращение кровянистых выделений и появление слизистых), и их интенсивность (от обильных к умеренным).

Данные о динамике характера и интенсивности выделений у пациенток представлены в табл. 2.

При оценке динамики числа лейкоцитов при микроскопии мазка из цервикального канала, к 10-му дню среднее значение числа лейкоцитов в контрольной группе (без препарата Виферон®) снизилось (с $44,0 \pm 9,0$ до $38,05 \pm 5,23$), хотя и не достоверно, тогда как в основной группе (с препаратом Виферон®) среднее значение практически не изменилось ($42,79 \pm 8,14$ и $42,9 \pm 5,65$ в 0-й и 10-й дни исследования соответственно).

При оценке иммунологического статуса и динамики изменения показателей основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови (Ig A, M и G) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) существенных изменений в исследуемых группах выявлено не было. Все показатели к 14-м суткам наблюдения находились в пределах референсных значений (табл. 3).

Как следует из результатов приведенной таблицы, в обеих группах уровни иммуноглобулинов и ЦИК не выходили за пределы нормальных значений.

Таблица 3

Средние значения показателей гуморального иммунитета до и после лечения

Показатели	Норма	Контрольная группа		Основная группа	
		До лечения, скрининг	После лечения, 14-й день	До лечения, скрининг	После лечения, 14-й день
IgG, г/л	7,00–16,00	13,18 ± 0,53	13,57 ± 0,48	11,82 ± 0,98	12,11 ± 0,66
IgA, г/л	0,70–4,00	2,04 ± 0,16	1,85 ± 0,19	2,18 ± 0,17	2,17 ± 0,14
IgM, г/л	0,40–2,30	1,01 ± 0,09	1,08 ± 0,10	1,11 ± 0,11	1,07 ± 0,08
ЦИК, у.е.	90–95	94,89 ± 0,37	95,48 ± 0,41	94,33 ± 0,93	94,04 ± 0,72

Таблица 4

Динамика показателей клеточного иммунитета в процессе лечения у пациенток контрольной группы

Показатели	Норма, кл/ мкл	Контрольная группа				Достоверность различий (биномиальный критерий)
		До лечения (M ± m), кл/мкл	Величина изменения (M ± m) к 14-му дню, кл/мкл	Количество пациентов, у которых значение показателя		
				снизилось	увеличилось	
Т-лимфоциты зрелые CD3 ⁺ CD19 ⁻	700–2100	1543,3 ± 85,6	–601,4 ± 66,1*	23	2	p = 0,0001
Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺	300–1400	953,6 ± 65,3	–375,8 ± 76,0	20	5	p = 0,0004
Т-цитотоксические CD3 ⁺ CD8 ⁺	200–900	553,7 ± 34,8	–543,6 ± 34,8	22	0	p = 0,0001
В-лимфоциты CD19 ⁺ CD3 ⁻	100–500	225,5 ± 18,0	56,12 ± 42,9	14	11	p > 0,05
NK-клетки CD3 ⁻ CD16 ⁺ /CD56 ⁺	90–600	270,2 ± 24,54	–111,2 ± 37,6	12	6	p = 0,05
TNK-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ /CD56 ⁺	33–220	228,5 ± 18,37	–131,2 ± 18,42	18	0	p = 0,0001

Примечание. Отрицательный знак при величине изменения указывает на снижение значения показателя.

Таблица 5

Динамика показателей клеточного иммунитета в процессе лечения у пациенток основной группы

Показатели	Норма, кл/ мкл	Основная группа				Достоверность различий (биномиальный критерий)
		До лечения (M ± m), кл/мкл	Величина изменения (M ± m) к 14-му дню, кл/мкл	Количество пациентов, у которых значение показателя		
снизилось	увеличилось					
Т-лимфоциты зрелые CD3 ⁺ CD19 ⁻	700–2100	1221,5 ± 95,9	–330,0 ± 22,0	22	5	p = 0,0001
Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺	300–1400	778,0 ± 57,7	–249,7 ± 78,4	22	5	p = 0,0004
Т-цитотоксические CD3 ⁺ CD8 ⁺	200–900	441,4 ± 48,9	–422,2 ± 39,5	25	0	p = 0,0001
В-лимфоциты CD19 ⁺ CD3 ⁻	100–500	198,2 ± 14,7	53,1 ± 30,5	14	13	p > 0,05
NK-клетки CD3 ⁻ CD16 ⁺ /CD56 ⁺	90–600	281,6 ± 26,71	–91,76 ± 41,21	13	4	p = 0,006
TNK-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ /CD56 ⁺	33–220	250.0 ± 14.48	–78.52 ± 15.18	19	0	p = 0.0001

Примечание. Отрицательный знак при величине изменения указывает на снижение значения показателя.

Результаты показателей гуморального иммунитета (иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA и ЦИК) в каждой группе путем сравнения данных о количестве пациенток с увеличением или снижением значений исследованных параметров к 14-му дню по отношению к исходным данным с использованием биномиального критерия в обеих группах не выходили за пределы нормальных значений.

Динамика изменений клеточного иммунитета в каждой группе на основе данных о количестве пациенток с увеличением или снижением значений исследованных параметров к 14-му дню по отношению к исходным значениям (с использованием биномиального критерия) представлена в табл. 4 и 5.

Показатели клеточного иммунитета у пациенток обеих групп до лечения были сопоставимы и не выходили за границы нормативных значений.

При оценке исследованных показателей клеточного иммунитета было отмечено, что содержание всех субпопуляций лимфоцитов в обеих группах до начала лечения и после курса терапии находилось в пределах нормальных референсных значений. Отсутствие изменений в показателях оценки клеточного иммунитета, исходно находившихся в пределах нормы, говорит о том, что включение препарата Виферон® (интерферон альфа-2β человеческий рекомбинантный) суппозитории ректальные 500 000 МЕ в комплексное лечение при реабилитации женщин после самопроизвольного прерывания беременности

не вызывает излишней стимуляции и/или угнетения нормального иммунного ответа.

Более того, при оценке динамики параметров клеточного иммунитета можно было отметить, что в основной группе к 14-му дню наблюдения снижение уровня значений основных эффекторов воспаления: CD3⁺CD19⁻, CD3⁺CD8⁺ и CD3⁺CD16⁺/CD56 было достоверно меньше (p < 0,05), чем в контрольной группе. При этом в контрольной группе наблюдалась тенденция к приросту уровня значения NK-клеток CD3⁻CD16⁺/CD56⁺. Такая динамика показателей может свидетельствовать о меньшей предрасположенности к хронизации инфекционного процесса у пациенток основной группы.

При оценке динамики основных критериев оценки эффективности проведенной в обеих группах терапии можно отметить, что на фоне проводимой комплексной терапии наблюдалась более выраженная положительная динамика регресса воспалительного процесса за счет взаимосвязи всех механизмов регуляции иммунной системы, участвующих в формировании воспалительной реакции.

Таким образом, одновременное назначение препарата Виферон® (интерферон альфа-2β человеческий рекомбинантный) суппозитории ректальные 500 000 МЕ и антибактериальных лекарственных средств в комплексной терапии после оперативного лечения самопроизвольного прерывания беременности с целью профилактики снижения риска инфици-

рования матки позволяет быстрее добиться эффекта за счет одновременного подавления функциональной активности возбудителя антимикробным средством и повышения иммунологической реактивности организма вследствие применения препарата Виферон®, обладающего иммуномодулирующей активностью.

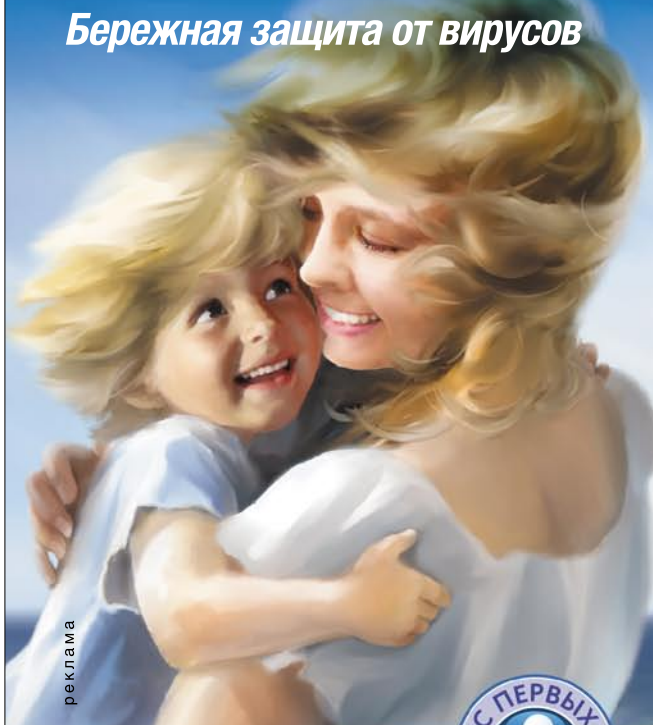
Включение препарата Виферон® (интерферон альфа-2β человеческий рекомбинантный) суппозитории ректальные 500 000 МЕ в комплексную терапию женщин после самопроизвольного прерывания беременности повышает эффективность лечения, так как приводит к нормализации клинической симптоматики, что проявляется более выраженной регрессией процессов острого воспаления. Это является важным фактором в восстановлении репродуктивного здоровья женщины. ■

Литература

1. Тихомиров А. Л., Лубнин Д. М. Основы репродуктивной гинекологии. М.: Медпрактика, 2003. 199 с.
2. Mowbray J. F., Underwood J., Gill F. J. 3d. Familial recurrent spontaneous abortions // Am. Reprod. Immunol. 2001. V. 26, № 1. P. 17–18.
3. Кулаков В. И., Прилепская В. Н. Практическая гинекология. М.: Медпресс-информ, 2006. 735 с.
4. Радзинский В. Е., Оразмурадова А. А. Ранние сроки беременности. М.: StatusPraesens, 2009.
5. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности. М.: МИА, 2010. 533 с.
6. Mc Inture J. A., Mc Connachie R. P., Taylor C. G. et al. Clinical immunological and genetic definition of primary and secondary recurrent spontaneous abortions // Fertil. W. Steril. 2001. Vol. 42. № 6. P. 849–855.
7. Воронаева Е. В. Самопроизвольный аборт: патоморфоз, этиология, патогенез. Клинико-морфологическая характеристика. Реабилитация. Дис. ... докт. мед. наук. Челябинск, 2011.
8. Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы. М., 2006.
9. Тареева Т. Г. Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции (патогенез, прогноз, профилактика). Автореф. дисс. д.м.н., М., 2000. 46 с.
10. Regan L., Braude P. R., Trembath R. L. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion // Brit. Med. J. 2001. Vol. 298. № 6698. P. 541–545.
11. Кулаков В. И., Серов В. Н., Адамян Л. В. Руководство по охране репродуктивного здоровья. М.: Триада-Х, 2001. 568 с.
12. Новиков Е. И., Глуховец Б. И., Шугалей Д. В. значение восходящего инфицирования последа в патогенезе поздних самопроизвольных выкидышей // Акушерство и женские болезни. 2008. № 2, с. 56–59.
13. Gravett M. G., Hummel D., Esschenbach D. A., Holmes K. K. Preterm Labor Associated with Subclinical Amniotic Fluid Infection and with bacterial vaginosis // Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 67. № 2. P. 229–237.
14. Балханов Ю. С. Возможности восстановления морфофункциональной способности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности. Дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2009.
15. Галактионов В. Г. Иммунология. М.: РИЦ МДК, 2000. С. 421–423.
16. Леонова О. Н. Реабилитация репродуктивной системы женщин после ранних потерь беременности: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
17. Медведев Б. И., Казачкова Э. А., Казачков Е. Л. Особенности местного иммунитета при ассоциированных с хламидиями хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза женщин // Жур. Микробиологии. 2000. № 2. С. 89–92.
18. Джигенбаева Г. Г., Головистиков И. Н., Хулишвили К. Т. Иммунологические показатели при привычном невынашивании беременности // Акуш. и гинек. 2001. № 1. С. 41–43.
19. Малиновская В. В., Деленя Н. В., Ариненко Р. Ю. Виферон. Руководство для врачей. М., 2006. 187 с.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



реклама

Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

-  **БЛОКИРУЕТ** размножение вируса
-  **ЗАЩИЩАЕТ** здоровые клетки от заражения
-  **ВОССТАНАВЛИВАЕТ** баланс иммунной системы
-  **РАЗРЕШЕН** детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности
-  **СОЧЕТАЕТСЯ** с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N 001142/02

P N 000017/01

Виферон Суппозитории


виферон | (499) 193 30 60 | viferon.ru

Проблемы изменения репродуктивного поведения и реализации репродуктивной функции

М. А. Машина*

Е. И. Шарапова**, доктор медицинских наук, профессор

В. Н. Кузьмин***, ¹, доктор медицинских наук, профессор

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

** ЦНИИ ОИЗ МЗ РФ, Москва

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

Резюме. Женщины все чаще приходят к необходимости реализации детородной функции в более позднем репродуктивном возрасте. Изменение репродуктивного поведения определяет рост распространенности бесплодия и потребности во вспомогательных репродуктивных технологиях.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодная пара, заболеваемость, репродуктивный возраст, репродуктивное поведение, бесплодие, рождаемость, коэффициент рождаемости, средний возраст матери, качество спермы.

Abstract. Women are coming to the realization of the reproductive function in the later reproductive years. Changes in reproductive behavior determine the increasing prevalence of infertility and the need for assisted reproductive technologies.

Keywords: assisted reproductive technologies, infertile couple, morbidity, reproductive age, reproductive behavior, infertility, births, fertility rate, the average age of the mother, quality of sperm.

На реализацию репродуктивной функции оказывают влияние анатомические, генетические, эндокринные, инфекционные, экологические и прочие факторы, что обуславливает сложность и комплексность проблемы бесплодного брака. В некоторых регионах России частота бесплодия составляет 10–15% и может достигать 20%. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (World Health Organisation, WHO), уровень бесплодных браков, равный 15%, оказывает существенное влияние на демографическую ситуацию [1]. Бесплодие в России на сегодняшний день является проблемой, к решению которой искать подходы необходимо не только на уровне супружеской пары и лечащего врача, но и на государственном уровне. Проблема диагностики и лечения бесплодия является крайне актуальной в акушерско-гинекологической практике и в медицине в целом.

В Европейской стратегии «Здоровье» делается акцент на важности сохранения репродуктивного здоровья и приоритетности мероприятий по его восстановлению [2]. Существенный прогресс в лечении тяжелых форм бесплодия стал возможен вследствие развития вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [3]. Высокотехнологичная медицинская помощь, в частности, лечение бесплодия с применением ВРТ, играет все большую роль в реализации репродуктивной функции у населения.

В структуре бесплодия мужской фактор, по некоторым данным, составляет до 50%, женский 45–50% [4, 5]. Изучение показателей спермограммы за последние 10 лет свидетельствует о наблюдающемся снижении числа сперматозоидов в эякуляте и ухудшении показателей спермы [6]. По данным бразильского

исследования у 20% мужчин с нарушением репродуктивной функции имеется генетическая патология [7]. При изучении процессов мейоза у пациентов с некоторыми типами транслокаций было показано, что патологические сперматозоиды образовывались в 11% случаев [8]. По сравнению с началом 2000 года к 2011 году абсолютное число зарегистрированных пациентов мужского пола с бесплодием в Российской Федерации возросло в 2 раза и составило 44 256 случаев.

В последние годы вследствие достижений диагностических медицинских методик в лечебно-профилактических учреждениях отмечается рост числа женщин, которым диагностируют бесплодие, и так в РФ с 2006 г. распространенность женского бесплодия выросла в 1,5 раза и в 2012 г. составила 597 на 100 000 женщин в возрасте 18–49 лет. В современных социально-экономических условиях наблюдается уменьшение числа женщин активного репродуктивного возраста, и по данным департамента по экономике и социальному развитию ООН, на 2010 год число женщин в РФ в возрасте 20–29 лет составило 12 млн человек.

Отчасти увеличение доли женского бесплодия связано с гинекологической заболеваемостью, с изменением гормонального фона, сознательным отказом от беременности и увеличением общего количества менструальных циклов по сравнению с таковым у женщин в начале XX века [9].

Кроме того, в последнее время женщины все чаще приходят к необходимости реализации детородной функции в более позднем репродуктивном возрасте, когда они состоялись в профессии и приобрели определенный материальный статус, необходимый для полноценного ухода за ребенком, его воспитания.

Нами был проведен анализ таких демографических показателей, как возрастной коэффициент рождаемости, средний возраст матери при рождении ребенка, численность мужского и женско-

¹ Контактная информация: vnkuzmin@rambler.ru

го населения, распространенность женского бесплодия. Также проведен социологический опрос по специально разработанной анкете 105 пар пациентов с бесплодием, обратившихся в специализированное отделение по лечению бесплодия, и выкопировка данных из соответствующих амбулаторных карт.

Многочисленные наблюдения подтвердили, что важнейшую роль в зачатии, вынашивании и рождении ребенка играет возраст матери. Чем старше женщина, тем хуже качество яйцеклеток, меньше шансов на наступление и вынашивание беременности, выше риск развития генетической патологии у плода. Согласно анализу среднего возраста матери при рождении детей, в постсоветский период средний возраст матери, в среднем, составлял 24,7 года, а на период 2012 года средний возраст матери в городах составил 28,4 года, в селе — 27,9 года.

Проведенный нами анализ динамики возрастных коэффициентов рождаемости наглядно демонстрирует смещение рождаемости на более поздний возраст. С 2000 по 2012 год коэффициент рождаемости в возрастной группе 40–44 года вырос в 1,6 раза. Максимально увеличился коэффициент рождаемости в группе 30–34 года (в 2 раза), значительно — среди женщин возрастной группы 25–29 лет (в 1,4 раза). Именно изменения в этих группах говорят о смещении деторождения на более поздний репродуктивный возраст. При проведении сравнительного анализа возрастной рождаемости в РФ и Москве установлено, что в Москве показатель выше в старших возрастных группах: в 1,2 раза в группах 30–34 года и 35–39 лет, в 1,6 раза больше в группе 40–44 года и в 2,5 раза — в группе 45–49 лет. Аналогичная динамика наблюдается и в странах Европы [10].

Изменение репродуктивного поведения и откладывание деторождения на поздний возраст определяет рост преждевременного истощения яичников в структуре причин женского бесплодия, а следовательно, и потребность во вспомогательных репродуктивных технологиях. Кроме того, проведенный нами анализ изменения полового состава населения демонстрирует уменьшение доли мужского и роста доли женского населения. Так, на 2013 год численность женского населения в 1,2 раза превышала численность мужского населения. Кроме того, гендерные особенности, такие как низкая обращаемость за медицинской помощью, злоупотребление алкоголем и табаком, занятость на более тяжелом производстве, определяют более высокую смертность и инвалидность мужского населения. В связи с этим все большее число женщин не находят себе полового партнера и при достижении среднего и позднего репродуктивного возраста обращаются к методам ВРТ, таким как инсеминация и донорство спермы, для реализации репродуктивной функции.

С 1995 и 2011 год число выполненных циклов ВРТ возросло в 15 раз. Россия входит в первую десятку стран по числу выполняемых лечебных циклов ВРТ и в 2011 г. заняла 3-е место по числу выполненных циклов [11, 12]. Если ранее около половины специализированных центров сосредотачивались в основном в Москве и Санкт-Петербурге, доля центров, расположенных в перечисленных городах, на 2011 г. составила 37%. Такое приближение помощи к пациенту определяется потребностью в ВРТ в регионах РФ. Согласно данным Министерства здравоохранения РФ доля родов после программ вспомогательных репродуктивных технологий составляет чуть более 0,6%. За последние годы существенно увеличилось число детей, рожденных в результате беременностей, наступивших в программах ВРТ. Общая же рождаемость в России характеризуется ростом числа новорожденных, что особенно заметно с 2007 года

В ходе исследования нами проводилось анкетирование пациенток, обратившихся в отделение вспомогательных репродуктивных технологий, по анкете, включающей в себя вопросы

медико-социального характера: возраст, социальное положение, доход семьи, образование, акушерско-гинекологический анамнез, наличие вредных привычек, информированность пациенток о методах лечения. При изучении медико-социальной характеристики обратившихся за лечением в центр ВРТ пациентов (105 пар) выявлен ряд особенностей. При оценке возрастных характеристик пациентки с бесплодием были разделены на группы следующим образом: 1-я группа — 20–25 лет, 2-я группа — 26–30 лет, 3-я группа — 31–35 лет и 4-я группа — старше 35 лет. Такое деление по возрастам позволяет различить женщин более раннего, активного и позднего репродуктивного возраста. Подавляющее большинство, или 73,3%, опрошенных женщин в возрасте старше 30 лет, причем 38,1% из них входят в группу от 35 лет и старше. На ранний репродуктивный возраст (20–25 лет) приходится всего 4,8% бесплодных женщин, причем у большинства пациенток обращение в специализированный центр связано с мужским бесплодием, у 1% пациенток имеются пороки развития, при которых наступление беременности вообще невозможно (например, аплазия матки, атрезия полости матки), еще у 1% женщин в анамнезе были либо трубные беременности, либо гидро-, пиосальпинксы, в связи с чем была произведена тубэктомия с двух сторон.

На группу 26–30 лет приходится 21,9% бесплодных пациенток. Полученные данные соответствуют наблюдаемым изменениям половозрастной рождаемости, подтверждая смещение реализации репродуктивной функции на более поздний репродуктивный возраст, в котором пациенты гораздо чаще сталкиваются с проблемой бесплодия, а положительные исходы программ ВРТ имеют низкий процент.

Аналогичным образом, наименьшая доля мужчин приходится на возраст 20–25 лет (1,9%), максимум составляют партнеры в возрасте 31–35 лет (31,7%), далее мужчины в возрасте старше 49 лет (27,9%) и одинаковый процент составляют мужчины в возрастах 26–30 лет и 36–40 лет, 17,3% и 21,2% соответственно.

Что же касается социального положения, то при оценке дохода семей и рода их деятельности можно отметить, что большинство пациенток с бесплодием занимают активную жизненную позицию, являются социально востребованными, имеют высшее образование, средний доход и доход выше среднего.

Наибольшая доля женщин относится к служащим (34,3%), рабочих и домохозяек приблизительно поровну (19%), руководящие посты занимают 13,3% пациенток с бесплодием, около 3% приходится на научных работников и занятых иной деятельностью, не работают 8,6% женщин. Среди мужчин на долю служащих приходится 34,4%, руководящие должности у 30,5%, рабочих 15%, заняты другой деятельностью (в основном, частный бизнес и предпринимательство) — 12,4% мужчин, научные сотрудники составляют 4,8%, не работают 2,9%. Таким образом, полученные данные подтверждают предположение о том, что многие пары стремятся realizоваться в социальной сфере и достичь определенного благосостояния, прежде чем приступить к продолжению рода.

В зарегистрированном браке состоят 70,5% женщин с бесплодием, в гражданском браке — 24,8% пациенток, в разводе — 3,8%, не замужем 0,9% из числа обратившихся. То есть почти каждая третья пациентка (29,6%) из обратившихся в отделение ВРТ не состоит в зарегистрированном браке и не рассматривает свое положение в качестве возможной причины отказаться от рождения ребенка вне брака.

Среди вредных привычек оценивалось пристрастие к курению и употребление алкоголя. Большинство женщин — 74,3% — не имеют привычки табакокурения, 20% курят ино-

гда в компаниях, к часто курящим отнесли себя 3,81%, курят постоянно 1,9% пациенток. Что же касается употребления алкоголя, то 30,5% женщин вообще не употребляют алкоголь, а 69,5% употребляют спиртные напитки иногда.

С целью оценки гинекологического анамнеза в анкету были включены такие вопросы, как возраст менархе, возраст начала половой жизни и вступления в брак, наличие различных заболеваний, оперативных вмешательств на органах малого таза, наличие инфекций, передаваемых половым путем, и т. д.

Средний возраст наступления менархе составил 12,9 года. В целом возраст наступления менструации варьировал от 10 до 18 лет. Средний возраст начала половой жизни составил 18 лет (варьировал от 15 до 23 лет).

При анализе структуры бесплодия в исследуемой группе у 41% пациенток диагностировали вторичное бесплодие, а у 59%, соответственно, первичное. Учитывая тенденции к более позднему деторождению и наличие современных средств контрацепции, многие женщины откладывают зачатие и рождение ребенка до 30 лет, в связи с чем возможен рост первичного бесплодия из-за снижения репродуктивной способности в этом возрасте.

У всех пациенток со вторичным бесплодием было то или иное оперативное вмешательство на матке, в то время как у пациенток с первичным бесплодием вмешательства на матке отмечены только у 22,6% женщин. Таким образом, 54,3% пациенток с бесплодием имели в анамнезе те или иные вмешательства на матке.

При анализе гинекологической заболеваемости отмечено, что инфекции, передаваемые половым путем, перенесли 10,5% опрошенных женщин, воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе отметили 23,8%, миома матки различной локализации встречалась у 18,1%. Эрозия шейки матки выявлялась у 33,3% пациенток, 24,8% женщин имели в анамнезе эндометриоз различных локализаций, синдром поликистозных яичников диагностировали у 11,4%. Также 20,95% женщины отметили нарушение менструальной функции различного характера. Преждевременное истощение яичников имело место у 6,7% женщин с бесплодием (14,2% — в возрастной группе 26–30 лет, по 42,9% — в возрастных группах 31–35 лет и старше 35 лет). Аномалии развития половых органов имели место в 1% случаев. Образования яичников находили ранее у 5,7% пациенток, у 2% была апоплексия в анамнезе. Лишь 7,6% пациенток не имели в анамнезе гинекологических заболеваний.

При анализе структуры женского бесплодия можно отметить, что в 23% случаев имеет место трубно-перитонеальный фактор, в 15,2% — эндокринная патология, шеечный фактор выявлен у 2% пациенток, абсолютный трубный фактор имеет место в 3,8% случаев, на маточный фактор приходится 7,6%, в 7,6% случаев имеет место преждевременное истощение яичников. У 21% респондентов при проведении стандартного обследования причина бесплодия не была установлена. Почти в 20% случаев имеет место сочетанная патология, приводящая к бесплодию.

Из всех опрошенных женщин впервые обратились за лечением в специализированный центр ВРТ 21% пациенток. 79% пациенток ранее лечили бесплодие либо в коммерческих центрах, либо в государственных учреждениях.

24,3% пациенток ранее проходили программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), 13,5% женщин — программу ЭКО + ИКСИ (интрацитоплазматическое введение сперматозоида), 23% ранее прибегали к инсеминации, 1,4% пациенток ранее проходили лечение методом ЭКО в естественном цикле. Остальным пациенткам (37,8%) проводилось несколько различных программ. Число попыток ВРТ в анамнезе варьировало от 1 до 7 и более.

Максимальное число женщин имеют в анамнезе 1 попытку ВРТ (31%), 2 — у 28,4% женщин, у 40,6% пар в анамнезе более 2 попыток ВРТ, причем максимальное число составило 7 циклов.

В большинстве случаев врачи женской консультации наблюдали пациенток в течение 2 лет до момента обращения в специализированный центр (36,5%), в течение 1 года и в течение 3 лет наблюдалось по 18,8% пациенток, более трех лет в консультации наблюдались 25,9% респондентов. Отметим, что, согласно приказу № 107, рекомендуемая длительность обследования для установления причин бесплодия составляет 3–6 месяцев, а в случае установления причины бесплодия и проведения лечения длительность наблюдения не должна превышать 12 месяцев, в случае отсутствия беременности [13]. Подчеркнем, что 3,2% женщин получили информацию о методах ВРТ от врачей женских консультаций, 38,3% — от других специалистов, остальные респонденты обращались к интернету и знакомым для получения необходимых сведений.

Таким образом, рост бесплодия во многом определяется изменением репродуктивного поведения пациентов, мотивированным отказом от рождения ребенка с целью достижения материальных благ, изменением полового и возрастного состава населения. Неблагоприятную роль в реализации репродуктивной функции играет груз гинекологической, андрологической и соматической патологии. Все эти особенности определяют более высокую обращаемость к ВРТ. Более глубокое изучение проблемы бесплодия и развитие лечебных методик позволяет сегодня иметь собственных детей пациентам с тяжелым бесплодием. Тем не менее, основная задача состоит в том, чтобы проводить профилактику состояний, приводящих к бесплодию, мотивировать пациентов репродуктивного возраста к рождению детей, информировать их о современных возможностях диагностики и лечения. ■

Литература

1. Лихачев В. К. Практическая гинекология. 2007. С. 430
2. Кулаков В. И. Бесплодный брак. М.: Гэотар-Мед, 2005. 616 с.
3. Глинка Ж. И. Диагностика и профилактика врожденных и наследственных заболеваний при вспомогательных репродуктивных технологиях. Автореф. дис. ... д. б. н. М., 2008, с. 33–38.
4. Сухих Г. Т., Божедомов В. А. Мужское бесплодие. Этиология, патогенез и классификация нарушений репродуктивной функции мужчин. М., 2009. С. 13–85.
5. Nicolaidis, P., Petersen M. Origin and mechanisms of non-disjunction in human autosomal trisomies // Hum Reprod. 1998. Vol. 13. № 2. P. 313–319.
6. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research, Fifth edition, 2010, p. 18–62.
7. Mafra F. A., Christofolini D. M. et al. Chromosomal and molecular abnormalities in a group of Brazilian infertile men with severe oligozoospermia or non-obstructive azoospermia attending an infertility service // Int. Braz. J. Urol. 2011; 37 (2): 244–250.
8. Hatakeyama, C., Gao H., Harmer K. et al. Meiotic segregation patterns and ICSI pregnancy outcome of a rare (13; 21) Robertsonian translocation carrier: a case report // Hum. Reprod. 2006. Vol. 21. № 4. P. 976–979.
9. Сухих Г. Т. Доклад «Демография и репродуктивное здоровье работающего населения: проблемы и перспективы», ФГБУ НЦАГиП МЗ РФ, 2013.
10. Демографический ежегодник России. 2012, с. 4–197, <http://www.gks.ru>.
11. РАРЧ. Регистр ВРТ. Отчет за 2009 год, с 1–25. http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/otchet2009.pdf.
12. РАРЧ. Регистр ВРТ. Отчет за 2011 год, с 1–34. http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/otchet2011.pdf.
13. Приказ МЗ РФ № 107 от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». С. 1–60.

Лечение мастопатии и масталгии

М. Л. Максимов, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Обсуждены современные подходы к лечению фиброзно-кистозной мастопатии и миалгии. Показана актуальность негормональных средств в терапии доброкачественных заболеваний молочной железы. Описана высокая клиническая эффективность и безопасность современного гомеопатического лечения.

Ключевые слова: мастопатия, масталгия, гомеопатическая терапия, молочная железа, лечение доброкачественной опухоли.

Abstract. Modern approaches to treatment of fibrosis-cistosis mastopathy and myalgia were discussed. The urgency of non-hormonal preparations in the therapy of non-malignant diseases of mammary gland was shown. High clinical efficiency and safety of modern homeopathic treatment were described.

Keywords: mastopathy, mastalgia, homeopathic therapy, mammary gland, therapy of non-malignant tumor.

Современная диагностика и рациональное лечение заболеваний молочной железы (МЖ) являются неотъемлемой частью охраны здоровья женщины. Масталгия (или мастодиния) одна из наиболее частых и основных жалоб, с которыми пациентки обращаются к специалистам. Эпидемиологические исследования показали, что с болями в груди в разные периоды своей жизни сталкивались хотя бы раз около 70% опрошенных женщин, из них каждая десятая испытывает боли более 5 дней в течение месяца. Боль в молочной железе может быть обусловлена различными причинами: воспалительным процессом, опухолью (редкий симптом), реактивным склерозом соединительной ткани молочной железы, воспалением костно-хрящевых сочленений позвоночника, межреберной невралгией и т. д. [1].

Масталгия встречается приблизительно у 30% здоровых женщин как самостоятельный предменструальный симптом и при незначительной степени выраженности не требует медикаментозной терапии. Среди женщин с предменструальным синдромом масталгия имеет место более чем в 60% случаев [2, 3]. Возникновение болезненного циклического нагрубания МЖ также имеет место при приеме гормональных контрацептивов с различной частотой (от 10% до 40%) в зависимости от состава препарата, чаще в первые месяцы (так называемый «период адаптации») [2, 4, 5]. И хотя мастодиния не является заболеванием, непосредственно угрожающим жизни и здоровью женщины, субъективно боль в МЖ может быть достаточно выраженной, вызывать значительное беспокойство, физический и психологический дискомфорт и приводить к отказу от приема гормональных препаратов с целью лечения или контрацепции.

Масталгия может быть начальным признаком или одним из симптомов фиброзно-кистозной мастопатии [6]. Мастопатия — это обобщающее название доброкачественных изменений молочных желез, значительно отличающихся между собой по анатомическим признакам, клиническому проявлению и той опасности малигнизации, которая вынуждает рассматривать мастопатию как предраковое заболевание [7]. Фиброзно-кистозная мастопатия характеризуется нарушением развития железистой

и соединительной ткани, провоцирующим нарушение кровоснабжения желез и образование в них застоев и кист, чаще обнаруживается у женщин 30–50-летнего возраста, пик заболеваемости приходится на возраст 45 лет [8, 9].

Основным проявлением фиброзно-кистозной мастопатии является болезненность одной или обеих молочных желез, чаще всего во второй половине менструального цикла, усиливающаяся за несколько дней до начала менструаций. Боли могут иметь различный характер и интенсивность. Наряду с болезненностью молочных желез отмечается ощущение нагрубания, отека и увеличения объема груди. Боли могут иррадиировать в подмышечные области, плечо и лопатку. С началом менструаций или в первые ее дни боли исчезают. Однако у некоторых женщин болезненность молочных желез постоянная, независимо от фазы менструального цикла. У пациенток с интенсивными болями в молочных железах нередко отмечается депрессивный синдром, тревожное состояние, канцерофобия [9–11].

В настоящее время нет единых стандартов обоснованной патогенетической терапии функциональных состояний и доброкачественных заболеваний молочных желез. Специалисты часто рекомендуют гормональные лекарственные средства, которые на время способны затормозить развитие мастопатии. Однако гормональное лечение не всегда оправдано и способно принести непоправимый вред здоровью пациентки. Учитывая множественные причины развития масталгии, наиболее правильным становится комплексный подход к фармакотерапии, включающий в том числе и гомеопатические препараты, растительные, витаминные, общеукрепляющие средства, препараты, нормализующие психоэмоциональное состояние. Эффективность гомеопатических средств подчас сравнима с химическими и гормональными препаратами, однако гомеопатические препараты обычно обладают наиболее широким профилем безопасности. Действие гомеопатических препаратов направлено на поддержание и активацию защитных сил организма, помогая организму самостоятельно справиться с недугом. Для приготовления гомеопатических лекарств используется натуральное сырье растительного, животного и неорганического происхождения, поэтому гомеопатические средства практически не оказывают нежелательных лекарственных реакций и показаны для лечения широкого спектра патологических состояний [9, 12].

¹ Контактная информация: marykor@bk.ru

В связи с этим огромный интерес вызывает современный отечественный гомеопатический препарат Мастопол, который имеет клинические исследования, подтверждающие его эффективность в лечении фиброзно-кистозной мастопатии, масталгии, и пользуется положительным доверием у специалистов. Препарат уменьшает боли в груди, снимает сильную отечность молочных желез. Мастопол активно используется в повседневной практике врачей маммологов, гинекологов-эндокринологов, онкологов. Главные преимущества Мастопола — быстрое устранение болевого синдрома, высокая эффективность в лечении мастопатии и масталгии [13].

Действие гомеопатического препарата Мастопол связано с тем, что в его состав в достаточно высоких гомеопатических разведениях включены следующие активные компоненты:

- *Conium maculatum* (Conium) — кониум макулатум С6 — 0,075 г. В нетрадиционной медицине применяется как успокаивающее, противовоспалительное и болеутоляющее средство. Спиртовую настойку из свежего растения применяли как одно из самых лучших средств от рака, при увеличении лимфатических узлов, при золотухе, малокровии и ряде других состояний [14].
- *Hydrastis canadensis* (Hydrastis) — гидрастис канаденсис С3 — 0,075 г. Препараты из этого растения обладают выраженным тонизирующим, противовоспалительным действием, стимулируют иммунную систему, считаются одними из наиболее активных естественных антибиотиков [15, 16].
- *Thuja occidentalis* (Thuja) — туя окциденталис С6 — 0,075 г. Различные части растения туи широко используются в народной медицине для лечения доброкачественных опухолей, заболеваний кожи: кондилом, папиллом, бородавок, полипов. Экспериментальные исследования, проведенные E. S. Sunila, G. Kuttan (2006), R. Biswas и соавт. (2011), показали, что экстракт туи обладает антиканцерогенной, апоптоз-индуцирующей активностью [17–19].
- *Calcium fluoratum* — кальций флюоратум С6 — 0,075 г. Действует на фиброзную, эластическую ткань, обладает противовоспалительным действием. Применяется при фиброзных изменениях, уплотнениях и фиброаденомах молочных желез на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза или миомы матки. Применяется для ограничения роста фиброзных опухолей [20].

В последние годы в РФ проведен ряд клинических исследований по препарату Мастопол. Так, в работе 2005 г. под руководством проф. В. Н. Прилепской было представлено сравнительное клиническое исследование лекарственного препарата Мастопол у 30 пациенток репродуктивного возраста с фиброзно-кистозной мастопатией. Мастопол назначался по 1 таблетке под язык до полного рассасывания 3 раза в день в течение 8 недель. Мастопол оказывал выраженный лечебный эффект на симптомы мастопатии, дисальгоменореи. К концу первого месяца у 40%, а к концу второго месяца у 60% наблюдался выраженный лечебный эффект в виде исчезновения миалгии, у оставшихся 40% женщин наблюдалось уменьшение интенсивности симптомов. У 70% пациенток наблюдалось ослабление объективных признаков фиброзно-кистозной болезни. За время лечения препаратом Мастопол не зарегистрировано ни одного случая нежелательных лекарственных

реакций. Результат терапии в 90% случаев оценивался как «хороший» и «очень хороший» [21].

В исследовании препарата Мастопол (Ч. К. Мустафин, 2013 [10]) была показана эффективность клинического действия зарегистрированного лекарственного препарата Мастопол на состояние молочных желез у пациенток репродуктивного возраста с диффузной формой фиброзно-кистозной мастопатии. В исследование было включено 60 женщин с фиброзно-кистозной мастопатией молочных желез различной степени выраженности. Отмечено, что Мастопол обладает высокой эффективностью для лечения мастопатии у женщин репродуктивного возраста, быстро устраняет симптомы масталгии. На фоне применения Мастопола не было зарегистрировано нежелательных лекарственных реакций [10].

Высокая эффективность Мастопола была также показана в исследовании О. В. Чечулиной, 2012 [22]. По результатам проводимого исследования у 80% женщин, получающих Мастопол (30 женщин, средний возраст от 25 лет до 38 лет), наблюдалось ослабление признаков фиброзно-кистозной болезни к концу второго месяца лечения, которое проявлялось уменьшением плотности и напряжения ткани молочных желез. При приеме препарата у всех женщин наблюдалось снижение тревожности и беспокойства. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) после двух месяцев (у 60%) и четырех месяцев (у 80%) лечения женщин было получено объективное подтверждение положительной динамики, выражающееся в уменьшении размеров кистозных образований [22].

Таким образом, на основании вышеописанных исследований и наших собственных наблюдений, можно с уверенностью заключить, что Мастопол показывает высокую эффективность для лечения мастопатии у женщин репродуктивного возраста.

По результатам наблюдений, лечебный эффект проявляется после четырех недель приема препарата. Также отмечалось, что после двух месяцев приема препарата данные радиотермометрии (РТМ), УЗИ, маммографические исследования показывают симметрию в обеих железах. Кроме того, все пациенты отмечают полное исчезновение масталгии [23].

При приеме лекарственного препарата Мастопол у женщин наблюдается снижение канцерофобии, тревожности, беспокойства. Из-за природного происхождения препарата, на фоне применения Мастопола, не было зарегистрировано нежелательных лекарственных реакций. Высокая клиническая эффективность и исключительная безопасность, хорошая переносимость и комфортность использования препарата Мастопол, отмеченная у пациентов, позволяют рекомендовать препарат к широкому применению в амбулаторной практике [13, 23].

Заключение

Мастопатия и масталгия являются актуальной проблемой здоровья женщины. Мастопол — гомеопатический лекарственный препарат для лечения мастопатии, устраняющий симптомы заболевания и восстанавливающий структуру молочной железы. Назначение современного рецептурного гомеопатического препарата Мастопол в комплексном лечении фиброзно-кистозной мастопатии и масталгии эффективно и безопасно. Доказанная клиническая эффективность и высокая безопасность, а также хорошая переносимость и комфортность использования препарата Мастопол, отмеченная у пациенток, позволяют нам широко рекомендовать препарат к применению в амбулаторной практике. ■

Литература

1. Ласачко С. А., Квашенко В. П., Яшина Е. Г. Диагностика и возможности терапии мастодинии в практике акушера-гинеколога // Новости медицины и фармации. 2007, 3 (207).
2. Табуня М. С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. 2001, № 4 (6). С. 55–58.
3. Прилепская В. Н., Швецова О. Б. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии // Гинекология. 2000, № 6, с. 201–204.
4. Ласачко С. А. Сравнительные аспекты применения различных комбинированных оральных контрацептивов у пациенток с доброкачественной дисплазией молочных желез // Здоровье женщины. 2003, № 2 (22), с. 151–153.
5. Schindler A. E., Campagnoli C. et al. Aspects of progestin activity on breast // Maturitas. 1998, 29, 61–65.
6. Ayers J. W., Gidwani G. P. The «luteal breast»: hormonal and sonographic investigation of benign breast disease in patients with cyclic mastalgia // Fertil Steril. 1983, Dec. V. 40. № 6. P. 779–784.
7. Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2004.
8. Бурдина Л. М. Особенности состояния молочных желез и гормонального статуса у больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов // Маммология. 1993, № 1, с. 4–11.
9. Прилепская В. Н., Ледина А. В. Применение гомеопатических препаратов для лечения масталгии и мастопатии // Лечащий Врач. 2012, № 11, 1–4.
10. Мустафин Ч. К. Лечение мастопатии у женщин репродуктивного возраста с симптомами выраженной масталгии // Лечащий Врач. 2013, № 03. <http://www.lvrach.ru/2013/03/1543566>.
11. Мустафин Ч. К. Дисгормональные болезни молочной железы. <http://medi.ru/doc/g430712.htm>.
12. Тагиева Г. Т. Мастопатия: негормональные методы лечения // Гинекология. 2004. Т. 6, № 5.
13. Мустафин Ч. К. Комплексная диагностика и лечение диффузной мастопатии // Лечащий Врач. 2011, № 11, 32–35.
14. Беффа М. Т. Лекарственные растения (справочник). М.: АСТ Астрель. 2005. 255 с.
15. Berberine // Altern Med. Rev. 2000, Apr. V. 5. № 2. P. 175–177.
16. Cech N. B. et al. Quorum Quenching and Antimicrobial Activity of Goldenseal (*Hydrastis canadensis*) against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) // Planta Med. 2012, Sep. V. 78. № 14. P. 1556–1561.
17. Sunila E. S., Kuttan G. A preliminary study on antimetastatic activity of *Thuja occidentalis* L. in mice model Immunopharmacol // Immunotoxicol. 2006. V. 28. № 2. P. 269–280.
18. Chang L. C. et al. Bioactive constituents of *Thuja occidentalis* // J. Nat Prod. 2000 Sep. V. 63. № 9. P. 1235–1238.
19. Biswas R. et al. Thujone-Rich Fraction of *Thuja occidentalis* Demonstrates Major Anti-Cancer Potentials: Evidences from In Vitro Studies on A375 Cells // Evid. Based. Complement Alternat. Med. 2011. 568148.
20. Патудин А. В., Мищенко В. С., Нечаева Н. П., Космодемьянский Л. В. Гомеопатические лекарственные средства. Справочник для врачей, провизоров и фармацевтов. 2011.
21. Прилепская В. Н. и соавт. Отчет о результатах клинического исследования комплексного гомеопатического препарата Мастопол у больных с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез. 2005.
22. Чечулина О. В. Заболевания молочных желез как фактор нарушения репродуктивной функции женщин // Практическая медицина. 2012, № 9 (65), 288–291.
23. Покуль Л. В. Природные и растительные биологические активные компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункций молочных желез // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014, т. 13, № 2, с. 16–22.

МАСТОПАТИЯ В ЗОНЕ РИСКА 80% ЖЕНЩИН



Мастопол® УСТРАНЯЕТ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ЗА 4 НЕДЕЛИ

**НЕГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО
растительного происхождения
с доказанной эффективностью**

- ✓ активные компоненты эффективно воздействуют на факторы риска развития заболеваний;
- ✓ уменьшает объем и число кистозных образований у 60% пациентов;
- ✓ нормализует менструальный цикл;
- ✓ не вызывает побочных эффектов;
- ✓ не образует токсических метаболитов и не депонируется в тканях организма.

КУРС ЛЕЧЕНИЯ – 8 НЕДЕЛЬ



Регистрационный номер: ЛС – 001891 от 01.04.2011

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

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ**

Таблица

Эффекты препаратов при лечении воспалительных заболеваний кишечника во время беременности и лактации*

Препарат	Категория безопасности FDA	Беременность	Период лактации
Сульфасалазин	B	Риск развития ядерной желтухи у недоношенных. Назначается с приемом фолиевой кислоты 2 мг/сут	Безопасен. Необходимо снижение доз при желтухе новорожденных
5-АСК	B	Безопасно в дозах, не превышающих 3 г/сут. Более высокие дозы потенциально нефротоксичны	Безопасны
Кортикостероиды	C	Возможно безопасны. Риск развития расщелины неба на фоне приема высоких доз в I триместре. Депрессия коры надпочечников плода при приеме высоких доз на поздних сроках беременности	Безопасны (через 4 часа после приема препарата)
Азатиоприн, 6-МП	D	Потенциальный риск развития пороков плода, невынашивания беременности, внутриутробной задержки роста плода, иммуносупрессии	Низкий риск, возможно, лечение совместимо с кормлением грудью
Метотрексат	X	Противопоказан из-за высокого риска мутагенных и тератогенных эффектов	Противопоказан
Циклоспорин	C	Возможен риск преждевременных родов и маловесности плода	Не рекомендуется
Метронидазол	B	Безопасен короткими курсами (менее 10 дней) во II и III триместрах. Не рекомендуется длительный прием высоких доз	Не рекомендуется
Ципрофлоксацин	C	Дефекты развития хрящевой, костной тканей. Не рекомендуется длительный прием	Мало данных о безопасности у людей. Не рекомендуется
Рифаксимин	C	Нет данных о безопасности у людей. Тератогенен у животных	Нет данных о применении у людей
Инфликсимаб Адалimumаб	B	Низкий риск побочных эффектов. Нежелателен прием в III триместре	Возможно, лечение совместимо с кормлением грудью
Урсодезоксихолевая кислота	B	Низкий риск	Возможно, лечение совместимо с кормлением грудью

* Ю. Б. Успенская, Г. А. Григорьева. О проблеме репродуктивного здоровья женщин с воспалительными заболеваниями кишечника // *Лечащий Врач*. 2012. № 4.

Таблица

Классификация лекарственных препаратов, используемых при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у беременных (Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA))*

Группа препаратов	Особенности	FDA: класс опасности для плода
Антациды, содержащие кальций, алюминий, магний (невсасывающиеся антациды)	Относительно безопасны вследствие минимальной абсорбции из ЖКТ	Нет
Магния трисиликат	Рекомендуется избегать длительного приема и высоких доз при беременности	Нет
Гидрокарбонат натрия (всасывающийся антацид)	Небезопасен при беременности из-за опасности развития задержки жидкости и метаболического алкалоза при длительном приеме	Нет
Сукральфат	Допустим к использованию в связи с минимальной абсорбцией из ЖКТ	B
H ₂ -блокаторы	Допустимы к использованию у людей. Ранитидин — единственный H ₂ -блокатор, эффективность которого при беременности установлена. Низатидин не показан при беременности	B
Прокинетики	Цизаприд противопоказан (эмбриотоксическое и фетотоксическое действие). Метоклопрамид — допустим к использованию	Цизаприд — C Метоклопрамид — B
Ингибиторы протонной помпы (ИПП)	Омепразол противопоказан (эмбриотоксическое и фетотоксическое действие). Остальные ИПП (лансопризол, пантопризол, рабепразол, эзомепразол) — допустимы к использованию при беременности	Омепразол — C Остальные ИПП — B

Примечание: класс B — исследования на животных не показали наличие риска для плода, не проводились контролируемые исследования на людях или исследования на животных показали наличие риска для плода, но он не подтвержден в контролируемых исследованиях с участием беременных женщин во всех триместрах; класс C — исследования на животных показали наличие побочных эффектов, связанных с негативным влиянием на плод, не проводились контролируемые исследования на людях. Следует избегать назначения в период беременности из-за потенциальных рисков [9].

* Ю. П. Успенский, Н. В. Барышникова. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у беременных: актуальность использования альгинатов // *Лечащий Врач*. 2012. № 11.

Синдром диабетической стопы: тактика профилактических вмешательств

И. В. Друк¹, кандидат медицинских наук

Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Ряполова

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. Рассмотрены патогенез диабетической стопы, факторы риска развития данного осложнения сахарного диабета и подходы к рациональной комплексной профилактике, позволяющие снизить частоту развития язвенного поражения стоп у пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, осложнения, диабетическая стопа, профилактика, нафтидрофурил.

Abstract. Pathogenesis of diabetic foot has been reviewed with risk factors of development of this type of diabetes complications and approaches to rational complex prophylaxis that allows decreasing frequency of development of patients' foot canker.

Keywords: diabetes, complications, diabetic foot, prophylaxis, naftidrofuryl.

Диабетическая стопа (ДС) — одно из наиболее частых и серьезных осложнений сахарного диабета (СД), поражающее до 15% пациентов [1], хотя по некоторым данным риск развития ДС у пациентов с СД может достигать 25% и выше [2, 3].

Из всех поздних осложнений СД поражения ног, видимо, наиболее предотвратимы [4]. Комплексные стратегии могут снизить необходимость ампутаций при СД на 49–85%. Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization, WHO) и Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation, IDF) определили ближайшую цель — снижение ампутаций до 50% [5].

Имея сложный патогенез, диабетическая патология стопы отражает практически весь комплекс диабетических поражений и, как показал ряд исследований, является независимым предиктором смертности. Так, одно из завершившихся исследований — TRIAD (Translating Research Into Action for Diabetes) было посвящено изучению влияния патологии стопы на смертность в течение 10 лет (2000–2009 гг.) вне зависимости от других демографических, биологических или социально-экономических факторов. В проспективном исследовании наблюдались 6692 пациента, исходно имевших остео-

артропатию Шарко (1%), язвенные поражения стоп (3%), анамнез ампутации конечностей (2%). За 10-летний период смертность составила 29%, при этом большинство смертельных случаев было связано с сердечно-сосудистой патологией. Ампутации были связаны с повышением 5-летней и 10-летней (39% и 67%) смертности. При этом большие ампутации повышали смертность почти на 85% (OR 1,89, 95% ДИ 1,18–3,01), малые — на 50% (OR 1,48; 95% ДИ 0,92–2,40) [6]. Недавно были опубликованы результаты метаанализа 8 исследований, выполненных в период 2006–2011 гг. и включивших 17830 пациентов (81116 человеко-лет наблюдения): 4 исследования были проведены в США, 2 — в Европе, 1 — в Австралии, 1 — в Юго-Восточной Азии. Средний возраст включенных пациентов варьировал от 58 до 73 лет, длительность СД — от 6 до 16 лет. Распространенность заболеваний сердца, инсультов, артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии была выше среди пациентов с язвенными поражениями стоп. Результаты анализа показали, что язвенные поражения стоп примерно в 2 раза увеличивают риск смертности от всех причин, превышая соответствующий риск при наличии СД без поражения стоп. Смертность среди пациентов с наличием язвенных поражений составила 99,9 на 1000 человеко-лет, тогда как в популяции пациентов с СД без поражения стоп — 41,6 на 1000 человеко-лет. Основной причиной смертности

в обеих группах также были сердечно-сосудистые заболевания, причем не было различий между этими группами в кардиоваскулярных причинах смерти (43,6% и 44,2% соответственно для групп с поражением стоп и без таковых). Таким образом, повышенная смертность от всех причин при синдроме ДС лишь отчасти связана с сердечно-сосудистой патологией. Авторы делают закономерный вывод о том, что данное наблюдение предполагает необходимость более агрессивной модификации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также профилактику образования язвенных поражений стоп с целью влияния на повышенный уровень смертности среди пациентов с язвенными дефектами стоп [7].

Факторами риска развития синдрома ДС являются нейропатия, патология периферических артерий, снижение резистентности к инфекциям, предсуществующий провоспалительный статус, курение и др. [4, 8–11]. Важнейшая роль принадлежит также деформациям стоп, повреждениям и неправильно подобранной обуви [12]. Наиболее частая триада причин развития ДС — нейропатия, деформация и травма [3]. Однозначно к группе риска относятся следующие категории пациентов [3, 13]:

- пациенты с дистальной полинейропатией на стадии клинических проявлений;
- лица с заболеваниями периферических артерий любого генеза;

¹ Контактная информация:
drukinna@yandex.ru

- больные с деформациями стоп любого генеза;
- слепые и слабовидящие;
- больные с диабетической нефропатией и хронической почечной недостаточностью;
- одинокие и пожилые пациенты;
- злоупотребляющие алкоголем;
- курильщики.

Соответственно, в каждом клиническом случае важно оценить анамнез язвенных поражений стоп, ампутаций, развития стопы Шарко, хирургических операций на сосудах, ангиопластики, курения, признаков нейропатии (боль, парестезии, нарушения чувствительности и пр.), симптомов сосудистых поражений (боли при ходьбе и в покое, незаживающие язвы), других осложнений диабета (микроангиопатии) [3].

Ключевые позиции профилактики развития ДС среди пациентов группы риска [5]:

- регулярный осмотр и обследование стоп;
- выявление группы риска («стопа риска»);
- обучение пациентов, их семей, медицинских работников;
- удобная обувь;
- лечение язвенной патологии.

Регулярный осмотр и выявление группы риска

Любые профилактические мероприятия начинаются со скрининга (рис. 1).

Все пациенты с диабетом должны осматриваться ежегодно для выявления риска возникновения ДС. Пациентов, имеющих факторы риска, следует обследовать чаще, каждые 1–6 месяцев, обращая внимание на зоны риска и деформации (рис. 2) [5].

Обычный клинический осмотр даже без дополнительных сложных инструментальных методов исследования в немалой части случаев позволяет сориентироваться относительно наличия или отсутствия факторов риска, даже у пациентов, не предъявляющих каких-либо жалоб (табл. 1).

В частоте осмотров можно ориентироваться на классификацию категорий риска развития язвенных поражений стоп (табл. 2) [3].

Обучение пациентов, членов их семей и медицинских работников, участвующих в курации, удобная обувь

Обучение пациентов является важнейшей составляющей профилактики



Рис. 1. Простой алгоритм скрининга диабетической стопы [4]

ческой программы [14]. Как справедливо отмечают, «драматизм ситуации заключается в том, что у большинства больных, которые обращаются в кабинет диабетической стопы с трофической язвой, это осложнение можно было бы предотвратить» [15]. Простые правила должны соблюдаться пациентами под контролем членов их семей и медицинских работников.

Общие рекомендации для пациентов с ДС:

- Пациент с сахарным диабетом.
- Ежедневный осмотр ног, включая зоны между пальцами.
- Пациенты, которые не в состоянии выполнить осмотр, должны привлечь других людей с соответствующими навыками (при значительном снижении зрения пациенты не должны сами пытаться осматривать ноги).
- Регулярный туалет ног с тщательным вытиранием кожи, особенно в зонах между пальцами.
- Температура воды для туалета ног всегда должна быть ниже 37 °С.
- Нельзя использовать нагреватели и грелки для согревания ног.
- Избегать ходить босиком в помещении и на открытом воздухе, носить обувь без носков.
- Нельзя использовать химические вещества и пластыри для удаления мозолей.
- Ежедневный осмотр и пальпация внутренней стороны обуви.

- Не носить тесную обувь или обувь с грубыми краями и неровными швами.
- Возможно использование увлажняющих масел и кремов, кроме зон между пальцами.
- Ежедневная смена носков.
- Носить носки, чулки со швами наизнанку или предпочтительно без швов.

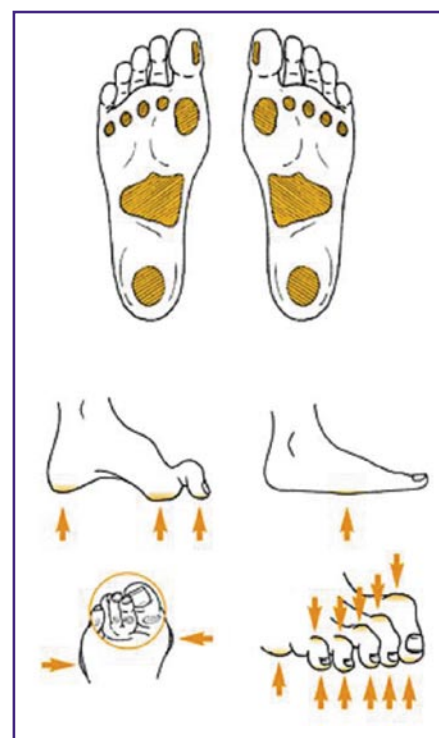


Рис. 2. Зоны риска [5]

Таблица 1

Скрининг «стопы риска» по результатам клинического осмотра: наличие любого указанного признака свидетельствует о принадлежности пациента к группе риска [5]

Деформации или костные выступы	Да/нет
Язва	Да/нет
Нейропатия: • нарушения восприятия давления (монофиламент) • нарушения вибрационной чувствительности (медицинский камертон) • нарушение тактильной чувствительности (вата)	Да/нет Да/нет Да/нет
Признаки патологического давления на стопу, мозоли	Да/нет
Потеря подвижности суставов	Да/нет
Пульс на стопе: • отсутствует на задней большеберцовой артерии • отсутствует на дорсальной артерии стопы	Да/нет Да/нет
Изменение цвета	Да/нет
Другие признаки: • язвы стопы в анамнезе • ампутации в анамнезе • неправильно подобранная обувь	Да/нет Да/нет Да/нет

Таблица 2

Классификация риска и ориентировочные особенности наблюдения

Категория риска	Определение	Наблюдение
0	Нет потери протективной чувствительности на стопах, нет заболевания периферических артерий, нет деформации	Ежегодно (осмотр проводит врач общей практики или специалист)
1	Определяется потеря протективной чувствительности на стопах ± деформация	Каждые 3–6 мес (осмотр проводит врач общей практики или специалист)
2	Заболевание периферических артерий ± потеря протективной чувствительности на стопах	Каждые 2–3 мес (осмотр проводит специалист)
3	Анамнез язвы стопы или ампутации	Каждые 1–2 мес (осмотр проводит специалист)

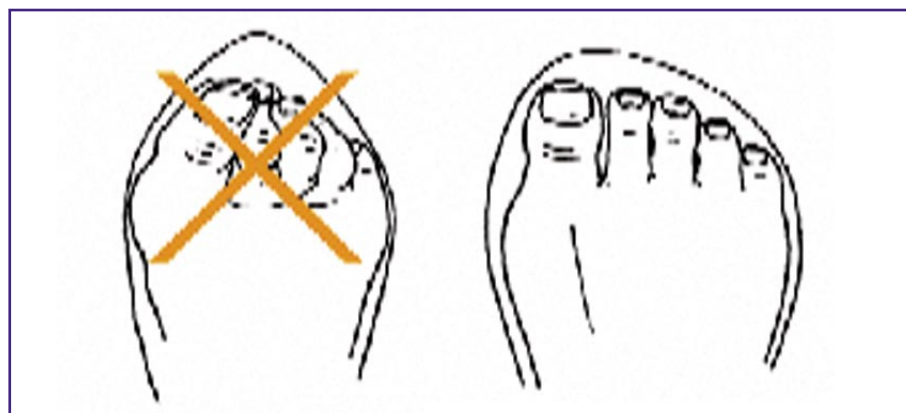


Рис. 3. Пример неправильно и правильно подобранной ширины ботинка [5]

- Никогда не носить тесные носки или гольфы.
- Стричь ногти, не скругляя свободные углы ногтевой пластины.
- Мозоли должны обрабатываться медицинским работником.
- Необходимо регулярно проводить осмотр ног медицинским работником.
- Необходимо своевременно сообщать медицинскому работнику о появле-

нии мозоли, повреждения или боли в области стопы.

Ношение неправильно подобранной обуви — одна из основных причин развития язвенных дефектов стоп при СД (рис. 3). Две трети пациентов носят неправильно подобранную обувь [16].

В то же время известно, что правильно подобранная обувь может напо-

вину снижать повторное образование язв [17]. Основные требования к подбору обуви: отсутствие жесткого подноски, что делает верх обуви мягким и податливым; ригидная подошва, что значительно снижает давление в области передней подошвенной поверхности стопы; отсутствие швов внутреннего пространства обуви, что исключает вероятность образования потер-тостей [18].

Лечение язвенной патологии и коррекция факторов риска

При наличии сопутствующих заболеваний кожи (мозоли, дерматозы), ногтей (микозы) необходимо провести соответствующее лечение у специалистов, при наличии деформации суставов стопы, по показаниям — хирургическую коррекцию.

Безусловным условием проведения любых профилактических и лечебных вмешательств среди пациентов группы риска является достижение индивидуально подобранной цели гликемического контроля и устранение или коррекция факторов риска развития ДС. Развитие ДС — сложный процесс взаимодействия множества патогенетических факторов, ни один из которых не является абсолютно достаточным для развития язвенного поражения стоп. Поэтому рациональная профилактическая технология должна быть комплексной, по возможности, воздействующей на все звенья патогенеза. В частности, при наличии признаков диабетической нейропатии, поражении периферических сосудов речь идет о специфической патогенетической терапии, успешное осуществление которой, к сожалению, не всегда достижимо.

Диабетическая нейропатия присутствует у 22–24% пациентов с диабетом [19, 20]. Риск развития язвенного поражения стоп у пациентов с СД и нейропатией в 7 раз выше, чем у пациентов с СД без нейропатии [19]. Можно говорить, что язвенное поражение стоп — конечная стадия развития нейропатии, существенно повышающая уровень затрат здравоохранения и значительно снижающая качество жизни пациентов [21, 22]. Логично полагать, что одной из основ профилактики развития синдрома ДС является профилактика возникновения и специфическое патогенетическое лечение диабетической нейропатии. Повышение уровня глюкозы крови является наиболее очевидным фактором развития нейропа-

тии, а управление гипергликемией — задача в большинстве случаев решаемая. Однако относительно значимости гликемического контроля в предупреждении возникновения и прогрессирования периферической нейропатии данные противоречивы. Исследования DCCT и EDIC продемонстрировали, что снижение гликемии предупреждает развитие нейропатии, как и микро-сосудистых осложнений СД [23, 24]. Однако ряд исследований, в частности, Rochester Diabetic Neuropathy Study, VACS DM, Steno-2 Study, не подтвердили эти результаты как для автономной, так и для периферической нейропатии [25–27]. Не умаляя значимости контроля гликемии, следует говорить о поиске возможностей адекватного контроля и других патогенетических механизмов развития и прогрессирования нейропатии. Разрабатывается целый ряд новых перспективных направлений патогенетической терапии нейропатии, однако их результаты в большинстве не дошли до клинической практики. Так, неэффективными оказались ацетил-L-карнитин, фактор роста нервов, нейротропный фактор мозга; изъяты вследствие нежелательных лекарственных реакций аминоксидин, несколько препаратов группы ингибиторов альдозоредуктазы, гамма-линоленовая кислота; противоречивы данные эффективности миоинозитола, эпалрестата, изосорбида динитрата; обнадеживают предварительные положительные результаты эффективности ИАПФ [28].

Единственным средством на сегодняшний день, применяемым в клинической практике, является α -липоевая кислота. Исследование SYDNEY показало, что применение α -липоевой кислоты быстро и значительно улучшает нейропатические симптомы и функцию нерва у пациентов с дистальной нейропатией [29]. Результаты метаанализа небольших клинических исследований также показали удовлетворительную эффективность препарата [30]. Недостатком многих исследований, показавших некую эффективность α -липоевой кислоты, была оценка эффекта, ориентированная на суррогатные параметры (степень нарушения функции нерва), а не на клинически значимые исходы (предупреждение прогрессирования нейропатии до стадии формирования трофических язв или необходимости ампутации) [15]. По результатам целого ряда исследований,

в том числе проспективных, плацебо-контролируемых, длительных, эффекты данного средства оказались небездальними или противоречивыми [31–33]. Неоднозначность результатов исследований, посвященных изучению эффективности α -липоевой кислоты, ограничивает применение ее за рубежом, в то время как в России данное средство применяется достаточно широко, вероятно с расчетом на некоторое клиническое улучшение без влияния на снижение риска развития синдрома ДС [15]. Нужны дальнейшие тщательно спланированные исследования, которые смогут определить клиническую значимость применения α -липоевой кислоты с целью воздействия на патогенез диабетической нейропатии.

Патология периферических артерий — один из компонентов патогенеза ДС в трети случаев [3]. Распространенность диабетической макроангиопатии нижних конечностей при ультразвуковом скрининге, по различным данным, составляет 15–20% [15]. Составляющими профилактических программ развития синдрома ДС, ориентированных на макрососудистый атеросклеротический компонент патогенеза, безусловно, являются контроль гликемии, снижение массы тела при ее избытке, отказ от курения, нормализация артериального давления [15]. К сожалению, в реальной клинической практике отмечается явный уклон в сторону медикаментозной терапии. Вместе с тем одним из эффективнейших методов улучшения клинических симптомов и профилактики прогрессирования недостаточности периферического кровообращения (за счет развития коллатерального кровотока) является тренировочная ходьба для пациентов с хронической артериальной недостаточностью 2-й степени (противопоказана при 3–4 стадиях).

Наиболее целесообразный режим тренировочной ходьбы для пациентов с хронической артериальной недостаточностью 2-й степени [15]:

- Трехразовые тренировки в течение недели, которые вначале длятся по 30 мин, но затем удлиняются до 1 ч.
- Во время таких тренировок проводится упражнение на беговой дорожке с такими скоростью и углом наклона дорожки, что перемежающая хромота возникает в пределах 3,5 мин.

- Больной должен прекратить ходьбу при умеренной боли (менее положительный эффект достигается, когда пациент останавливается сразу при появлении малейшей боли).
- Затем больной отдыхает до уменьшения боли, после чего возобновляет ходьбу до возникновения умеренного мышечного дискомфорта.
- Такой цикл нагрузки и отдыха длится как минимум 35 мин в начале тренировок и возрастает до 50 мин, когда пациент адаптируется к тренировкам.
- Во время последующих тренировок увеличивается скорость или угол наклона дорожки.
- Дополнительная цель упражнения: достижение больным нормальной скорости ходьбы 4,5–5,0 км/ч, тогда как начальная скорость ходьбы пациента с хроническим облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей — 2,4–3,2 км/ч.

Диабетическая дислипидемия (нетипично малые, менее плотные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), гиперпродукция липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), сниженная продукция липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), увеличение периода полураспада липопротеинов) — наиболее изученный фактор риска развития и прогрессирования атеросклероза у пациентов с СД [4]. Снижение уровня атерогенных фракций — ключевая позиция первичных и вторичных профилактических воздействий. Препаратами первого выбора являются ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (статины). Все пациенты с СД и периферическим атеросклерозом должны получать статины в эффективных дозировках, обеспечивающих достижение целевого уровня ЛПНП < 1,8 ммоль/л [34].

Несмотря на отсутствие специальных исследований, ориентированных на эффективность ацетилсалициловой кислоты в плане снижения риска прогрессирования ишемии нижних конечностей и предупреждения развития синдрома ДС, при наличии хронической артериальной недостаточности рекомендован ежедневный прием профилактических доз ацетилсалициловой кислоты (81–325 мг/сут) или, при наличии противопоказаний, клопидогреля [15, 34, 35].

К сожалению, в отношении методов медикаментозного воздействия для профилактики прогресси-



Рис. 4. Многопрофильная бригада специалистов

вания ишемии конечностей и развития ДС в отечественной практике существует множество мифов относительно неэффективности препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью (статины) и эффективности средств, не имеющих достаточного уровня доказательности или просто не исследованных в указанном аспекте (вазоактивные препараты: Пентоксифиллин, простагландины и их аналоги, гепарины, Актотегин и пр.). Существуют убедительные доказательства эффективности (уровень А) только двух вазоактивных препаратов (цилостазола и нафтидрофурила), призванных улучшать кровоток и микроциркуляцию в ишемизированной конечности, в отношении клинических симптомов хронической артериальной недостаточности 2-й степени. В частности, новый для России препарат нафтидрофурил применяется в Европе с 1968 года. Один из наиболее полных метаанализов клинической эффективности препарата, основанный на данных нескольких крупнейших баз медицинских, биомедицинских и фармацевтических данных (Medline, International Pharmaceutical Abstracts, Embase), данных Кокрановского сотрудничества (Cochrane trial registers) и периодического издания Science Citation Index, включавший результаты 7 исследований (1266 пациентов с перемежающейся хромотой, в том числе 13% пациентов с СД), показал клиническую эффективность нафтидрофурила в сравнении с плацебо в отношении увеличения дистанции ходьбы у пациентов с перемежающейся хромотой [36]. В новой редакции руководства по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий нижних конеч-

ностей Национального института здоровья и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) только нафтидрофурил (не цилостазол) рекомендуется пациентам с перемежающейся хромотой, которые не достигли значимого улучшения при дозированной ходьбе и отказываются от хирургического лечения, с оценкой эффекта в течение 3–6 месяцев терапии (увеличение длительности ходьбы, дистанции безболевого ходьбы) [37].

На основании данных анализа экономической эффективности в рекомендациях сделан вывод, что из всех изученных препаратов (Пентоксифиллин, цилостазол, нафтидрофурил и инозитол никотинат) клиническая эффективность терапии нафтидрофурилом оказалась лучшей, а затраты на лечение — наименьшими в расчете на каждый дополнительный год жизни пациента [37].

В настоящее время в России зарегистрирован только один препарат нафтидрофурила — Дузофарм. Дузофарм (нафтидрофурил) проявляет свои эффекты за счет селективной блокады серотониновых рецепторов класса 5HT₂, расположенных преимущественно в стенках артериол, тромбоцитах и эритроцитах, головном мозге. Защита клеток от агрессивного воздействия серотонина приводит к улучшению микроциркуляции и реологических свойств крови, за счет снижения агрегации тромбоцитов и эритроцитов. Уже после 7 дней применения нафтидрофурила повышается парциальное напряжение кислорода в тканях на 40%, улучшается метаболизм и кровообращение в ишемизированных областях [41]. Совокупность этих

эффектов приводит к снижению болей и увеличивает максимальную и безболевою дистанцию при ходьбе [40], а также способствует уменьшению размера язвенной поверхности.

Дополнительный анксиолитический эффект препарата Дузофарм связан с влиянием на рецепторы серотонина класса 5HT₂ в головном мозге и может также рассматриваться как положительный у пациентов, страдающих СД. При применении нафтидрофурила (Дузофарм) не возникает синдром обкрадывания. Обусловлено это тем, что нафтидрофурил блокирует вазоконстрикцию, вызванную серотонином, не вызывая собственно вазодилатацию и, соответственно, синдром обкрадывания. Этот факт выгодно отличает нафтидрофурил от сосудорасширяющих препаратов.

К сожалению, применяемые сегодня вазоактивные препараты не влияют на прогрессирование атеросклероза [15, 35].

Диабетическая стопа — междисциплинарная проблема, требующая соответствующего консолидированного подхода, работы по единому принципу сплоченной врачебной бригады. Примером структуры многопрофильной врачебной бригады может быть бригада, включающая постоянных и приглашаемых специалистов (рис. 4).

В июне 2014 г. на очередной научной сессии Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) были доложены результаты нового исследования в области управления поражениями ног при сахарном диабете. Был представлен ретроспективный анализ историй наблюдения 451 пациента с СД (средний возраст 55,9 года, 72,5% — мужчины, средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 9%), перенесшего ампутации нижних конечностей за период 2000–2011 гг. В этой группе пациентов 70% больных имели ишемическую болезнь сердца, 14% — терминальную стадию заболевания почек, 35% — анамнез злоупотребления психоактивными веществами, 62% были курильщиками, только 31% пациентов не имели указанных особенностей клинического статуса и анамнеза. Программа профилактики развития диабетической стопы, начавшая реализовываться с 2006 г., была основана на работе комплексной врачебной бригады, подразумевала регулярные запланированные осмотры ног, обучение пациентов, исследования сосудов ног, подбор обуви и уход за раной, при необходимо-

ДУЗОФАРМ

Нафтидрофурил

Улучшает периферическое и мозговое кровообращение



ЗАЩИЩАЕТ

**клетки от атак
серотонина**

СНИЖАЕТ

**повышенную
вязкость крови**

ПОВЫШАЕТ

**устойчивость
тканей к гипоксии**




ESKOPHARMA
Excellence is in idea

115093, Москва, ул. Павловская, д. 6, 2 этаж, тел.: +7 (495) 980 95 15, e-mail: info@eskopharma.ru, www.eskopharma.ru

сти — хирургическое лечение, выполняемое по показаниям. Существовал единый протокол антимикробной терапии и эндоваскулярных техник для реваскуляризации. Во врачебную бригаду кроме подиатров были включены инфекционист, фармаколог, интервенционный кардиолог. До внедрения программы, в течение 2000–2005 гг., более трети пациентов перенесли ампутацию конечностей (36,3%; 28,2–46,7%). Результатом реализации программы было снижение доли пациентов, перенесших ампутации (2006–2011 гг.), до 11% (3,7–18,9%) ($p < 0,001$). При этом между группами пациентов не было значимых различий по характеристикам заболевания, HbA_{1c} , сопутствующей патологии, социальному статусу. Заключение, которое сделали исследователи, может быть настоящим девизом работы врача, курирующего пациентов с синдромом ДС или пациентов группы риска: «Мы не делали ничего особенного, мы просто работали вместе» [38]. ■

Литература

- Boulton A. J. et al. The global burden of diabetic foot disease // *Lancet*. 2005. V. 366. P. 1719–1724.
- Clayton W., Elasy T. A review of the pathophysiology, classification and treatment of foot ulcers in diabetic patients // *Clinical Diabetes*. 2009. V. 7. P. 52–58.
- Comprehensive Foot Examination and Risk Assessment. A report of the Task Force of the Foot Care Interest Group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists // *Diab. Care*. 2008. V. 31. № 8. P. 1679–1685.
- Кроненберг Г. М., Мелмед Ш., Полонски К. С., Ларсен П. Р. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена / Пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. 448 с. (Серия «Эндокринология по Вильямсу»). Пер. изд. Williams Textbook of Endocrinology, 11 edition.
- Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011 // *Diabetes Metab Res Rev*. 2012. V. 28 (Suppl 1). P. 225–231.
- American Diabetes Association 2014 Scientific Sessions. 2014. Abstract 221-OR.
- Brownrigg J. R. W. et al. The association of ulceration of the foot with cardiovascular and all-cause mortality in patients with diabetes: a meta-analysis // *Diabetologia*. 2012. V. 55. P. 2906–2912.
- Dinh T. L., Veves A. A. A review of the mechanisms implicated in the pathogenesis of the diabetic foot // *Int. J. Low Extrem. Wounds*. 2005. V. 4. P. 154–159.
- American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care // *Diabetes Care*. 1999. V. 22. P. 1354–1360.
- Dinh Th. et al. Mechanisms Involved in the Development and Healing of Diabetic Foot Ulceration // *Diabetes*. 2012. V. 61 (11). P. 2937–2947.
- Campbell I. W. Diabetic foot disease — new thoughts on prevention and treatment // *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2011. V. 11 (2). P. 53–54.
- Lavery L. A., Peters E. J., Armstrong D. G. What are the most effective interventions in preventing diabetic foot ulcers? // *Int. Wound J*. 2008. V. 5. P. 425–433.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. 6-й выпуск. М., 2013.
- Bruce D. G. et al. Diabetes education and knowledge in patients with type 2 diabetes from the community: the Fremantle diabetes Study // *J. Diab. Complications*. 2003. V. 17 (2). P. 82–89.
- Удовиченко О. В., Грекова Н. М. Диабетическая стопа. М.: Практическая медицина, 2010. 272 с.
- Harrison S. et al. Do patients with diabetes wear the correct sized shoes for their feet? // *Int. J. Clin. Pract*. 2007. V. 61. P. 1900–1904.
- Uccioli L. et al. Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot ulcers // *Diabetes Care*. 1995. V. 18. P. 1376–1378.
- Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю. Современные принципы ведения больных с синдромом диабетической стопы // *Сахарный диабет*. 2005. № 3. С. 26–32.
- Abbott et al. The North West Diabetes Care Foot study: incidence of, risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based cohort // *Diab. Med*. 2002. V. 19. P. 377–384.
- Tesfaye S. et al. EURODIAB Prospective Complications study Group Vascular risk factors and diabetic neuropathy // *N. Engl. J. Med*. 2005. V. 352. P. 341–350.
- Frykberg R. G. et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision) // *J. Foot Ankle Surg*. 2006. V. 45 (5 Suppl). S1–66.
- Monastiriotis C., Papanas N., Veletza S., Maltezos E. APOE gene polymorphisms and diabetic peripheral neuropathy // *Arch. Med. Sci*. 2012. V. 8 (4). P. 583–588. doi: 10.5114/aoms.2012.30279.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. // *N. Engl. J. Med*. 1993. V. 329 (14). P. 977–986.
- Martin C. L. et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion // *Diabetes Care*. 2006. V. 29 (2). P. 340–344.
- Dyck P. J. et al. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort // *Diabetes Care*. 1999. V. 22. P. 1479–1486.
- Azad N. et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA Cooperative Study on Type II Diabetes Mellitus (VA CSDM) // *J. Diabetes Compl*. 1999. V. 13. P. 307–313.
- Gaede P. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med*. 2003. V. 348. P. 383–393.
- Tesfaye S. Recent advances in the management of diabetic distal symmetrical polyneuropathy // *J. Diabetes Invest*. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00083.x.
- Ametov A. S. et al. SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEYtrial // *Diabetes Care*. 2003. V. 26. P. 770–776.
- Ziegler D. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabetic Med*. 2004. V. 21. P. 114–121.
- Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F. A. Alpha-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. V. 107. P. 421–430.
- Boulton A. J. M. Management of diabetic peripheral neuropathy // *Clin. Diab*. 2005. V. 23. P. 9–15.
- Efficacy and Safety of Antioxidant Treatment With α -Lipoic Acid Over 4 Years in Diabetic Polyneuropathy The NATHAN 1 trial // *Diabetes Care*. 2011. V. 34, № 9. P. 2054–2060.
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), 2011 // *E. Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehrl69.
- Aslam F. et al. Peripheral Arterial Disease: Current Perspectives and New Trends in Management // *South Med. J*. 2009. V. 102 (11). P. 1141–1149.
- Layden J. et al. Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease: summary of NICE guidance // *B.M.J*. 2012. V. 345. doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e4947.
- Lower limb peripheral arterial disease: diagnosis and management. (Clinical guideline 147.) National Institute for Health and Clinical Excellence. 2012. http://guidance.nice.org.uk/CG147.
- http://www.medscape.com/viewarticle/827137#1.
- Parakramawansa R., Fisher M., McKay G. Naftidrofuryl // *Practical diabetes*. 2014. V. 31. № 3. P. 129–130.
- Leher P., Comte S., Gamand S., Brown T. M. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1994. 23 (Suppl. 3), S48–S52.
- Sternitzky R., Kessler H., Mrowietz C., Pindur G., Jung F. Effect of naftidrofuryl on intramuscular partial oxygen pressure (pO₂) prior to, during and after physical load on the treadmill in apparently healthy subjects // *Clin Hemorheol Microcirc*. 2002; 27 (3–4): 185–191.

Применение альфакальцидола в лечении остеопороза

М. И. Шупина¹, кандидат медицинских наук

Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. Альфакальцидол эффективно повышает минеральную плотность кости, улучшает качество костной ткани, улучшает нервную-мышечную проводимость, координацию движений, что снижает тенденцию к падениям, а значит, и риск переломов.

Ключевые слова: остеопороз, лекарственная терапия, профилактика переломов, альфакальцидол.

Abstract. Alfacalcidol efficiently increases mineral density of bones, improves quality of osseous tissue, improves neuromuscular conductivity, coordination of movements, which reduces the tendency of falling, and, as a result, the risk of fractures.

Keywords: osteoporosis, drug therapy, fracture prevention, alfacalcidol.

Остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий — характеризуется уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к снижению прочности кости и, как следствие, к повышению риска возникновения переломов [1]. Целью лекарственной терапии ОП является снижение частоты и риска переломов, увеличение минеральной плотности кости (МПК) и улучшение качества жизни пациентов [1].

Среди лекарственных средств, применяемых для лечения и профилактики системного ОП, важное место занимают антиостеопоретические средства, к которым относятся витамин D и его активные метаболиты — альфакальцидол и кальцитриол [2, 3]. Наиболее распространенная форма остеопороза — постменопаузальный ОП характеризуется усилением пери- и постменопаузальных костных потерь, которые могут происходить при нормальной или исходно низкой пиковой массе костной ткани. Ведущим патогенетическим механизмом ОП является дефицит эстрогенов и связанное с этим снижение активности почечного фермента 1α -гидроксилазы, сопровождающееся уменьшением синтеза кальцитриола в почках [4]. Это приводит к вымыванию кальция (Ca) из костной ткани, сопутствующей супрессии паратиреоидного гормона (ПТГ),

малъабсорбции Ca, дефициту рецепторов витамина D (VDR), прежде всего в классических тканях-мишенях (кишечнике, костях, почках и паращитовидных железах). Принципиально, что при постменопаузальном ОП снижение активности активного метаболита витамина D — $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — кальцитриола всегда вторично по отношению к эстрогенной недостаточности [5, 6]. Скорость костеобразования при этом типе ОП, как правило, остается в пределах нормы либо незначительно снижена [7–11].

Основным механизмом развития сенильного (инволютивного) ОП является снижение синтеза кальцитриола в результате дефицита почечной 1α -гидроксилазы, а также дефицит и снижение аффинности рецепторов к кальцитриолу в органах-мишенях: желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), костях и паращитовидных железах. Усиление малъабсорбции Ca и, соответственно, вымывание его из кости, а также снижение экспрессии генов, ответственных за синтез матричных белков, продуцируемых остеобластами, в конечном итоге оказывают отрицательное влияние на массу и качество костной ткани [6, 7, 12, 13].

Дефицит половых гормонов (эстрогенов/тестостерона), а также соматопауза, сопровождающаяся снижением инсулиноподобных факторов роста (ИПФР, IGF) и их связывающих белков (IGFBP-4↑, IGFBP-3/5↓), при сенильном ОП оказывают дополнительное влияние на уменьшение кофакторов 1α -гидроксилазы [14–16].

В итоге снижение синтеза, рецепции и активности D-гормона стимулирует

синтез ПТГ с развитием гиперплазии паращитовидных желез и третичного гиперпаратиреоза [15, 17]. При этом повышение уровня ПТГ у пациентов старше 70 лет с остеопорозом сопровождается увеличением эндокортикальной резорбции, особенно в области проксимального отдела бедренной кости, внутрикортикальной пористости, и лежит в основе склонности пациентов к переломам. Причем индуцируемая посредством ПТГ костная резорбция не сопровождается адекватным повышением костеобразования [9, 18–20].

Таким образом, восстановление уровня кальцитриола — одно из основных направлений профилактики и лечения при ОП, обуславливает обязательное применение витамина D или его активных форм (кальцитриола и альфакальцидола).

И обычный витамин D_3 , и его активный метаболит пролекарство D-гормона — альфакальцидол ($1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$) действуют через общий биологически активный метаболит — кальцитриол ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; D-гормон). Причем в организме альфакальцидол (Альфа D_3 -Тева®) превращается в кальцитриол в обход эндогенной регуляции и без участия почечного фермента 1α -гидроксилазы [21].

Как уже отмечалось, действие альфакальцидола (через активный метаболит кальцитриол) в поддержании кальциевого и костного гомеостаза осуществляется через взаимодействие с ядерным VDR в органах-мишенях, прежде всего кишечнике, костях, почках и паращитовидных железах [14, 22, 23]. Считается, что в условиях дефицита витамина D_3

¹ Контактная информация:
mshupina@mail.ru

основными эффектами физиологических и фармакологических концентраций кальцитриола ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) являются:

- повышение уровня Са в плазме крови за счет стимуляции его абсорбции в кишечнике и реабсорбции в дистальных почечных канальцах;
- снижение содержания ПТГ в плазме крови, которое осуществляется двумя путями: во-первых, вследствие прямого ингибирования генной транскрипции ПТГ за счет связывания с VDR парацинтовидных желез, во-вторых, в результате непрямого ингибирования секреции ПТГ за счет повышения концентрации Са в плазме крови [14–23];
- уменьшение резорбции и увеличение образования костной ткани за счет снижения содержания ПТГ и влияния на Са и фосфатный гомеостаз [24–26].

Данные об эффектах кальцитриола, полученные в ходе рандомизированных проспективных клинических исследований, существенно разнятся. В одних исследованиях показано существенное влияние кальцитриола ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) на прирост МПК при постменопаузальном остеопорозе [21, 23, 26], в других — подобные эффекты не получены [27], что, возможно, связано с использованием более низких доз препарата. Наряду с этим 3-летнее проспективное многоцентровое исследование с участием 622 женщин с компрессионными переломами позвонков обнаружило, что лечение кальцитриолом ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) приводит к снижению частоты новых вертебральных переломов [28].

Особенностью препаратов витамина D является их хорошая переносимость. Прием добавок обычного витамина D и Са пожилыми пациентами, с недостаточностью природного витамина D и сопутствующими низкими уровнями субстрата 25ОНD_3 , в большинстве случаев достаточен, чтобы преодолеть клиническую или даже субклиническую остеопению. По данным некоторых исследований, у пациентов с дефицитом природного витамина D и низким потреблением Са добавки витамина уменьшают выраженность остеопороза и частоту невертебральных переломов [17, 29]. Между тем применение обычного витамина D в суточных дозах 400–3000 МЕ не всегда эффективно при терапии остеопороза [21, 30]. Более того, у лиц пожилого возраста коррекция нарушений синтеза, рецепции и активности кальцитриола требует назначения витамина D в дозах, существенно превышающих не только физиологические,

но и фармакологические, что может привести к интоксикации витамином D вследствие его длительной задержки в мягких тканях.

В исследовании с применением предшественника D-гормона — альфакальцидола, по сравнению с нативным витамином D₃ в сочетании с препаратами Са, выявлено большее увеличение МПК и уменьшение частоты переломов позвонков [21, 24, 31].

Костные эффекты и безопасность применения 1 мкг/сут альфакальцидола (Альфа Д₃-Тева®) и комбинации витамина D 880 МЕ/сут и Са карбоната 1000 мг/сут, в терапии пациенток белой расы с постменопаузальным ОП и отсутствием дефицита витамина D в плазме крови, оценены в многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании [31]. Через 12 месяцев от начала лечения в группе пациенток, принимавших альфакальцидол, произошло увеличение МПК поясничного отдела позвоночника (от исходного уровня) на 2,33%, а через 18 месяцев — на 2,87% ($p < 0,001$); в группе, принимавшей витамин D и кальций, — только на 0,7%. Причем статистические различия между группами были значимы ($p = 0,018; 0,005$).

Ряд механизмов действия альфакальцидола при ОП реализуются через нормализацию сниженного уровня D-гормона — кальцитриола [14–26]. Хотя синтезируемый из альфакальцидола кальцитриол не участвует в регуляции минерализации кости непосредственно, а скорее увеличивает уровень Са в крови, это не исключает воздействия его на органический матрикс кости или на факторы роста кости. Напротив, к эффектам альфакальцидола можно отнести также повышение секреции кальцитонина и нормализацию разобщенных процессов ремоделирования костной ткани посредством увеличения уровня трансформирующего ростового фактора бета (ТРФ-β) и остеопрогенерина (ОПГ), что, в свою очередь, определяет ингибирование постменопаузальной продукции цитокинов, резорбирующих костную ткань, особенно фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), и увеличение выделения ТРФ-β, что обеспечивает восстановление ослабленного апоптоза остеокластов и замедление процессов резорбции [9, 32–34].

Наряду с этим к настоящему времени накоплены данные, которые могут быть использованы в качестве обоснования преимуществ применения при остеопорозе альфакальцидола перед витамином D, также в контексте кост-

ных эффектов, но при этом не связанных только лишь со стимулированной абсорбцией Са и сниженным содержанием эндогенного ПТГ как единственно необходимого условия анаболического действия этих препаратов.

Исследования, касающиеся оценки взаимосвязи между способностью альфакальцидола и витамина D₃ повышать содержание Са и оказывать протективное влияние на кости при остеопорозе, вызванном дефицитом эстрогенов, показали, что оба препарата увеличивают минеральную плотность костной ткани. Причем прирост МПК сопровождается небольшим (в пределах нормального диапазона) увеличением содержания Са в плазме крови и напрямую зависит от дозы препаратов. Однако при фиксированной концентрации Са в плазме крови альфакальцидол более эффективно увеличивает МПК по сравнению с витамином D₃, а для того, чтобы достичь сопоставимого уровня МПК, требуются более высокие дозы витамина D₃ [35].

Подобные закономерности прослеживаются в части увеличения прочности костей на фоне приема обоих препаратов. Разумеется, эффект зависит от темпов роста концентрации Са в крови. Однако при одном и том же уровне Са в плазме альфакальцидол более эффективен, чем витамин D₃, в отношении увеличения прочности костей, сниженной при дефиците эстрогенов. Причем в исследовании показано, что влияние витамина D₃ на прочность кости достигало плато при дозе 200 мкг/кг, а доза 400 мкг/кг вообще не приводила к соответствующему увеличению МПК [35].

При сопоставлении эффекта препаратов в зависимости от экскреции Са с мочой также наблюдаются однонаправленные тенденции: при одном и том же уровне Са в моче альфакальцидол более эффективен, чем витамин D₃, в отношении увеличения массы и прочности костей, сниженных при дефиците эстрогенов [35].

Сравнение костных эффектов альфакальцидола и витамина D₃ при четко заданной концентрации Са в плазме крови — менее 10 мг/дл (то есть при таких дозировках, которые не вызывают гиперкальциемии) показывает, что прочность костной ткани увеличивается на альфакальцидоле, но не меняется на витамине D₃. Очевидно, чтобы вызвать сопоставимый с альфакальцидом прирост МПК, могут потребоваться большие дозы витамина D₃, а это чревато развитием гиперкальциемии.

Оценка влияния препаратов на экскрецию дезоксипиридинолина с мочой (маркер костной резорбции) на фоне снижения концентрации эстрогенов показывает, что и альфакальцидол, и витамин D₃ дозозависимо снижают содержание дезоксипиридинолина в моче, однако альфакальцидол ингибирует резорбцию костей более эффективно, чем витамин D [21, 35]. Сопоставление этих же эффектов препаратов, но при заданном низком содержании Са в плазме, показывает, что назначение альфакальцидола приводит к снижению экскреции дезоксипиридинолина с мочой, в то время как назначение витамина D₃ в дозах, поддерживающих концентрацию Са в плазме крови ниже 10 мг/дл, не сопровождается достоверным подавлением экскреции дезоксипиридинолина.

Таким образом, и альфакальцидол, и витамин D₃ увеличивают МПК и прочность кости, одновременно увеличивая содержание Са в плазме крови и моче. Резонно напрашивается вывод, что костные эффекты этих препаратов напрямую зависят от их кальциевых эффектов. Между тем соотношение костных и кальциевых эффектов обоих препаратов, полученных при заданном уровне Са, свидетельствует о том, что альфакальцидол увеличивает костную массу и улучшает качество костей более эффективно, чем витамин D₃. Очевидно, что реализация протективного действия альфакальцидола на кости отчасти происходит независимо от его нормализующего влияния на кальциевый баланс. Безусловно, механизмы протективного эффекта альфакальцидола на кости остаются не до конца изученными, тем не менее, имеются убедительные доказательства подавления им костной резорбции, обусловленной дефицитом эстрогенов.

Поскольку, как показывают исследования, протективное действие альфакальцидола на кости не обусловлено только лишь нормализацией кальциевого баланса, не исключено, что супрессия эндогенного ПТГ также не является единственно необходимым условием развития костных эффектов препарата.

Подтверждением этому служат результаты исследования, в котором оценка влияния альфакальцидола на кости и кальциевый обмен проводилась в эксперименте на животных, перенесших паратиреоидэктомию [35]. Послеоперационная гипокальциемия и гиперфосфатемия нивелировались непрерывной инфузией человеческого паратиреоидного гормона (чПТГ) (1–34 — аминокислотные

последовательности, ответственные за кальциемические эффекты ПТГ). На фоне фиксированного уровня ПТГ и относительной нормокальциемии, доза альфакальцидола титровалась в сторону увеличения, но, и это было главным условием, не сопровождалась развитием гиперкальциемии. Далее, по окончании исследования, животных умерщвляли, а кости подвергали изучению. Исследование показало, что в течение 2-недельного периода альфакальцидол дозозависимо увеличивал МПК проксимальных отделов большеберцовой кости, объем трабекулярной кости. Поверхность кости у животных, получавших альфакальцидол, была выстлана большими кубовидными клетками, напоминающими активные остеобласты [29, 35].

Главный вывод, который позволило сделать исследование, что протективное влияние альфакальцидола на кости не зависит от уровня ПТГ и отчасти осуществляется независимо от его влияния на абсорбцию Са и результирующей супрессии секреции ПТГ.

Таким образом, наблюдаемый *in vitro* феномен стимуляции остеокластной резорбции костей (в результате индукции образования остеокластогенез-поддерживающих молекул (RANKL/TRANCE) в стромальных клетках костного мозга), на фоне приема больших доз 1 α ,25(OH)₂D₃ противоречит данным, полученным *in vivo*, свидетельствующим, что в дозах, не приводящих к развитию гиперкальциемии, активный метаболит витамина D₃ повышает костную массу, как минимум, за счет подавления костной резорбции [14, 15, 36–38]. Принимая во внимание, что протективные эффекты альфакальцидола на кость наблюдаются при постоянных уровнях ПТГ, разумно допустить, что активный метаболит витамина D₃ ингибирует костную резорбцию независимо от супрессии ПТГ. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования, которые прольют свет на механизмы, с помощью которых активный метаболит витамина D₃ тормозит резорбцию костей [34, 35].

Еще одним органом-мишенью для эффектов кальцитриола [14–17] является мышечная система. Активация альфакальцидолом VDR на мембране мышечных клеток, где они регулируют транспорт кальция и фосфата, а также в ядре клеток, где они участвуют в производстве энергии для сокращения мышц, вносит свой «вклад» в улучшение двигательной активности, оптимизацию координации движений и, как следствие, предупреждение риска паде-

ний у пожилых пациентов. Кроме того, альфакальцидол регулирует экспрессию фактора роста нервов (ФРН), а также способствует дозозависимому увеличению эффекта ИПФР-1, одного из наиболее значимых факторов активации мышц [15, 27]. Очевидно, что некоторые патогенетические факторы возрастной саркопении могут быть уравновешены терапией альфакальцидолом.

Получены клинические данные об эффективности альфакальцидола в аспекте увеличения мышечной силы [24] и снижения частоты переломов позвонков и шейки бедра на 50–70%, уменьшения интенсивности боли в спине по сравнению с нативным витамином D [33].

Оценка относительного риска падений у женщин в постменопаузе, получавших витамин D, показала незначительный положительный эффект холекальциферола на снижение риска падений 0,92 (95% ДИ 0,75–1,12). Между тем различий с теми пациентами, которые не получали добавку витамина D, получено не было. Рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование, включившее 9440 проживающих дома пожилых женщин и мужчин в возрасте старше 75 лет, показало, что ежегодное внутримышечное введение 300000 МЕ витамина D в течение 3 лет не в состоянии уменьшить падения и, соответственно, риск переломов бедра и непозвоночных переломов. Ежедневный пероральный прием нативного витамина D (800 МЕ) и/или кальция (1 г) в группе из 5292 женщин (85%) и мужчин в возрасте 70 лет и старше с установленным ОП и последующим наблюдением в течение 24 и 62 месяцев также не подтвердил снижения риска падений и переломов позвонков и шейки бедра [9, 22, 29, 39, 40, 41].

Наряду с этим, сравнительный метаанализ эффективности двух режимов терапии — альфакальцидолом и нативным витамином D (14 исследований с общим количеством пациентов 21 268) показал статистически значимое снижение абсолютного риска падений в 3,5 раза на терапии активными метаболитами по сравнению с препаратами витамина D 0,79 (95% ДИ 0,64–0,96) против 0,94 (95% ДИ 0,87–1,01) ($p = 0,049$). Причем число больных, которых необходимо было пролечить, чтобы предупредить 1 падение, для альфакальцидола составило 12, а для витамина D — 52 [41].

Таким образом, альфакальцидол (Альфа D₃-Тева®) не только эффективно повышает МПК, улучшает качество костной ткани, но и улучшает нервно-мышечную проводимость и сократимость двигатель-

НЫХ МЫШЦ, а также координацию движений, что в итоге снижает тенденцию к падениям, а значит, и риск переломов. ■

Литература

1. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. 3rd edition, July 2004. www.icsi.org
2. Bouillon R., Okamura W.H., Norman A.W. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system // *Endocr. Rev.* 1995; 16: 200–257.
3. Ph., Cooper C. Osteoporosis // *Lancet*. 2006. Vol. 367. P. 2010–2018.
4. Kuchuk N.O., van Schoor N.M., Pluijm S.M., Chines A., Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective // *J. Bone Miner. Res.* 2009; 24: 693–701.
5. Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis // *Am. J. Med.* 1997; 103: 3–11.
6. Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis — related fractures // *Eur. J. Clin. Invest.* 1996; 26: 436–442.
7. Massart F., Reginster J.Y., Brandi M.L. Genetics of menopause-associated diseases // *Maturitas*. 2001; 40 (2): 103–116.
8. Runge M., Schacht E. Multifactorial pathogenesis of falls as a basis for multifactorial interventions // *J. Musculoskel Neuronal Interact.* 2005.
9. Dukas L., Shacht E., Bischoff H.A. Better functional mobility in community dwelling elderly is related to D-hormone serum levels and to a daily calcium intake // *J. Nutrition Health and Aging*. 2005; 9: 347–351.
10. Rodan G.A., Martin T.J. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption — a hypothesis // *Calcif. Tissue Int.* 1981; 33:349–351.
11. Papadimitropoulos E., Wells G., Shea B. et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women // *Endocr. Rev.* 2002; 23 (4): 560–569.
12. McDonnell D.P., Mangelsdorf D.J., Pike J.W., Haussler M.R., O'Malley B.W. Molecular cloning of complementary DNA encoding the avian receptor for vitamin D // *Science*. 1987; 235: 1214–1217.
13. Miyamoto H., Suzuki T., Miyauchi Y., Iwasaki R., Kobayashi T., Sato Y. et al. Osteoclast stimulatory transmembrane protein and dendritic cell-specific transmembrane protein cooperatively modulate cell-cell fusion to form osteoclasts and foreign body giant cells // *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27: 1289–1297.
14. Holick M.F. Vitamin D. Deficiency // *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (3): 266–281.
15. Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I. et al. Molecular mechanisms of vitamin D action // *Calcif. Tissue Int.* // 2013; 92 (2): 77–98.
16. Adams J.S., Hewison M. Update in vitamin D // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (2): 471–478.
17. Larsen E.R., Mosekilde L., Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study // *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19: 270–278.
18. Pfeiffer M., Begerow B., Minne H.W. et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women // *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15: 1113–1118.
19. Pike J.W., Lee S.M., Meyer M.B. Regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in bone cells: exploiting new approaches and defining new mechanisms // 2014; 3: 482.
20. Calvo M.S., Whiting S.J., Barton C.N. Vitamin D intake: A global perspective of current status // *J. Nutr.* 2005; 135: 310–316.
21. Shiraishi A., Higashi S., Ohkawa H., Kubodera N., Hirasawa T., Ezawa I., Ikeda K., Ogata E. The advantage of alfacalcidol over vitamin D in the treatment of osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.* 1999; 65 (4): 311–316.
22. Richy F., Dukas L., Schacht E. Differential effects of D-Hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis // *Calcific. Tissue International*. 2008; epub ahead of print.
23. Takeda S., Yoshizawa T., Nagai Y., Yamato H., Fukumoto S., Sekine K. et al. Stimulation of osteoclast formation by 1,25-dihydroxyvitamin D requires its binding to vitamin D receptor (VDR) in osteoblastic cells: studies using VDR knockout mice. *Endocrinology* 1999; 140: 1005–1008.
24. Richy F., Ethgen O., Bruyere O. et al. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate // *Osteoporos. Int.* 2004; 15 (4): 301–310.
25. Chambers T.J., Owens J.M., Hattersley G., Jat P.S., Noble M.D. Generation of osteoclast-inductive and osteoclastogenic cell lines from the H-2 KbtA58 transgenic mouse // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90: 5578–5582.
26. O'Donnell S., Moher D., Thomas K., Hanley D.A., Cranney A. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls // *J. Bone Miner. Metab.* 2008; 26 (6): 531–542.
27. Shikari M., Kushida K., Yamazaki K., Nagai T., Inoue T., Orimo H. Effects of 2 years' treatment of osteoporosis with 1 alpha-hydroxy vitamin D3 on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo-controlled, double-blind prospective study // *Endocr. J.* 1996; 43 (2): 211–220.
28. Nuti R., Bianchi G., Brandi M.L. et al. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis // *Rheumatol. Int.* 2006; 26 (5): 445–453.
29. Ringe J.D., Schacht E. Potential of alfacalcidol for reducing increased risk of falls and fractures // *Rheumatol. Int.* 2009; 29 (10): 1177–1185.
30. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C. et al. Effect of vitamin D on falls: A meta-analysis // *JAMA*. 2004; 291: 1999–2006.
31. Jackson C., Gaugris S., Sen S.S., Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis // *Q. J. Med.* 2007; 100: 185–192.
32. Suda T., Takahashi N., Martin T.J. Modulation of osteoclast differentiation // *Endocr. Rev.* 1992; 13: 66–80.
33. Yasuda H., Shima N., Nakagawa N., Mochizuki S.I., Yano K., Fujise N. et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro // *Endocrinology* 1998; 139: 1329–1337.
34. Yasuda H., Shima N., Nakagawa N., Yamaguchi K., Kinoshita M., Mochizuki S. et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998; 95: 3597–3602.
35. Uchiyama Y., Higuchi Y., Takeda S. et al. ED-71, a vitamin D analog, is a more potent inhibitor of bone resorption than alfacalcidol in an estrogen-deficient rat model of osteoporosis // *Bone*. 2002; 30 (4): 582–588.
36. Nakamura I., Takahashi N., Jimi E., Udagawa N., Suda T. Regulation of osteoclast function // *Mod. Rheumatol.* 2012; 22: 167–177.
37. Takahashi N. Mechanism of inhibitory action of Eldecalcitol, an active vitamin D analog, on bone resorption in vivo // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013; 136: 171–174.
38. Harada S., Mizoguchi T., Kobayashi Y. et al. Daily administration of eldecalcitol (ED-71), an active vitamin D analog, increases bone mineral density by suppressing RANKL expression in mouse trabecular bone // *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27 (2): 461–473.
39. Bischoff H.A., Stahelin H.B., Urscheler N., Ehrensam R., Vontheim R., Perrig-Chiello P., Tyndall A., Theiler R. Muscle strength in the elderly: its relation to Vitamin D metabolites // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1999; 80: 54–58.
40. Orimo H., Nakamura T., Hosoi T. et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis — executive summary // *Arch. Osteoporos.* 2012; 7 (1–2): 3–20.
41. Dukas L., Bischoff H.A., Lindpaintner L.S. et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004; 52 (2): 230–236.

Статья создана при поддержке ООО Тева
За дополнительной информацией обращаться:
ООО «Тева» Россия,
119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп.2
Тел.: +7 (495) 644-22-34
Факс: +7 (495) 644-22-35. www.teva.ru
FIRE-ALD3-ART-051214-MEDIA-1017-041215

реклама



Альфа D₃ Тева®

ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ* КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ

Важно понимать, что остеопороз — это заболевание, которое нужно лечить. Профилактического пополнения запасов витамина D уже явно не достаточно. Активный витамин D₃, содержащийся в лекарственном препарате Альфа D₃-Тева®, способен бороться с остеопорозом и избавлять от его последствий.

Если исполнилось 45, не медлите — запустите процесс омоложения костей и мышц уже сегодня!



Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания, ознакомьтесь с инструкцией.

*Под омоложением костей и мышц понимается процесс увеличения минерализации и повышения упругости костной ткани, увеличения утраченной мышечной силы, улучшения функционирования нервно-мышечного аппарата.

Альфа D₃-Тева® (альфакальцидол) имеет следующие формы выпуска: 0,25 мкг №30 и №60, 0,5 мкг №30 и №60, 1 мкг №30. Рег.номер: ЛСР-007813/10, П N012070/01. ООО «Тева», 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2, тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36.

FIRE-ALD3-AD-061213-EL-124-051214

TEVA

Мы делаем
здоровье
доступным

Роль кальция, витамина D₃ и остеотропных минералов в профилактике и комплексном лечении перелома берцовой кости: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого эксперимента

В. И. Демидов*, кандидат медицинских наук
 Н. Ю. Жидоморов*, кандидат медицинских наук
 О. А. Громова*, ¹, доктор медицинских наук, профессор
 И. Ю. Торшин**, кандидат химических наук
 А. Ю. Волков**
 В. Н. Носиков***, кандидат химических наук

* ГБОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ, Иваново

** РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО при РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

*** ВНИИ агрохимии им. Д. Н. Прянишникова РАН, Москва

Резюме. Проведенное исследование на модели перелома берцовой кости у капюшонных крыс показало высокую эффективность применения комбинированного средства, содержащего кальций, витамин D₃ и остеотропные минералы, для улучшения регенерации костной ткани.

Ключевые слова: костная ткань, травмы кости, регенерация, остеогенные микронутриенты.

Abstract. The conducted research on the cannon-bone fracture model in hooded rats has shown high efficiency of application of combined medication which contains calcium, D₃ vitamin and osteotropic minerals, which improves osseous tissue regeneration.

Keywords: osseous tissue, bone injuries, regeneration, osteogenous micronutrients.

На сегодняшний день отмечается возрастание частоты повреждений органов опорно-двигательного аппарата и тканей. Этому способствуют природные и антропогенные катастрофы, бурное развитие всех видов транспорта, что обуславливает высокий травматизм в мирное время. Во время вооруженных конфликтов, террористических актов процент травматизма возрастает в разы. Данные обстоятельства требуют от врачей надежных средств, методов и результатов лечения.

На протяжении многих лет механические свойства костной ткани, а также механизмы, лежащие в основе их изменений при различных заболеваниях,

представляют значительный научный и медицинский интерес. Знание этих механизмов позволяет детальнее углубиться в процессы патогенеза заболеваний опорно-двигательной системы человека, что открывает новые перспективы не только в вопросах профилактики и лечения таких патологий, как остеоартроз крупных и мелких суставов, асептический некроз костей, но и в реабилитации после переломов [1].

Центральным механизмом репарации костной ткани является формирование костного матрикса, структурной основой которого являются коллагеновые волокна. Костный матрикс, который является основой для усвоения кальция скелетом, на 90% состоит из коллагена 1-го типа. В активную фазу репарации кости отмечается повышение синтеза коллагена 3-го типа. Поскольку синтез коллагена

любого типа зависит от обеспеченности организма рядом остеогенных микронутриентов, то и время репаративного остеогистогенеза после перелома, и качество сращения кости существенно зависят не только от кальция и витамина D, но также от остеогенных микронутриентов: цинка, марганца, бора, меди, магния. Однако, несмотря на многочисленные публикации с патофизиологическим обоснованием роли указанных микронутриентов в метаболизме костной ткани, до настоящего времени отсутствовали как экспериментальные, так и клинические данные, подтверждающие их влияние в составе лекарственных средств на коллаген и другие компоненты органического матрикса кости, особенно в ходе регенерации после переломов. Настоящее исследование является попыткой в какой-то

¹ Контактная информация:
 unesco.gromova@gmail.com

мере восполнить этот пробел. В качестве изучаемого препарата было избрано доступное на отечественном рынке лекарственное средство Кальцецин Адванс, предназначенное для повышения обеспеченности организма остеогенными микронутриентами.

Материалы и методы исследования

Целью нашего исследования являлось изучение влияния препарата Кальцецин Адванс на регенерацию, биомеханические свойства и содержание коллагена в костной ткани после перелома берцовой кости. До начала эксперимента было получено разрешение этического комитета ГБОУ ВПО ИвГМА на проведение данного исследования от 6.09.2014 г.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи: 1) формирование контрольных и опытных групп объектов исследования (капюшонные крысы) по принципу однородности; 2) проведение операции; 3) зондирование крыс Кальцецином Адванс (опытная группа) и водой (контрольная группа); 4) отслеживание динамики регенерации, включая оценку биомеханических свойств кости; 5) оценка уровней коллагенов 1-го и 3-го типа в кости; 6) оценка гистологической картины костной ткани в месте перелома (костной мозоли).

Отбор крыс осуществлялся по следующим критериям: в исследование были включены здоровые животные (блестящие глаза; кожные покровы чистые, без видимых повреждений, густой, блестящий мех), активные, с хорошим аппетитом, возраст около 1 года, весом от 280 до 350 грамм. При вхождении в эксперимент проводилось взвешивание животных на электронных весах. Данные о каждом животном заносились в таблицу с указанием номера, веса, особенностей окраски и других показателей. Каждая крыса маркировалась пикриновой кислотой по мере вхождения в эксперимент, после чего было произведено отсаживание экспериментальных крыс в отдельные клетки.

Непосредственно перед операцией проводили контрольное взвешивание и оценку физического состояния животных. В качестве обезболивающего средства использовали хлоралгидрат (350 мг/кг внутривентрально). После ввода в наркоз животное фиксировалось в станке, в области бедра правой задней конечности удалялся волосяной покров, на бедре рассекались

ткани, обнажалась малоберцовая кость, после чего производился контролируемый перелом кости. Затем края раны стягивались и зашивались непрерывным швом, на лапу животного накладывалась шина. Затем каждая крыса помещалась в отдельную клетку; всем животным обеспечивались одинаковые условия (доступ к воде, стандартный рацион вивария, одинаковая освещенность и режим проветривания).

Зондирование препаратом и контроль регенерации проводились 5 раз в неделю в течение 30 дней. С первого дня после операции проводились измерения площади перелома в контрольной и опытной группах, затем проводилось зондирование препаратом или водой. Контрольная группа ($n = 30$) получала воду (3 мл), опытная группа ($n = 30$) — препарат Кальцецин Адванс из расчета 0,1 мл взвеси на килограмм массы тела. Для сравнений также использовались данные о состоянии костной ткани животных в интактном контроле (без перелома, $n = 10$).

Навески препарата приготавливались на электронных весах. На 31-й день животных всех групп выводили из эксперимента. Спустя сутки после последнего приема Кальцецина Адванс крыс декапитировали (под наркозом с использованием хлоралгидрата в дозе 700 мг/кг внутривентрально). Затем иссекали область перелома и проводили окрашивание костной ткани в месте перелома специальными методиками с последующим приготовлением микросрезов кости в месте перелома для гистологической оценки и изучали уровни коллагена в костной ткани в месте перелома в группе 1 и 2.

Определение коллагена в образцах костной ткани

Определение коллагена (общего, 1-го или 3-го типов) в тканях обычно проводится путем растворения коллагена посредством пептидаз (QuickZyme, Chondrex и др. методики). Однако данный метод неприменим для определения коллагена в кости, т. к. пептидазы растворяют не более 10–12% коллагена в кости. Поэтому для оценки коллагенового метаболизма при оценке заживления кости после перелома целесообразно использовать иммуногистохимический анализ.

Для иммуногистохимической оценки экспрессии коллагенов 1-го и 3-го типа депарафинизированные срезы кости промывали натрий-фосфатным буфером, инкубировали с 0,3% пере-

кисью водорода в течение 20 мин, чтобы заблокировать активность эндогенной пероксидазы с последующей инкубацией с 5% бычьего сывороточного альбумина. Затем срезы инкубировали с оптимальными концентрациями первичных антител для COL-I (1:100; Sigma Aldrich, Сент-Луис, США) в течение ночи при 4 °С. После три раза промывали натрий-фосфатным буфером, срезы инкубировали с биотинилированными вторичными антителами в течение 20 мин перед инкубацией с конъюгированным с пероксидазой хрена авидин-биотиновым комплексом в течение еще 20 мин. Иммуноокрашивание визуализировали после добавления 3,3'-диаминобензидин тетрагидрохлорида. Затем срезы окрашивали гематоксилином Харриса в течение 40 сек, в пределах от 3 мин полосканий с проточной водой. Срезы обезживали растворами этанола повышающихся концентраций и очищали в ксилоле. Образцы были исследованы под световым микроскопом Olympus (Япония). Для подтверждения результатов каждый эксперимент был повторен по крайней мере три раза. Регенерация кости на этих гистологических срезах оценивалась по полуколичественной балльной шкале с помощью модифицированного метода подсчета баллов [2]. Число остеокластов подсчитывали под световым микроскопом.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что включение препарата в стандартную терапию перелома берцовой кости приводит к улучшению биомеханических свойств кости, увеличению скорости и качества формирования костной мозоли. Кроме того, методами иммуногистохимии было установлено повышение синтеза коллагенов 1-го и 3-го типа в зоне сращения перелома. В соответствии с рандомизированным дизайном исследования, все эти эффекты следует относить именно к приему препарата Кальцецин Адванс.

Для оценки влияния Кальцецина Адванс на биомеханические свойства кости измерялись такие параметры, как удельная стрела прогиба, предел прочности, модуль упругости, и вычислялась т. н. «работа разрушения» кости. На 30-й день значения удельной стрелы прогиба составили $3,20 \pm 0,12$ НмкМ (Кальцецин Адванс) и $2,86 \pm 0,10$ НмкМ в контрольной группе ($p < 0,03$, рис. 1а).

Значения других показателей биомеханической прочности кости также

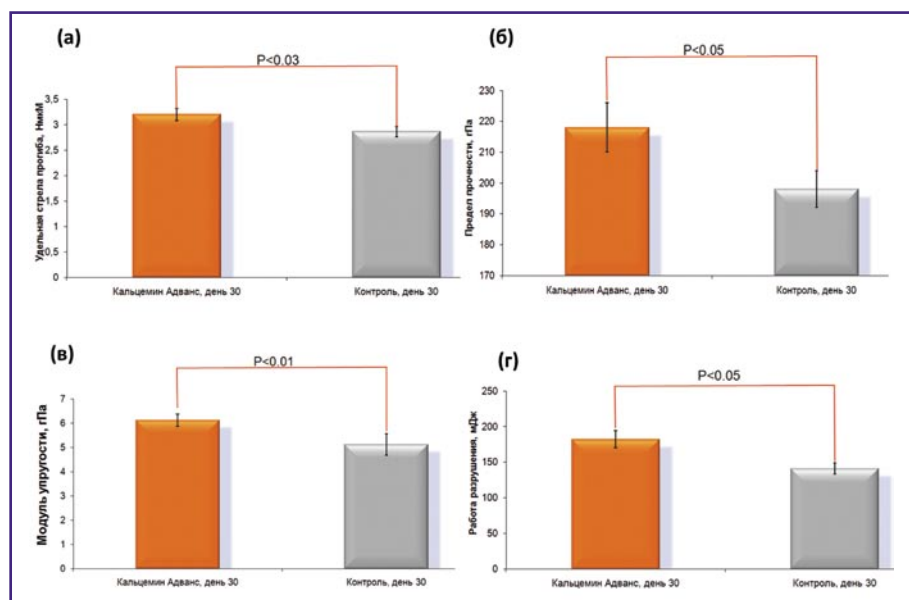


Рис. 1. Изменения биомеханических свойств кости после 30-дневного курса Кальцемином Адванс: (а) удельная стрела прогиба, (б) предел прочности, (в) модуль упругости, (г) работа разрушения

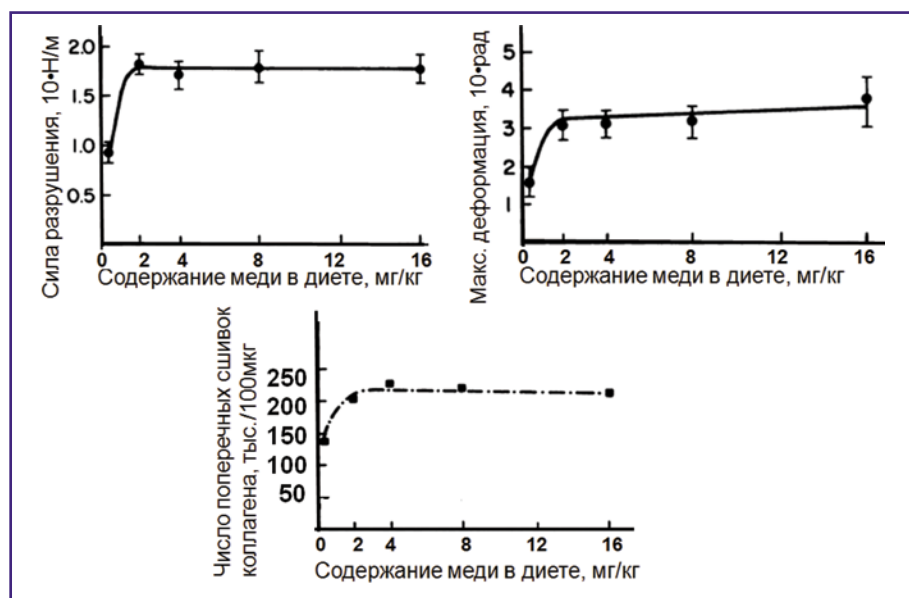


Рис. 2. Параметры механической прочности кости и числа поперечных сшивков коллагена в зависимости от содержания меди в диете

были повышены у животных в опытной группе. Прием препарата повышал предел прочности (опыт — 218 ± 8 ГПа, контроль — 198 ± 6 ГПа, $p < 0,05$, рис. 1б), модуль упругости (опыт — $6,12 \pm 0,25$ ГПа, контроль — $5,12 \pm 0,44$, $p < 0,01$, рис. 1в), работу разрушения (опыт — 182 ± 12 МДж, контроль — 141 ± 8 МДж, $p < 0,05$, рис. 1г). Такие изменения биомеханических параметров следует интерпретировать как снижение хрупкости кости на фоне увеличения прочности и эластичности.

Заметим, что в работе, проведенной ранее в Луганском медицинском университете на самках белых крыс пожи-

лого возраста (18–24 мес), были установлены сравнимые значения приращения показателей при приеме Кальцемина по сравнению с контролем. Так, среднее увеличение удельной стрелы прогиба составило $+0,39$ Н/мм², предела прочности — $+11$ ГПа, модуля упругости — $+0,45$ ГПа, работы разрушения — $+14$ МДж [3].

Таким образом, прием препарата Кальцемин Адванс достоверно (по сравнению с контролем) стимулирует повышение прочностных характеристик кости. На наш взгляд, это связано с поступлением в организм не только кальция и витамина D₃, но и других

остеогенных минералов, которые играют эссенциальную роль в метаболизме костной ткани. Анализ изменения модуля упругости и удельной стрелы прогиба подтверждает наличие тенденции к оптимизации структуры именно органического компонента (т. е. коллагена) в основной группе, что проявляется в увеличении эластичности и гибкости костной ткани. Причиной этого является поступление в организм, прежде всего, меди и марганца, которые участвуют в синтезе коллагена. Метаболизм этих нутриентов тесно связан с метаболизмом магния. Дефицит магния приводит к разрежению костной ткани, вплоть до образования полостей. Это может быть связано с участием магния в синтезе коллагена в составе костного матрикса [8, 21].

Медь участвует в модификации определенных лизиновых остатков коллагена и эластина, что имеет важное значение для формирования коллагеновых и эластиновых фибрилл. Одним из факторов, способствующих потере костной массы, являются субклинические дефициты цинка и меди, возникающие вследствие уменьшенного потребления или нарушений всасывания этих микроэлементов в организме. Недостаток меди у человека и у животных связан с нарушениями роста, остеогенеза и хрупкостью костей, что во многом обусловлено недостаточным количеством этих поперечных сшивков. В эксперименте дефицит меди приводил к нарушению структуры коллагена и снижению таких механических свойств кости, как максимальный устойчивый крутящий момент, конечная угловая деформация и прочность ($p < 0,05$) [4, 5].

Дефицит меди ухудшает формирование сшивков коллагена и приводит к тяжелой патологии костей, легких и сердечно-сосудистой системы. Медь, являясь кофактором фермента лизилоксидазы (ген LOX), имеет важное значение для формирования внутри- и межмолекулярных поперечных связей в коллагене. Трехмерная сеть соединительной ткани поперечно-полосатых мышц состоит, в основном, из нитей коллагена.

У животных на медь-дефицитной диете структура этой сети нарушается именно вследствие снижения активности лизилоксидазы [6, 7]. Снижение активности при низком содержании меди в диете приводит к снижению числа поперечных сшивков нитей коллагена и к ухудшению показателей механической прочности кости (рис. 2).

Установленное в настоящем исследовании улучшение гибкостных характеристик кости (удельная стрела прогиба, модуль упругости) при приеме Кальцемина Адванс связано не только с наличием меди в составе данного препарата, но и с наличием марганца. Марганец — эссенциальный микроэлемент и кофактор более 200 белков. К клиническим симптомам марганцевого дефицита относятся повышенная хрупкость костей, нарушения образования хрящевой ткани, аномалии развития скелета, задержка роста волос и ногтей. Эффекты долгосрочного дефицита марганца и меди в диете включают снижение минерализации в сочетании с увеличением резорбции кости [8, 21].

Хронический дефицит марганца и меди приводит к снижению активности строящих кость остеобластов, увеличению резорбции костного матрикса и, следовательно, снижению плотности и массы костей. В эксперименте недостаточность меди и марганца приводила к значительному снижению содержания кальция в кости (180 мг/г, дефицит Mn/Cu и 272 мг/г, контроль), причем содержание кальция в кости было обратно пропорционально концентрации кальция в сыворотке ($r = -0,69$, $p < 0,01$).

Рентгенограммы плечевых костей указали на присутствие многочисленных очагов повреждения кости как при сочетанном дефиците Mn/Cu, так и при глубоком дефиците марганца [8, 21].

Эффекты марганца на соединительную ткань обусловлены воздействием дефицита марганца на структуру т. н. «гелеобразной среды», этого важнейшего компонента соединительной ткани. Гелеобразная среда образована протеогликанами — чрезвычайно растянутыми полипептидными цепями с многочисленными полисахаридными цепями глюкозаминогликанов, присоединенных посредством ковалентных связей. Многочисленные цепи протеогликанов прикрепляются к особому виду глюкозаминогликана — полимеру гиалуроновой кислоты, называемому гиалуронаном. Нити гиалуронана скрепляют структуру геля в единое целое, и этот полисахаридный «гель» может противостоять сжатию и растяжению внутриклеточного матрикса и в то же время обеспечивает быструю диффузию питательных веществ, строительных материалов и гормонов между кровью

и клетками соединительной ткани. Механически структура геля усилена посредством коллагеновых и эластиновых волокон.

Установлено по меньшей мере три разновидности марганец-зависимых ферментов, которые принимают участие в синтезе глюкозаминогликанов и других углеводных компонентов протеогликанов. К этим ферментам относятся галактозилксилозил глюкуронозилтрансферазы, бета-галактозилтрансферазы и N-ацетилгалактозаминил-трансферазы. Галактозилксилозил глюкуронозилтрансферазы (гены B3GAT1, 2, 3) играют важную роль в биосинтезе таких гликозаминогликанов, как хондроитин сульфат, дерматан сульфат, гепаран сульфат и гепарин. Бета-галактозилтрансферазы (гены B4GALT1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) участвуют в биохимических модификациях и присоединении глюкозаминогликанов, и активность этих ферментов оказывает значительное влияние на структуру внеклеточной матрицы СТ.

N-ацетилгалактозаминилтрансферазы (гены GALNT1, 2, ..., 15) необходимы для синтеза глюкозаминогликана хондроитин сульфата. Хондроитин сульфат состоит из повторяющихся дисахардных последовательностей N-ацетилгалактозаминовых и глюкоуриновых остатков, и данный фермент присоединяет N-ацетилгалактозамин к растущей полисахаридной цепи. Марганец-зависимые N-ацетилгалактозаминил-трансферазы необходимы для нормальной оссификации [9] и нормального развития хряща. Дефицит марганца приводит к разрушению конформации активного центра и резкому падению активности фермента [10].

Помимо воздействия на биомеханические свойства кости, прием препарата Кальцемина Адванс приводил к существенному сокращению сроков полной консолидации берцовой кости. У крыс контрольной группы в ходе наблюдения полная консолидация перелома берцовой кости достигалась на 12–13 день эксперимента ($12,5 \pm 2,1$ дня). При приеме препарата консолидация перелома берцовой кости происходила на 7–8 день эксперимента ($7,4 \pm 2,2$ дня), т. е. в 1,6 раза быстрее, чем в группе контроля ($p = 0,006$).

По завершении эксперимента также проводилось гистологическое исследование качества ткани в костной мозоли у всех подопытных животных. Результаты иммуногистохимического анализа образцов кости в области пере-

лома указали на повышенное накопление коллагенов 1-го и 3-го типа в области шва в основной группе, что коррелирует с ускорением срастания кости и улучшением качества костной мозоли. Интенсивность иммуногистохимического окрашивания образцов тканей на коллаген в контрольной группе была достаточно невысока, ткань характеризовалась разреженной структурой. По сравнению с данными для интактного контроля (без перелома), принятыми за 100%, интенсивность окрашивания на коллаген 1-го типа составила $67 \pm 16\%$ в контрольной группе. В то же время интенсивность окрашивания на коллаген 1-го типа составила $89 \pm 12\%$ при приеме Кальцемина Адванс ($p = 0,05$). Таким образом, Кальцемина Адванс содержит остеотропные минералы: цинк, медь, магний, марганец и бор, которые способствуют синтезу коллагенов 1-го и 3-го типа.

Помимо меди и марганца, которые необходимы для синтеза костного матрикса и коллагенов, имеют важное значение цинк и бор. Цинк и бор — принципиально важные кофакторы ферментов, участвующих в синтезе различных молекулярных компонентов матрикса костной ткани [11]. Цинк необходим для поддержания и дифференцировки остеобластов и синтеза коллагена. Также он регулирует уровень инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1). Дефицит цинка приводит к нарушению синтеза ДНК и метаболизма белка, что ведет к нарушению синтеза органического матрикса [12].

Бор, который также входит в состав препарата Кальцемина Адванс, оказывает существенное воздействие на процессы роста клеток костной ткани. Так, бор повышает одонтогенную и остеогенную дифференцировку клеток ростка створовых клеток дентина [13]. Бор дозозависимо влияет на процессы дифференцировки стромальных клеток костного мозга. Концентрации бора в 1, 10 и 100 нг/мл повышали, а уровни более 1000 нг/мл ингибировали дифференцировку клеток ($p < 0,05$). При уровнях бора в 10...100 в питательной среде культуры клеток костного мозга также повышались уровни белков остеогенеза — остеокальцина, коллагена 1-го типа, белков морфогенеза костей 4, 6 и 7 ($p < 0,05$) [14], а также остеопонтина и сиалопротеина кости [15]. Таким образом, накопленные данные

свидетельствуют о значительном влиянии бора на синтез коллагена и формирование костного матрикса.

Бор воздействует на процессы депонирования кальция в костной ткани. Прием экспериментальной диеты, содержащей бор в количестве 3 мг/кг, в течение 20 дней приводил к повышению площади минерализации кости, общей площади кости и числа остеобластов [16]. Гистоморфометрическое исследование эффектов глубокого пищевого дефицита бора (норма — 3 мг В/кг пищи, экспериментальная В-дефицитная диета — 0,07 мг В/кг) указало на нарушения структуры альвеолярной кости пародонта [17]. В норме зрелые кубические остеобласты выстилали $52 \pm 9\%$ поверхности кости, при дефиците бора — только $19 \pm 10\%$.

Сравнительный экспериментальный анализ группы животных, принимавших только 300 мг/сут кальция, по сравнению с группой, принимавшей кальций в сочетании с 2 мг/сут бора, показал, что добавление бора способствовало достижению наивысшей механической прочности костной ткани [18].

Определенный уровень физической активности может быть необходим для осуществления позитивных эффектов бора на костную ткань. В эксперименте прием 50 мг/кг бора в форме тетрабората натрия ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$) на фоне интенсивного курса тренировки на беговой дорожке приводил к достоверному увеличению позвоночной и бедренной костной массы. Длина бедра, степень минерализации и плотность кости, объем трабекулярной кости и толщина губчатой были значительно выше при приеме бора ($p < 0,005$) [19]. Прием препаратов бора в группе спортсменов приводил к увеличению минеральной плотности костной ткани, в то время как в группе участниц, ведущих малоподвижный образ жизни, наоборот, отмечено снижение МПК [20].

Заключение

Возможности полного восполнения дефицитов микроэлементов, необходимых для функционирования костной ткани (прежде всего, для синтеза коллагена и, следовательно, костного матрикса) существенно расширяются при использовании специальных микронутриентных препаратов, например препарата Кальцеин Адванс. Магний, марганец, медь, цинк и бор принято называть остеогенны-

ми элементами. В настоящей работе экспериментально показано, что сбалансированный прием кальция с этими остеогенными элементами и витамином D способствует улучшению и ускорению темпов сращения берцовой кости после перелома. Остеогенные элементы способствуют синтезу коллагенов I-го и III-го типа и, как следствие, синтезу полноценного костного матрикса. ■

Литература

1. Кукин И. А., Кирпичёв И. В., Маслов Л. Б., Вихрев С. В. Особенности прочностных характеристик губчатой кости при заболеваниях тазобедренного сустава // Росс. мед. журнал. 2013, № 7, 328–333.
2. Mankani M. H., Kuznetsov S. A., Avila N. A., Kingman A., Robey P. G. Bone formation in transplants of human bone marrow stromal cells and hydroxyapatite-tricalcium phosphate: prediction with quantitative CT in mice // Radiology. 2004; 230: 369–376.
3. Лузин В. И., Склянина Л. В., Афонин Д. Н., Нехорошев М. В. Биомеханические характеристики скелета самок белых крыс старческого возраста при применении препарата Кальцеин // У.М.Ж. 2003, 6 (2): 100–103.
4. Jonas J., Burns J., Abel E. W., Cresswell M. J., Strain J. J., Paterson C. R. Impaired mechanical strength of bone in experimental copper deficiency // Ann Nutr Metab. 1993; 37 (5): 245–252.
5. Opsahl W., Zeronian H., Ellison M., Lewis D., Rucker R. B., Riggins R. S. Role of copper in collagen cross-linking and its influence on selected mechanical properties of chick bone and tendon // J Nutr. 1982; 112 (4): 708–716.
6. Kaitila I. I., Peltonen L., Kuivaniemi H., Palotie A., Elo J., Kivirikko K. I. A skeletal and connective tissue disorder associated with lysyl oxidase deficiency and abnormal copper metabolism // Prog Clin Biol Res. 1982; 104: 307–315.
7. Borg T. K., Klevay L. M., Gay R. E., Siegel R., Bergin M. E. Alteration of the connective tissue network of striated muscle in copper deficient rats // J Mol Cell Cardiol. 1985; 17 (12): 1173–1183.
8. Strause L. G., Hegenauer J., Saltman P., Cone R., Resnick D. Effects of long-term dietary manganese and copper deficiency on rat skeleton // J Nutr. 1986; 116 (1): 135–141.
9. Sato T., Kudo T., Ikehara Y., Ogawa H., Hirano T., Kiyohara K., Hagiwara K., Togayachi A., Ema M., Takahashi S., Kimata K., Watanabe H., Narimatsu H. Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase 1 is necessary for normal endochondral ossification and aggrecan metabolism // J Biol Chem. 2011; 286 (7): 5803–12 doi.
10. Watanabe Y., Takeuchi K., Higa Onaga S., Sato M., Tsujita M., Abe M., Natsume R., Li M., Furuichi T., Saeki M., Izumikawa T., Hasegawa A., Yokoyama M., Ikegawa S., Sakimura K., Amizuka N., Kitagawa H., Igarashi M. Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase-1 is required for normal cartilage development // Biochem J. 2010; 432 (1): 47–55 doi.
11. Kaitila I. I., Peltonen L., Kuivaniemi H., Palotie A., Elo J., Kivirikko K. I. A skeletal and connective tissue disorder associated with lysyl oxidase deficiency and abnormal copper metabolism // Prog Clin Biol Res. 1982; 104: 307–315.
12. Naghii M. R., Torkaman G., Mofid M. Effects of boron and calcium supplementation on mechanical properties of bone in rats // Biofactors. 2006; 28 (3–4): 195–201.
13. Tasli P. N., Dogan A., Demirel S., Sahin F. Boron enhances odontogenic and osteogenic differentiation of human tooth germ stem cells (hTGSCs) in vitro // Biol Trace Elem Res. 2013; 153 (1–3): 419–427 doi.
14. Ying X., Cheng S., Wang W., Lin Z., Chen Q., Zhang W., Kou D., Shen Y., Cheng X., Rompis F. A., Peng L., Zhu Lu C. Effect of boron on osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells // Biol Trace Elem Res. 2011; 144 (1–3): 306–315 doi.
15. Hakki S. S., Bozkurt B. S., Hakki E. E. Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3 T3-E1) // J Trace Elem Med Biol. 2010; 24 (4): 243–250 doi.
16. Uysal T., Ustidal A., Sonmez M. F., Ozturk F. Stimulation of bone formation by dietary boron in an orthopedically expanded suture in rabbits // Angle Orthod. 2009; 79 (5): 984–990 doi.
17. Gorustovich A. A., Steimetz T., Nielsen F. H., Guglielmotti M. B. A histomorphometric study of alveolar bone modelling and remodelling in mice fed a boron-deficient diet // Arch Oral Biol. 2008; 53 (7): 677–682 doi.
18. Naghii M. R., Torkaman G., Mofid M. Effects of boron and calcium supplementation on mechanical properties of bone in rats // Biofactors. 2006; 28 (3–4): 195–201.
19. Rico H., Crespo E., Hernandez E. R., Seco C., Crespo R. Influence of boron supplementation on vertebral and femoral bone mass in rats on strenuous treadmill exercise. A morphometric, densitometric, and histomorphometric study // J Clin Densitom. 2002; 5 (2): 187–192.
20. Meacham S. L., Taper L. J., Volpe S. L. Effects of boron supplementation on bone mineral density and dietary, blood, and urinary calcium, phosphorus, magnesium, and boron in female athletes // Environ Health Perspect. 1994; 102 Suppl: 79–82.
21. Parlier R., Hioco D., Leblanc R. Metabolism of magnesium and its relation to that of calcium. I. Apropos of a study of magnesium balance in the normal man, in osteopathies and nephropathies // Rev Fr Endocrinol Clin. 1963; 4: 93–135.

КАЛЬЦЕМИН Больше, чем кальций!



Содержит кальций, витамин D₃ и остеотропные минералы: цинк, марганец, медь, бор и магний^{1,2}.

Краткая инструкция по применению препарата Кальцемин.

Показания к применению: Профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза. Для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков, у женщин в период беременности и грудного вскармливания.
Противопоказания к применению препарата КАЛЬЦЕМИН: мочекаменная болезнь; гиперкальциемия; гиперкальциурия; повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Применение препарата КАЛЬЦЕМИН при беременности и кормлении грудью.** Возможно назначение препарата *Кальцемин* при беременности и в период лактации по показаниям. При применении в период грудного вскармливания следует учитывать, что колекальциферол и его метаболиты выделяются с грудным молоком. **Применение при нарушениях функции почек.** Противопоказано применение препарата при мочекаменной болезни, гиперкальциурии. **Применение у детей.** Препарат назначают детям старше 5 лет. Особые указания. При применении препарата не следует превышать рекомендованные дозы, т.к. повышенное потребление кальция может угнетать всасывание в кишечнике железа, цинка и других необходимых минералов. **Передозировка. Симптомы:** запоры, тошнота, рвота; возможно также развитие гиперкальциемии и гиперкальциурии, приводящие к накоплению кальция в мягких тканях и необратимым изменениям в почках и сердечно-сосудистой системе. **Лекарственное взаимодействие.** Данные о лекарственном взаимодействии препарата *Кальцемин* не предоставлены. **Условия отпуска из аптек.** Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска. **Условия и сроки хранения.** Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°C. Срок годности – 3 года. РУП N015890/01 от 30.06.09

Кальцемин: РУ МЗ России П N°015890/01 16.10.2009

Кальцемин Адванс: РУ МЗ России П N°015747/01 26.05.2009

Рекламный материал для медицинских и фармацевтических работников

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцемин

² Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцемин Адванс



150 Years
Science For A Better Life®
150 Лет Науки Для Лучшей Жизни

Новая парадигма ожирения

И. В. Самородская, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ ГНИЦПМ МЗ РФ, Москва

Резюме. Несмотря на доказанную взаимосвязь между ожирением и рядом хронических заболеваний, в мире накапливается противоречивая информация о влиянии веса на продолжительность жизни. Новая парадигма оценки ожирения представлена Американской ассоциацией эндокринологов.

Ключевые слова: ожирение, смертность, продолжительность жизни.

Abstract. Despite the established correlation between obesity and a number of chronic diseases contradictory information about body weight impact on life span keeps on being generated in the world. American Association of Endocrinologists has presented the new paradigm of obesity evaluation.

Keywords: obesity, death rate, life span.

В 1950 году ожирение было включено в международную классификацию болезней Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основным критерием диагностики которого стал индекс массы тела (ИМТ). Согласно классификации ВОЗ от 2004 г. ИМТ в диапазоне от 18,5 до 24,9 кг/м² считается нормальным, ИМТ ниже 18,5 кг/м² расценивается как недостаток веса; при избыточном весе — ИМТ 25,00–29,99 кг/м²; ИМТ, равный 30–40 кг/м², свидетельствует об ожирении, а более 40 кг/м² позволяет говорить о «болезненном (морбидном)» ожирении. Учитывая распространенность ожирения в современном мире, в медицинских статьях появился термин «globesity», подчеркивающий значимость и глобальность данного явления [1]. По данным ВОЗ, в 2008 г. свыше 1,6 млрд взрослого населения планеты имели избыточный вес, в том числе более 500 млн — ожирение [2].

На протяжении нескольких десятков лет результаты значительного числа эпидемиологических исследований свидетельствовали о взаимосвязи ожирения с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, онкологическими заболеваниями, бронхиальной астмой, болезнями опорно-двигательного аппарата, поликистозом яичников, синдромом Пиквика, обструктивным апноэ во сне, депрессией и булимией [3]. По данным ВОЗ

ожирением обусловлено 44% случаев развития СД, 23% ИБС и 7–41% определенных видов рака. В мета-анализе 97 проспективных исследований, выполненных с 1948 по 2005 гг., показано, что риск развития ИБС при избыточном весе (ИМТ ≥ 25 , но < 30 кг/м²) увеличивается на 50% (95% ДИ 44–58%), при ожирении (ИМТ ≥ 30 кг/м²) на 44% (95% ДИ 41–48%); риск развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) выше на 98% (95% ДИ 69–155%) для пациентов с избыточным ИМТ и на 69% (95% ДИ 64–77%) при ожирении (с учетом таких факторов риска (ФР), как повышенные уровни артериального давления (АД), холестерина и глюкозы) [4]. В ряде исследований показано, что ожирение способствует ухудшению качества жизни, возникновению социальных, психологических и экономических проблем, увеличивает расходы на медицинскую помощь.

Одновременно проводимые проспективные исследования для оценки влияния избыточного ИМТ и ожирения на показатели смертности выявили неоднозначные результаты. Так, в ряде исследований показатели смертности были взаимосвязаны не только с уровнем ИМТ, но и с этническими особенностями строения разных популяционных целевых групп. Так, в 1999 г. E. Calle с соавт. опубликовали результаты исследования, в котором участвовало более 1 млн жителей США [5]. Исследование показало, что показатели смертности в отдаленный период минимальны при ИМТ 22–26 кг/м² (с небольшой вариацией в подгруппах — курильщики, не курящие, мужчины, женщины, наличие

или отсутствие хронических заболеваний), во всех рассматриваемых подгруппах смертность была выше с ИМТ менее и более указанных значений. В другом исследовании наименьшие показатели смертности были зарегистрированы для афроамериканцев при ИМТ 27 кг/м² и для белых американцев — ИМТ 24–25 кг/м² [6]. В «азиатской» популяции минимальные показатели смертности регистрировались при ИМТ 22,5–27,5 кг/м² [7]. Таким образом, идеального точечного значения ИМТ в прогностическом плане не выявлено и существует вероятность «индивидуального нормального» ИМТ.

Кроме того, ряд исследований свидетельствовали о нарушающей логике закономерности «ожирение — риск хронических болезней — риск преждевременной смерти», и стал широко использоваться термин «парадокс ожирения». Было показано, что среди отдельных популяционных групп (лица пожилого возраста, пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и находящиеся на гемодиализе, сердечной недостаточностью) выживаемость выше среди пациентов с избыточным весом и ожирением. Так, несмотря на то, что ожирение ассоциируется с повышенным риском развития фибрилляции предсердий, в исследовании AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) выявлено, что общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была ниже среди пациентов с избыточной массой тела и ожирением, чем среди пациентов с нормальной массой тела [8].

В 2012 г. M. R. Carnethon и соавт. публикуют результаты метаанализа, в который [9] включены 5 крупных проспективных исследований: Atherosclerosis Risk in Communities study, 1990–2006 гг.; Cardiovascular Health Study, 1992–2008 гг.; Coronary Artery Risk Development in Young Adults, 1987–2011 гг.; Framingham Offspring Study, 1979–2007 гг.; Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, 2002–2011 гг. Было выявлено, что среди пациентов, у которых сахарный диабет развился на фоне нормального ИМТ, смертность общая (284,8 на 10000 пациенто-лет), сердечно-сосудистая (99,8 на 10000 пациенто-лет) и от других причин (198,1 на 10000 пациенто-лет) выше, чем среди пациентов, у которых сахарный диабет развился на фоне избыточного ИМТ или ожирения (152,1, 67,8 и 87,9 на 10000 пациенто-лет соответственно). После коррекции демографических характеристик, учета уровня АД, липидов, объема талии, курения отношение рисков смерти среди пациентов с нормальным ИМТ и избыточным/ожирением составило для общей смертности 2,08 на 10000 пациенто-лет (95% ДИ, 1,52–2,85), сердечно-сосудистой смертности 1,52 на 10000 пациенто-лет (95% ДИ, 0,89–2,58) и 2,32 на 10000 пациенто-лет (95% ДИ, 1,55–3,48) для смертности от других причин. Аналогичные данные получены в корейском исследовании (более 16 тыс человек старше 20 лет): у больных с СД и ИМТ $< 21 \text{ кг/м}^2$ относительный риск смерти от инфарктов и инсультов составлял 2,83 на 10000 пациенто-лет (95% ДИ, 1,57–5,09) и 3,27 на 10000 пациенто-лет (95% ДИ 1,58–6,76) соответственно по сравнению с людьми без СД и нормальным ИМТ. Среди больных СД и ожирением (ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$) смертность не отличалась от общепопуляционных показателей [10]. Еще одно крупное исследование выполнено в Тайване: исходы 89 056 больных с СД 2-го типа прослежены с 1995 г. по 2006 гг. Выявлена обратно пропорциональная зависимость между величиной ИМТ и смертностью от всех причин [11]. С. Н. Tseng с соавт. после коррекции других факторов, влияющих на смертность, выявили обратно-пропорциональную взаимосвязь между ИМТ и смертностью от всех причин 0,942 на 10000 пациенто-лет (95% ДИ 0,939–0,946), смертностью от рака 0,966 на 10000 пациенто-лет (95% ДИ

0,958–0,975), диабетических осложнений 0,935 (0,930–0,939) и других причин 0,942 на 10000 пациенто-лет (95% ДИ 0,935–0,949). Исследование, выполненное в Шотландии и включившее более 100 тыс. пациентов с сахарным диабетом, выявило наиболее высокие показатели смертности среди пациентов с ИМТ $20 < 25 \text{ кг/м}^2$ (по сравнению с референтной группой ИМТ $25 < 30 \text{ кг/м}^2$) ОР (относительный риск) 1,2295% ДИ 1,13–1,32 для мужчин и 1,3295% ДИ 1,22–1,44 для женщин), а также среди пациентов с ИМТ $\geq 35 \text{ кг/м}^2$ (для мужчин ОР 1,7095% ДИ 1,24–2,34) и ИМТ 45 to $< 50 \text{ кг/м}^2$ (для женщин ОР 1,81 95% ДИ 1,46–2,24) с учетом возраста, АД, уровня липидов, социально-экономического статуса и курения [12].

Учитывая противоречивость результатов исследований и пытаясь понять причины «парадокса ожирения», были высказаны различные гипотезы для объяснения этого феномена. Было показано, что не любое, а именно абдоминальное ожирение (окружность талии $> 88 \text{ см}$ у женщин и $> 102 \text{ см}$ у мужчин), отягощенное курением, повышают риск сердечно-сосудистых событий в 5,5 раз [13]. В 2013 г. Т. Coutinho, К. Goel с соавт. продемонстрировали, что ИМТ без учета объема талии не может быть критерием фактора риска сердечно-сосудистой смертности. В исследовании участвовали 15 547 пациентов с ИБС, и наибольший риск смерти имели пациенты с нормальным ИМТ и абдоминальным ожирением (индекс объем талии/объем бедер 0,98 — условно 1-я группа): риск смерти среди этих пациентов был выше, чем у пациентов с нормальным ИМТ и индексом талия/бедра 0,89 (ОР = 1,10; 95% ДИ 1,05–1,17). Риск смерти в 1-й группе был выше, чем у пациентов: а) с избыточным ИМТ 26 кг/м^2 и индексом талия/бедра 0,89 (ОР = 1,20; 95% ДИ: 1,09–1,31), б) с ожирением и индексом талия/бедра 0,89 (ОР = 1,61; 95% ДИ: 1,39–1,86) и даже выше, чем у пациентов с ожирением и индексом талия/бедра 0,98 (ОР = 1,27; 95% ДИ: 1,18–1,39) [14]. Однако в разных регионах мира среди населения разных популяционных этнических групп этот индекс значительно различается и результаты исследований в настоящее время не отражают эти особенности.

Поскольку становилось понятно, что ИМТ является сомнительной характеристикой ожирения и очень противоречивым фактором риска, был сформу-

лирован несколько иной подход к оценке ожирения: фактором риска является избыточный ИМТ в сочетании с метаболическим синдромом. Так, в исследовании ULSAM (Uppsala Longitudinal Study of Adult Men, Швеция) [15] наименьшие значения комбинированного показателя (сердечно-сосудистой смерти + госпитализация в связи с инфарктом миокарда (ИМ) и/или ОНМК и/или сердечной недостаточностью) были в группе пациентов с нормальным ИМТ без метаболического синдрома. В других группах риск неблагоприятных исходов был выше: среди пациентов с нормальным ИМТ и метаболическим синдромом — на 63% (95% ДИ 1,11–2,37), избыточным ИМТ без метаболического синдрома — на 52% (95% ДИ 1,28–1,80) и с метаболическим синдромом — на 74% (95% ДИ 1,32–2,30), при ожирении без метаболического синдрома — на 95% (95% ДИ 1,14–3,34) и с метаболическим синдромом — на 155% (95% ДИ 1,81–3,58). В проспективном исследовании Copenhagen General Population Study, включающем 71 527 человек, частота инфаркта миокарда была наименьшей среди пациентов с нормальным ИМТ без метаболического синдрома (с учетом влияния других ФР) и по сравнению с этими пациентами риск ИМ был выше: 1) у лиц с избыточным ИМТ без метаболического синдрома ОР = 1,26 (95% ДИ 1,00–1,61) и 2) ожирением без метаболического синдрома — 1,88 (95% ДИ, 1,34–2,63); 3) с нормальным ИМТ и метаболическим синдромом — 1,39 (95% ДИ, 0,96–2,02); 4) с избыточным ИМТ и метаболическим синдромом — 1,70 (95% ДИ, 1,35–2,15); 5) ожирением и метаболическим синдромом — 2,33 (95% ДИ, 1,81–3,00) [16]. Согласно метаанализу, в который включено 8 исследований (60 тыс взрослых), риск смерти выше (по сравнению с группой лиц, имеющих нормальный ИМТ и метаболизм) среди лиц с метаболически нормальным ожирением ОР — 1,24; 95% ДИ 1,02–1,55), а также во всех группах с наличием метаболического синдрома: при нормальном ИМТ ОР 3,14; 95% ДИ, 2,36–3,93, избыточном ОР 2,70; 95% ДИ 2,08–3,30, ожирении 2,65; 95% ДИ 2,18–3,12 [17]. Данные результаты исследования в какой-то степени могут объяснить «парадокс ожирения», выявленный в исследованиях без учета абдоминального ожирения и метаболического синдрома. Нельзя исключить, что в группах пациентов с нормальным

Таблица 1

Классификация ожирения		
Диагноз	Антропометрические данные	Осложнения
Нормальный вес	ИМТ < 25 кг/м ² (< 23 кг/м ² для некоторых этнических групп)	
Избыточный вес	25–29,9 кг/м ² (или 23–25 кг/м ² с увеличенной окружностью талии для некоторых этнических групп)	Нет связанных с ожирением осложнений, заболеваний, состояний
Ожирение, 0-я стадия	ИМТ 30 кг/м ² или выше	Нет связанных с ожирением осложнений, заболеваний, состояний
Ожирение, 1-я стадия	ИМТ 25 кг/м ² или выше	Есть одно или более связанных с ожирением осложнений, заболеваний, состояний средней степени выраженности
Ожирение, 2-я стадия	ИМТ 25 кг/м ² или выше	Есть одно или более связанных с ожирением осложнений, заболеваний, состояний тяжелой степени

ИМТ был достаточно большой процент пациентов с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, что привело к искажению показателей риска смерти в подгруппах. До сих пор в мире нет убедительных данных, объясняющих причины «парадокса ожирения». Многие специалисты считают, что полученные в исследованиях и метаанализах данные о «парадоксе ожирения» обусловлены методологическими погрешностями исследований (случайные, систематические ошибки, публикационные).

Другие исследователи, принимая наличие «парадокса ожирения» как реальный факт, пытаются понять причины парадокса, понимая, что само ожирение вряд ли является фактором лучшей выживаемости. Результаты исследований говорят о том, что ИМТ не является истинным показателем анатомической массы жировой ткани в организме и не позволяет дифференцировать соотношение жировой, мышечной и костной ткани. В этой связи для диагностики ожирения и оценки эффективности его лечения предложено использовать ряд дополнительных лабораторных, инструментальных и физикальных методов для диагностики объема жировой ткани и «метаболически нормального» ожирения (metabolically healthy obese). К последнему относят сочетание следующих признаков: ИМТ более 25, нормальные уровни холестерина, АД и глюкозы крови, сохранение чувствительности к инсулину, объем талии у мужчин менее 100 см, у женщин — 90 см, хорошая физическая форма (постоянные занятия фитнесом) [18].

Интересно то, что несмотря на достаточно многочисленные публикации о «парадоксе ожирения», рекоменда-

ции Европейского общества кардиологов, даже последние продолжают указывать, что минимальные показатели сердечно-сосудистой смертности отмечаются при ИМТ от 20 до 25 кг/м² [19]. В то же время эти рекомендации уже содержат информацию о необходимости изучения взаимосвязи объема жировой ткани, определяемой с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии, с долговременными клиническими исходами, оценки изменения объема жировой ткани в динамике.

Таким образом, сегодня не вызывает сомнений, что ожирение вносит определенный вклад в развитие целого ряда хронических неинфекционных заболеваний, а ИМТ является простым, надежным скрининговым критерием для оценки нормального, избыточного веса тела и ожирения. В то же время, несмотря на значительное число проведенных за последние 10–15 лет проспективных когортных исследований в разных странах мира, не доказано, что ИМТ 25–35 кг/м², без учета этнических особенностей конституции, метаболических изменений, объема талии, соотношения жира и мышечной ткани, является фактором риска более высокой смертности (по сравнению с «нормальным» ИМТ). Кроме того, в ряде исследований было выявлено, что среди лиц с избыточным ИМТ по сравнению с нормальным или сниженным отмечается лучшая выживаемость при наличии ряда хронических заболеваний (в том числе ИБС). Именно эти факторы привели к тому, что на 23-м ежегодном научном конгрессе в 2014 г. Американская ассоциация эндокринологов рассмотрела новый алгоритм диагностики ожирения, который включает в себя два компонента: а)

оценку ИМТ с коррекцией на этнические особенности для выявления лиц с повышенным количеством жировой ткани и б) наличие и тяжесть осложнений, связанных с ожирением (табл. 1) [20].

К связанным с ожирением заболеваниям и состояниям отнесены: метаболический синдром, предиабет, СД 2-го типа, дислипидемия, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая дистрофия печени, синдром поликистоза яичников, ночное апноэ, остеоартрит, гастроинтестинальный рефлюкс, затруднение/неспособность активно двигаться (табл. 2).

Всем пациентам с ИМТ ≥ 25 кг/м² рекомендуется пройти врачебный осмотр с измерением АД, объема талии, уровня тощаковой глюкозы, липидного профиля, электролитов, креатинина, печеночных трансаминаз.

Участники консенсуса согласились с тем, что ожирение является болезнью, но считают нецелесообразным подход, в основе которого лежат числа. По мнению участников определение ожирения должно быть основано на комплексном рассмотрении причин, обуславливающих рост частоты ожирения, на патофизиологических корреляциях этого процесса, оценке рисков развития осложнений и/или стадии осложнений. Предлагается рассмотреть возможность изменения самого термина ожирение (например — хроническое заболевание жировой ткани — «adiposity-based chronic disease» (ABCD). Таким образом, сегодня отмечается переход от оценки ожирения на основе ИМТ («ИМТ-ориентированный подход») к оценке ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением заболеваний или болезненных состояний («подход, ориентирован-

Таблица 2

Выявление патологии, ассоциированной с ожирением, и комплексная оценка тяжести

Синдромы, связанные с ожирением	Скрининговые тесты	Дополнительные исследования	Оценка тяжести ожирения с учетом особенностей синдромов и заболеваний, ассоциированных с ожирением
Метаболический синдром	Объем талии, АД, триглицериды, HDL-холестерин (High-density lipoprotein, или HDL) также известен как «хороший» холестерин, уровень глюкозы крови натощак	Скрининг на наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)	К тяжелой степени относится кардиометаболический синдром 2–4 степени
Предиабет	Уровень глюкозы крови натощак	Повторное исследование глюкозы при повышенном уровне, тест толерантности к глюкозе и/или уровень гликированного гемоглобина, скрининг на наличие ССЗ	К тяжелой степени относится кардиометаболический синдром 2–4 степени
Сахарный диабет 2-го типа	Уровень глюкозы крови натощак	Повторное исследование глюкозы при повышенном уровне, уровень гликированного гемоглобина, скрининг на наличие ССЗ и микрососудистых осложнений	Наличие сахарного диабета в сочетании с ожирением оценивается как ожирение 2-й степени
Дислипидемия	Липидный профиль	Комплексная оценка состояния пациента	К тяжелой степени относится уровень триглицеридов ≥ 400 при отсутствии других ФР или уровень ≥ 150 и HDL-с < 40 у мужчин и < 50 у женщин с наличием кардиометаболического синдрома 2–4 степени
Гипертензия	Систолическое и диастолическое АД	Комплексная оценка состояния, суточное мониторирование АД, выявление поражения органов-мишеней	К тяжелой степени относится невозможность достижения целевых уровней АД на фоне гипотензивной терапии, поражение органов-мишеней, наличие ФР ССЗ
Неалкогольная жировая дистрофия печени	Методы визуализации (УЗИ, МРТ, КТ), лабораторные тесты	При необходимости — биопсия	К тяжелой степени относится жировой гепатоз в сочетании с фиброзом и/или положительными воспалительными тестами
Синдром поликистоза яичников	Осмотр гинеколога	Гормональное тестирование	К тяжелой степени относится выявление поликистоза яичников в сочетании с нарушениями менструального цикла и/или кардиометаболическим синдромом 2–4 степени и/или СД
Ночное апноэ	Анамнез	Объем шеи, кардиореспираторный мониторинг во время сна	При тяжелой степени индекс апноэ-гиппноэ (AHI — apnea-hypopnea index) более 29 (в норме менее 5)
Остеоартроз	Опрос, физикальное исследование	Рентгенологическое исследование	К тяжелой степени относится необходимость протезирования коленного или тазобедренного сустава, тяжелые функциональные нарушения (по данным специализированного опросника)
Стрессовое недержание мочи	Анамнез	Посев мочи, уродинамическое тестирование	Тяжесть оценивается с помощью специальных опросников
Гастроинтестинальный рефлюкс	Опрос, физикальное исследование	Фиброгастроскопия, исследование моторики пищевода	К тяжелой степени относится пищевод Баррета, эрозивное поражение пищевода
Затруднение/ неспособность активно двигаться	Опрос	Комплексная оценка состояния, функциональные тесты	
Психологические расстройства, стигматизация	Опрос	Психологические тесты	
Ожирение как вторичный синдром, наследственность, ятрогения	Опрос	Генетическое и/или гормональное тестирование	

ный на осложнения»). Для оценки состояния всех пациентов рекомендуется 4-ступенчатый подход: 1) скрининг с ИМТ с поправкой на этнические различия; 2) клиническая оценка на наличие связанных с ожирением осложнений, используя контрольный список; 3) оценка степени тяжести осложнений с использованием конкретных критериев и 4) выбор профилактических мер и/или стратегий лечения, ориентированных на конкретные осложнения.

Основной целью лечения предлагается считать не снижение ИМТ, а улучшение качества жизни, профилактика и лечение последствий ассоциированных с ожирением состояний и заболеваний. Рекомендации по лечению включают модификацию образа жизни при 0-й стадии ожирения; при 1-й стадии ожирения дополнительно бихевиоральную терапию в сочетании или без медикаментозной терапии ожирения. Хорошим эффектом считается снижение веса на 3–10%. Медикаментозная терапия для коррекции веса считается целесообразной при ИМТ более 27 кг/м². При ожирении 2-й стадии с ИМТ более 35 кг/м² дополнительно рассматривается целесообразность бариатрической хирургии (различные виды операций, в том числе эндоскопических, с целью уменьшения объема желудка). Хорошим эффектом на этой стадии считается снижение веса более чем на 10%. В то же время отмечается, что ожирение является сложной проблемой и не может эффективно управляться с помощью простых решений.

Таким образом, несмотря на огромное число исследований, подтвердивших на протяжении нескольких десятилетий взаимосвязь избыточного ИМТ и ожирения с хроническими неинфекционными заболеваниями, прогностическая значимость ИМТ определенно не установлена. Сохраняется много нерешенных проблем и спорных вопросов к оценке и тактике ведения различных популяционных групп здоровых и больных людей на фоне общемировой тенденции к увеличению числа лиц с избыточным ИМТ. Широко обсуждаемый «парадокс ожирения» привел к появлению новой парадигмы оценки ожирения среди эндокринологов США. Накапливаемая информация заслуживает внимания и обсуждения отечественными специалистами с созданием междисциплинарных рекоменда-

ций (эндокринологи, кардиологи, терапевты) по тактике ведения пациентов и лиц с наличием факторов риска хронических заболеваний. ■

Литература

1. World Health Organization: Fact Sheet № 311 (May 2012). www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
2. Finucane M. M., Stevens G. A., Cowan M. J., Danaei G., Lin J. K., Paciorek C. J., Singh G. M., Gutierrez H. R., Lu Y., Bahalim A. N., Farzadfar F., Riley L. M., Ezzati M. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index): National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants // *Lancet*. 2011; 377: 557–567.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Ожирение. Руководство для врачей. М.: Миа. 2004. 456 с.
4. Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects) of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *The Lancet*, Early Online Publication, 22 November 2013, doi:10.1016/S0140–6736 (13)61836-X.
5. Calle E., Thun M. J., Petrelli J. M., Rodriguez C., Heath C. W. Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults // *N Engl J Med*. 1999; 341: 1097–1105.
6. Durazo-Arvizu R., Cooper R. S., Luke A., Prewitt T. E., Liao Y., McGee D. L. Relative weight and mortality in U. S. blacks. 1997; 7: 383–395.
7. Zheng W., McLerran D. F. and whites: findings from representative national population samples. *Ann Epidemiol.*, Rolland B., Zhang X., Inoue M., Matsuo K., He J., Gupta P. C., Ramadas K., Tsugane S., Irie F., Tamakoshi A., Gao Y. T., Wang R., Shu X. O., Tsuji I., Kuriyama S., Tanaka H., Satoh H., Chen C. J., Yuan J. M., Yoo K. Y., Ahsan H., Pan W. H., Gu D., Pednekar M. S., Sauvaget C., Sasazuki S., Sairenchi T., Yang G., Xiang Y. B., Nagai M., Suzuki T., Nishino Y., You S. L., Koh W. P., Park S. K., Chen Y., Shen C. Y., Thorngquist M., Feng Z., Kang D., Boffetta P., Potter J. D. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians // *N Engl J Med*. 2011; 364: 719–729.
8. Badkeha A., Rathod A., Kizilbash M. Gard N., Mohamad T., Alfonso L., Jacob C. Influence of obesity on outcomes in atrial fibrillation: yet another obesity paradox // *Am J Med*. 2010; 123 (7): 646–651.
9. Carnethon M. R., De Chavez P. J., Biggs M. L., Lewis C. E., Pankow J. S., Bertoni A. G., Golden S. H., Liu K., Mukamal K. J., Campbell-Jenkins B., Dyer A. R. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes // *JAMA*. 2012, Aug 8; 308 (6): 581–590.
10. Ma S. H., Park B. Y., Yang J. J. et al. Interaction of body mass index and diabetes as modifiers of cardiovascular mortality in a cohort study // *J Prev Med Public Health*. 2012; 45 (6): 394–401.
11. Tseng C. H. Obesity paradox: differential effects on cancer and noncancer mortality in patients with type 2 diabetes mellitus // *Atherosclerosis*. 2013; 226 (1): 186–192.
12. Logue J., Walker J. J., Leese G., Lindsay R., McKnight J., Morris A., Philip S., Wild S., Sattar N. On behalf of the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group: Association between BMI measured within a year after diagnosis of type 2 diabetes and mortality // *Diabetes Care*. 2013, 36: 887–893.
13. Lakka H. M., Lakka T. A., Tuomilehto J., Salonen J. T. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men // *Eur Heart J*. 2002; 23: 706–713.
14. Coutinho T., Goel K., Correa de Sa D. et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data // *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 1877–1886.
15. Arnlöv J., Ingelsson E., Sundström J., Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men // *Circulation*. 2010, Jan 19; 121 (2): 230–236.
16. Thomsen M., Nordestgaard B. G. et al. Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome // *JAMA Intern Med*. 2014; 174 (1): 15–22.
17. Kramer C. K., Zinman B., Retnakaran R. Are Metabolically Healthy Overweight and Obesity Benign Conditions? A Systematic Review and Meta-analysis // *Ann Intern Med*. 2013; 159 (11): 758–769.
18. Coutinho T., Goel K., Corrêa de Sá D., Carter R. E., Hodge D. O., Kragelund C., Kanaya A. M., Zeller M., Park J. S., Kober L., Torp-Pedersen C., Cottin Y., Lorgis L., Lee S. H., Kim Y. J., Thomas R., Roger V. L., Somers V. K., Lopez-Jimenez F. Combining Body Mass Index With Measures of Central Obesity in the Assessment of Mortality in Subjects With Coronary Disease: Role of «Normal Weight Central Obesity» // *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61 (5): 553–560.
19. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *European Heart Journal*. 2012, 33, 1635–1701.
20. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology 2014 Advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. www.aace.com.

ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА¹



Терафлекс Адванс 2 капсулы содержат:

- глюкозамина сульфат - 500 мг
- хондроитина сульфат натрия - 400 мг
- ибупрофен - 200 мг



Терафлекс®

- глюкозамина гидрохлорид - 500 мг
- хондроитина сульфат натрия - 400 мг

10 дней

90 дней

Терафлекс Адванс №60

2 капсулы 3 раза в сутки²



Терафлекс №100

Терафлекс №100

2 - 3 капсулы в сутки³



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс Адванс. Состав: В одной капсуле содержится глюкозамина сульфат 250 мг, хондроитина сульфат натрия 200 мг, ибупрофен 100 мг. Показания к применению: Остеоартроз крупных суставов, остеохондроз позвоночника, сопровождающийся умеренным болевым синдромом. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому из ингредиентов, входящих в состав препарата. Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП в анамнезе; эрозивно-язвенные заболевания органов желудочно-кишечного тракта (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); аспириновая астма; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция), геморрагические диатезы; желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния; беременность, период лактации; детский возраст до 12 лет. С осторожностью: Пожилой возраст, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, цирроз печени с портальной гипертензией, печеночная и/или почечная недостаточность, нефротический синдром, гипербилирубинемия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в анамнезе), гастрит, энтерит, колит, заболевания крови неясной этиологии (лейкопения и анемия), бронхиальная астма, сахарный диабет. При непереносимости морепродуктов (креветки, моллюски) вероятность развития аллергических реакций на препарат возрастает. Побочное действие: При использовании препарата Терафлекс Адванс: возможны тошнота, боль в животе, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции, эти реакции исчезают после отмены препарата. Следует учитывать возможность развития побочных реакций, связанных с присутствующим в препарате ибупрофеном. Подробная информация о побочных действиях в полной инструкции по применению. Отпуск из аптек. Без рецепта. Рег.Уд. ЛС-002678. Производитель: Саммел, Инк., Чикаго, США. 1580 Саус Милуоки Авеню, 415, Либертивилл, Иллинойс 60048, США.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс®. Состав: В одной капсуле содержится глюкозамина гидрохлорид 500 мг, хондроитина сульфат натрия 400мг. Показания к применению: Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз I – III стадии, остеохондроз. Противопоказания: Гиперчувствительность, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации, возраст до 15 лет. С осторожностью: сахарный диабет, склонность к кровотечениям, бронхиальная астма. Побочное действие: Терафлекс® хорошо переносится пациентами. Возможны нарушения функции со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор), головокружение, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции. Отпуск из аптек. Без рецепта. Рег.Уд.ПН015287/01. Производитель: Саммел, Инк., Чикаго, США. 1580 Саус Милуоки Авеню, 415, Либертивилл, Иллинойс 60048, США.

¹Лыгина Е.В., Мирошкин С.В., Якушин С.С. Хондропротекторы в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника // РМЖ. Неврология. Психиатрия № 10, 2014

²Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс Адванс.

³Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс®.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2.,
тел.: 8 (495) 213 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02



Современные подходы к рациональной терапии бактериальных диарей

М. К. Бехтерева¹, кандидат медицинских наук
А. М. Лукьянова
Т. С. Хорошева
О. А. Волохова
А. С. Кветная, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НИИ ДИ ФМБА, Санкт-Петербург

Резюме. Статья посвящена современным особенностям течения бактериальных кишечных инфекций у госпитализированных детей в возрасте 6–18 лет, проанализирована эффективность Бактистатина в терапии инвазивных кишечных инфекций.

Ключевые слова: дети, диагностика, острые кишечные инфекции, клиника, терапия, антимикробные средства, сорбенты, пробиотики, пребиотики.

Abstract. The article is devoted to modern characteristics of the clinical course of intestinal bacterial infections in inpatient children at the age of 6–18 years, the efficiency of bactistatin in the therapy of invasive intestinal infections was analysed.

Keywords: children, diagnostics, acute intestinal infections, hospital, therapy, antibacterial medications, sorbents, probiotics, prebiotics.

Актуальность проблемы острых кишечных инфекций (ОКИ) обусловлена высокой заболеваемостью детского населения, значительными экономическими потерями; отсутствием согласованных подходов к терапии; риском формирования хронических гастроэнтерологических заболеваний [1, 2].

В клинике кишечных инфекций ФГБУ НИИ ДИ ФМБА России, г. Санкт-Петербург было проведено открытое сравнительное контролируемое одноцентровое исследование эффективности и безопасности Бактистатина (биологически активная добавка), назначаемого с целью этиопатогенетического лечения бактериальных ОКИ у детей в возрасте от 6 до 18 лет. Бактистатин содержит стерилизованную культуральную жидкость *Bacillus subtilis* — в количестве 200 мг, цеолит — 195 мг, гидролизат соевой муки — 100 мг, стеарат кальция/аэросил — 5 мг [3–5]. Эффективность использования данного средства была оценена в сравнении с эффективностью препарата Хилак форте.

Целью настоящего исследования было изучить эффективность

Бактистатина в лечении детей, больных ОКИ бактериальной этиологии, и его влияние на микробиоценоз кишечника.

Материалы и методы исследования

В открытое сравнительное контролируемое исследование были включены 50 пациентов в возрасте от 6 до 18 лет со среднетяжелой формой ОКИ бактериальной этиологии. Дети были госпитализированы с 1-го по 4-й день болезни, большинство — в первые двое суток — 70% случаев (35 пациентов). Причинами необходимости в стационарном лечении для поступивших на 1–2 сутки служили фебрильная температура — 78% случаев (39 пациентов), многократная рвота — 32% случаев (16 пациентов) и появление крови в стуле — 18% случаев (9 пациентов). Госпитализированные на более поздних сроках дети имели основную жалобу на продолжительную диарею, сохранение лихорадки — 76% случаев (38 пациентов) и гемоколита — 10% случаев (5 пациентов). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $9,6 \pm 0,7$ года. Различий по полу выявлено не было: мальчики и девочки составили 52% (26 пациентов) и 48% (24 пациента) соответственно.

Первая группа ($n = 25$) получала Бактистатин по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7-ми дней в острый период заболевания на фоне базисной терапии.

Пациенты группы сравнения ($n = 25$) получали на фоне базисной терапии препарат Хилак форте в возрастной дозе в течение 7 дней. Базисная терапия включала оральную регидратацию или инфузионную терапию, диетотерапию, по показаниям назначались антимикробные препараты [6, 7]. Энтеросорбенты не назначались.

Частота встречаемости клинических симптомов ОКИ (общее инфекционных и поражения желудочно-кишечного тракта) была одинаковой в группах больных, получавших Бактистатин, и в группе сравнения. Сравнимые группы были репрезентативными по полу, возрасту, срокам поступления и проводимой базисной терапии, исходные показатели периферической крови также существенно не отличались.

Оценка клинического течения инвазивных диарей проводилась в соответствии с принципом определения типа, тяжести, течения инфекционного процесса (Н. В. Воротынцева, 2001; А. В. Горелов, Д. В. Усенко, Л. Н. Милютина, 2005) [6]. Основными критериями клинического выздоровления служили нормализация харак-

¹ Контактная информация:
mkbechtereva@mail.ru

Таблица 1

Этиология диарей у обследованных детей

Нозологическая форма	Кол-во пациентов					
	Все больные		1-я группа		Группа сравнения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Сальмонеллез	16	32	9	18	7	14
Кампилобактериоз	9	18	4	8	5	10
Шигеллез	5	10	2	4	3	6
Кишечный иерсиниоз	4	8	3	6	1	2
Энтероинвазивный эшерихиоз	2	4	1	2	1	2
Энтероколит неустановленной этиологии	14	28	6	12	8	16
Всего	50	100	25	50	25	50

Таблица 2

Нарушения микробиоценоза кишечника, выявленные в острый период инвазивных диарей

Микроорганизм	Lg	% обнаружения
Бифидобактерии	7,65 ± 0,24	100,0
Лактобактерии	6,35 ± 0,34	100,0
Нормальная кишечная палочка	3,14 ± 0,36	100,0
Кишечная палочка с измененными ферментативными свойствами	3,0 ± 0,26	5,41
Клебсиеллы	5,0 ± 0,45	27,03
Стафилококк	3,33 ± 0,33	16,22
Протей	4,5 ± 0,5	10,81
Энтеробактер	6,0 ± 0,13	8,11
Морганелла	5,0 ± 1,0	5,41
Грибы рода <i>Candida</i>	4,0 ± 0,18	13,51

тера стула и отсутствие субъективных жалоб, лабораторными критериями выздоровления являлись нормализация клинико-биохимических показателей и прекращение бактериовыделения при однократном контрольном исследовании кала [6–8].

Всем пациентам проводилось стандартное лабораторное обследование, включавшее клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимическое исследование крови, копроцитограмму. По показаниям выполнялось ультразвукографическое исследование органов брюшной полости и мочевыделительной системы.

Этиологическая расшифровка диареи включала, кроме микробиологического метода (бактериологический посев фекалий на плотные питательные среды для выделения чистой культуры возбудителя), полимеразную цепную реакцию (ПЦР) фекалий для выявления РНК/ДНК возбудителей. Тестирование собранных образцов фекалий выполняли с использованием реагентов АмплиСенс® Rotavirus/Norovirus/Astrovirus-FL или АмплиСенс® ОКИ скрин-FL, методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной

детекцией производства «Интерлаб-сервис» (Москва).

Сывороточные противошигеллезные и противосальмонеллезные антитела определяли унифицированным методом в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) с помощью эритроцитарного шигеллезного диагностикума производства «Биопрепарат» (НИИ вакцин и сывороток, Санкт-Петербург).

Оценка качественного и количественного состава аэробной и анаэробной микрофлоры толстого кишечника проводилась по методу В. Н. Красноголовец (1989).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Excel и Statistica 5. Для оценки достоверности различий количественных признаков использовался параметрический t-тест Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Этиология диареи была установлена у 72% обследованных (36 пациентов) (табл. 1), среди расшифрованных диарей преобладали сальмонеллез (32% случаев) и кампилобактери-

оз (18% случаев), сравниваемые группы были сопоставимы по этиологической структуре больных.

У всех пациентов, независимо от этиологии, заболевание протекало по типу инвазивной диареи, что позволило анализировать нам клиническую картину заболевания, не разделяя больных в зависимости от выделенного этиологического агента.

Острое начало заболевания с появлением лихорадки и диареи в первые сутки заболевания отмечалось у большинства больных (96% случаев). У остальных детей регистрировалось постепенное начало болезни, при этом у 2% больных к кишечной дисфункции на 2–3 день присоединялось повышение температуры, а у 2% детей сначала отмечалась лихорадка, а к третьему дню развертывалась типичная картина инвазивной ОКИ.

Температурная реакция отмечена у 100% больных детей с инвазивными диареями, ее длительность достигала $3,61 \pm 0,65$ дня. Максимальное повышение температуры составило $39,2 \pm 0,19$ °C, причем гипертермия свыше 40 °C отмечалась у 24% больных. Длительность лихорадки свыше 38,5 °C в среднем отмечалась в течение $1,41 \pm 0,14$ дня. У всех больных ведущим был интоксикационный синдром, сохранявшийся на фоне терапии в течение $2,18 \pm 0,31$ дня, который характеризовался вялостью, слабостью, адинамией ($1,88 \pm 0,21$ дня), отказом от еды ($2,53 \pm 0,54$ дня). Повторные рвоты были отмечены у 34%, однако их длительность не превышала двух суток ($1,65 \pm 0,31$ дня), по мере снижения интоксикации рвоты купировались.

Кроме интоксикационного синдрома тяжесть инвазивной диареи определялась глубиной поражения желудочно-кишечного тракта: колитный синдром имел место у 100% детей (50 пациентов), при этом гастроэнтероколит выявлялся в 38% случаев (19 пациентов), энтероколит — в 62% случаев, у 18% (9 пациентов) развивался гемоколит. Изменение характера стула обнаруживалось уже в 1-е сутки болезни у 96% больных (48 человек), максимальная кратность стула достигала $9,56 \pm 1,07$ раза. Частота дефекации 10 и более раз в сутки отмечена у 56% детей (28 пациентов), дефекация менее 5 раз в сутки отмечалась у 12% пациентов (6 человек). Гемоколит сохранялся на протяжении $1,67 \pm 0,37$ дня лечения, полная нормализация характера стула происходила к $6,18 \pm 1,01$ дня.

Болевой абдоминальный синдром присутствовал у 80% больных (40 человек), причем боли были умеренной интенсивности и носили разлитой характер. У 44% (22 пациента) детей боли локализовались в левой подвздошной области. Вздутие, урчание и болезненность при пальпации живота отмечались у 76% (38 пациентов) детей. Для обследованных детей было характерно развитие синдрома дистального колита в 32% случаев (16 пациентов) длительностью $2,48 \pm 0,22$ дня. Сигмовидная кишка пальпировалась в виде плотнoэластичного тяжа, но в 18% случаях (9 пациентов) она была резко спазмированной, тенезмы отмечались у 6% детей (3 пациента).

Картина периферического анализа крови характеризовалась умеренным лейкоцитозом, нейтрофилезом с палочкоядерным сдвигом и увеличенной скоростью оседания эритроцитов (СОЭ). Копроцитологические изменения в острую фазу инвазивных диарей характеризовались проявлениями ферментативной недостаточности в 84% случаев (42 пациента), появлением слизи (100% случаев), значительного количества лейкоцитов (84%), эритроцитов (24%). У 12% детей (6 пациентов) при микроскопическом исследовании лейкоциты и эритроциты покрывали все поля зрения.

При инвазивных диареях в острый период заболевания (1–5 дни болезни) у 94,59% детей были выявлены дисбиотические изменения в микробиоте толстой кишки. Дисбактериоз I степени отмечался у 29,73% обследованных, II степени — у 51,35%, III степени — у 18,92% больных.

Изменения характеризовались угнетением роста бифидо- и лактобактерий до 5–7 lg, значительным снижением общего количества полноценной кишечной палочки с появлением лактозонегативных и гемолитических эшерихий. Декомпенсированные формы дисбиоза закономерно сопровождалась усилением роста условно-патогенных микроорганизмов. Наиболее часто обнаруживались клебсиеллы, стафилококки и грибы рода *Candida* (табл. 2).

Антимикробная терапия назначалась в соответствии с принципами этиотропной терапии инвазивных ОКИ у детей. Стартовыми антимикробными препаратами являлись цефотаксим, нифуроксазид, препаратами резерва — цефтриаксон, амикацин, рифаксимин. По срокам назначения антимикробной терапии дети были разделены на две

Антимикробная терапия инвазивных диарей у детей

Таблица 3

Этиотропная терапия	Кол-во пациентов			
	Опытная группа		Группа сравнения	
	Абс.	%	Абс.	%
Начало этиотропной терапии в 1–2 сутки госпитализации	6	24	5	20
Назначение этиотропной терапии на 3–5 сутки госпитализации	6	24	14	56
Частота назначения стартовой антимикробной терапии	12	48	19	76*
Энтеральные антимикробные средства	5	20	7	28
Парентеральные антимикробные средства	7	28	12	48
Повторные курсы антимикробной терапии	1	4	3	12*

Примечание. * различия показателей в сравниваемых группах достоверны ($p < 0,05$).

Частота встречаемости и длительность основных клинических симптомов в опытной группе и группе сравнения

Таблица 4

Клинические признаки	Продолжительность симптомов в днях ($M \pm m$)			
	Получавшие Бактистатин, $n = 25$		Группа сравнения, $n = 25$	
	Частота выявления, %	Длительность, дней	Частота выявления, %	Длительность, дней
Лихорадка	100	$1,67 \pm 0,35$	100	$3,29 \pm 0,81^*$
Интоксикация	100	$1,83 \pm 0,27$	84,21	$2,18 \pm 0,52$
Рвота	48	$1,67 \pm 0,17$	52	$1,83 \pm 0,54$
Боли в животе	88	$1,0 \pm 0,27$	84	$2,72 \pm 0,62^*$
Колитный синдром	100	$4,08 \pm 0,7$	100	$5,73 \pm 0,75^*$
Гемоколит	20	$1,5 \pm 0,5$	16	$2,13 \pm 0,4$
Диарея	100	$4,9 \pm 0,62$	100	$6,69 \pm 0,77^*$
Негладкое течение болезни	0		16%*	
Реконвалесцентное бактериовыделение возбудителя	8%		20%	

Примечание. * различия показателей в сравниваемых группах достоверны ($p < 0,05$).

группы: получавшие терапию с 1–2 дня пребывания в стационаре и получавшие этиотропную терапию с 3–5 дня госпитализации (табл. 3).

Эффективность при бактериальных ОКИ у детей

Частота встречаемости клинических симптомов ОКИ (общинфекционных и поражения желудочно-кишечного тракта) была одинаковой в группах больных, получавших Бактистатин, и в группе сравнения.

Изучение клинического течения инвазивных диарей у обследованных детей показало, что включение в комплексную терапию Бактистатина способствовало сокращению продолжительности основных проявлений заболевания (табл. 4). Так, в группе пациентов, получавших Бактистатин, отмечалось достоверное уменьшение длительности лихорадочного периода, раньше купировались боли в животе

и диарейный синдром, по сравнению с детьми группы сравнения.

Наиболее значимым эффектом применения Бактистатина при инвазивных ОКИ было сокращение частоты назначения антимикробной терапии в группе пациентов, лечившихся Бактистатином, до 48% против 76% в группе сравнения ($p < 0,05$). Причем, как следует из табл. 3, стартовая антимикробная терапия в 1–2 день госпитализации назначалась с практически одинаковой частотой в сравниваемых группах — 24% и 20% соответственно. Однако отсутствие положительной динамики: продолжающаяся лихорадка, сохраняющаяся интоксикация и местные проявления ОКИ требовали назначения антимикробной терапии на 3–5 день болезни у значительного числа пациентов. В опытной группе таких пациентов оказалось 24%, а в группе сравнения 56% (табл. 3), при этом в группе сравнения пациен-

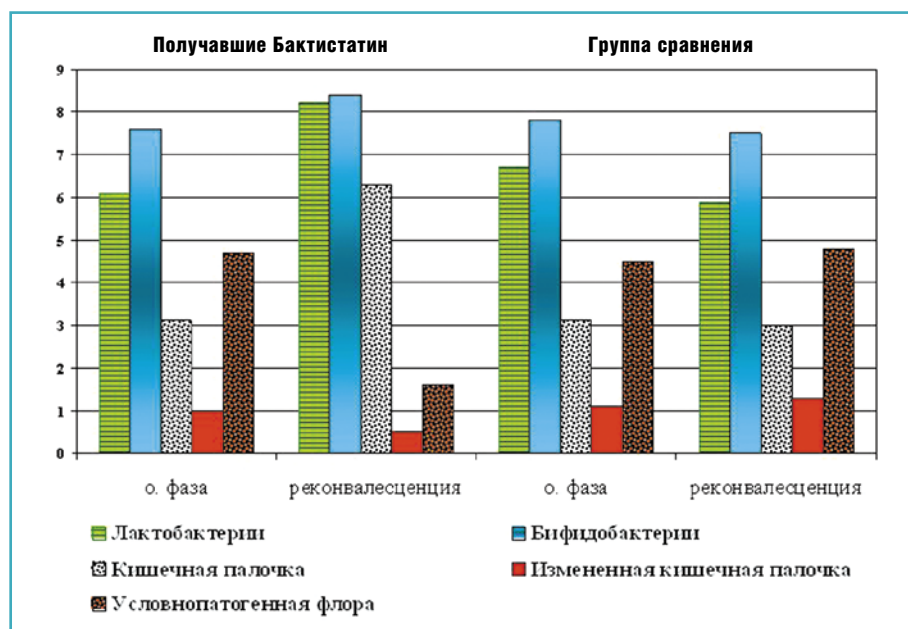


Рис. Изменение аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры слизистой толстой кишки при инвазивных диареях у детей под влиянием терапии

там потребовалось более частое назначение парентеральных лекарственных форм.

Следовательно, можно предположить, что за счет антибиотикоподобных субстанций, продуцируемых *B. subtilis*, происходит более быстрое купирование местных и системных симптомов ОКИ.

Реконвалесцентное бактериовыделение суммарно отмечалось у 7 детей: сальмонеллы выделялись у 5 детей, шигеллы — у 1 ребенка и кампилобактерии — у 1.

Кроме этого, включение Бактистатина в комплексную терапию инвазивных ОКИ приводило к снижению частоты негладкого течения болезни (суперинфекция, обострение) и способствовало более редкому формированию реконвалесцентного бактериовыделения (табл. 4). В группе пациентов, получавших Бактистатин, реконвалесцентное бактериовыделение формировалось в 8% случаев против 20% в группе сравнения ($p > 0,05$). В группе детей, получавших Бактистатин, негладкого течения заболевания не наблюдалось, в то время как в группе сравнения негладкое течение (обострение) отмечено у 16% детей ($p < 0,05$).

Выявлено, что использование Бактистатина приводило не только к более раннему купированию основных симптомов заболевания, но и оказывало доказанный эффект, выражающийся в изменении микробиоценоза толстой кишки за счет увеличения доли облигатной и факультативной микро-

флоры и уменьшения числа условно-патогенных бактерий.

Установлено, что при лечении детей Бактистатином в период ранней реконвалесценции наблюдалась нормализация показателей анаэробного звена микробиоценоза слизистой толстой кишки (рис.). Уровни бифидо- и лактобактерий в 1 грамме испражнений, выраженные в логарифмах, достоверно увеличились на 1–2 порядка. Наряду с этим в просвете толстой кишки наблюдалось достоверное увеличение ($p < 0,05$) представителей индигенной аэробной микрофлоры с полной элиминацией возбудителя и условно-патогенных микроорганизмов (клебсиеллы, протей, золотистого стафилококка и грибов рода *Candida*). В то же время у большинства (73,68%) больных, получавших Хилак форте, продолжал регистрироваться дисбактериоз II–III ст., за счет сохраняющегося выделения условно-патогенных микроорганизмов (42%) и стафилококка (18%), выраженного угнетения анаэробной микрофлоры.

Анализ параклинических данных показал, что изменений со стороны клинического и биохимического анализов (амилаза, креатинин, аланинами-нотрансфераза) крови, а также анализа мочи, которые свидетельствовали бы о токсическом действии препарата, отмечено не было. Бактистатин хорошо переносился детьми независимо от возраста, не вызывал нежелательных лекарственных реакций, требующих отмены препарата. На первое место выступают

удобная форма дозирования препарата (капсулы), отсутствие отрицательных органолептических свойств данного средства. Все перечисленное позволяет говорить о безопасности и эффективности использования Бактистатина в лечении ОКИ у детей.

Следовательно, Бактистатин является высокоэффективным энтеросорбентом с пробиотическим эффектом, его использование показано пациентам в возрасте старше 6 лет, переносящим инвазивные ОКИ.

Таким образом, рациональная терапия ОКИ: способствует сокращению сроков заболевания; предотвращает затяжное течение инфекции; препятствует длительному выделению возбудителя; приводит к нормализации микробного пейзажа толстой кишки; снижает риск развития аллергических проявлений. ■

Литература

1. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J. H., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008. Vol. 46, Suppl. 2, 81–122.
2. Hatchette T. F., Farina D. Infectious diarrhea: when to test and when to treat // CMAJ. 2011; 183: 339–344.
3. Волков М. Ю., Воробейчиков Е. В., Добрынин В. М. и др. Перспективы применения пробиотиков при особо опасных инфекциях // Клиническое питание. 2006. № 1–2. С. 38–39.
4. Воробейчиков Е. В., Волков М. Ю., Сеница А. В., Василенко А. Ж. Пути повышения эффективности схем экстренной профилактики и лечения инфекционных заболеваний // Антибиотики и химиотерапия. 2006. Т. 51, № 3–4. С. 3–6.
5. Успенский Ю. П., Авалуева Е. Б., Орешко Л. С. и др. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза пробиотиком на основе природного адсорбента. Методические рекомендации. СПб, 2006. 16 с.
6. Горелов А. В., Милютин Л. Н., Усенко Д. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. М., 2006. 109 с.
7. Тихомирова О. В., Бехтерева М. К., Ныркова О. И. Алгоритм терапевтической тактики при острых кишечных инфекциях у детей. Учебное пособие. СПб, 2009. 68 с.
8. Учайкин В. Ф., Новокшинов А. А., Соколова Н. В., Бережкова Т. В. Энтеросорбция — роль энтеросорбентов в комплексной терапии острой и хронической гастроэнтерологической патологии. Пособие для врачей. М., 2008. 24 с.

Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков: причины, диагностика, лечение

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор

А. И. Морозкина

М. Д. Утев

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

Резюме. В статье рассмотрены механизмы возникновения гиперпролактинемии. Представлены заболевания и состояния, при которых происходит повышение уровня пролактина. Изложены особенности клинической картины у детей и подростков, методы диагностики и лечения.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, дети, пролактинома, гинекомастия, остеопороз.

Abstract. The article describes the mechanisms of hyperprolactinemia. Presented diseases and conditions in which there is an increase in prolactin levels. Presented clinical features in children and adolescents, the methods of diagnosis and treatment.

Keywords: hyperprolactinemia, children, prolactinoma, gynecomastia, osteoporosis.

Часть 1

Гиперпролактинемия (ГП) — симптомокомплекс, возникающий на фоне повышенного содержания пролактина (П) в крови. ГП проявляется прежде всего угнетающим влиянием на репродуктивную функцию и нормальный процесс полового развития. Подавляющее число работ посвящено исследованиям ГП у женщин. В популяции детей и подростков гиперпролактинемия выявляют у 5%. Имеются лишь отрывочные сведения о влиянии избытка П на их организм. Скудные и неспецифические проявления этого синдрома, отсутствие типичной симптоматики у детей и подростков лежат в основе запоздалой диагностики [1].

Физиология пролактина

Пролактин (лактотропный гормон, маммотропин, лютеотропин) синтезируется лактотрофами передней доли гипофиза, составляющими около 20% его массы. Специфический для гипофиза транскрипционный фактор (Pit-1) присутствует в ядрах лактотрофов, соматотрофов, тиреотрофов. Он стимулирует экспрессию гена пролактина, соматотропина, тиреотропина. Некоторые клетки гипофиза, выделяющие П, способны синтезировать и соматотропный гормон гипофиза (СТГ). Помимо гипофиза, П секретируют клетки центральной нервной системы, тимоциты, лимфоциты, эпителий молочных желез. Рецепторы к П идентифицированы во всех тканях организма. Ген пролактолиберина и его рецептора выявляется как в клетках нормального гипофиза, так и в секретирующих опухолях гипофиза.

Существует несколько изоформ П — мономерная, димерная и полимерная. Мономерная форма обладает максимальной активностью. Молекулярная масса его составляет 22,5 кДа. Большой пролактин (Big-пролактин) имеет молекулярную массу 50–60 кДа, является димером или тримером П, характеризуется более низкой аффинностью к рецепторам. Очень большой П (Big-big-пролактин), или макропролактин, имеет

молекулярную массу 100–150 кДа. В связи с большим размером его молекул он не способен проникать через мембрану капилляров, поэтому не имеет биологической активности и медленно выводится почками. Разнообразием изоформ П можно объяснить в некоторых случаях отсутствие клинических симптомов при ГП [2].

Основным регулятором секреции пролактина является дофамин, который синтезируется в паравентрикулярных, серобугорных и дугообразных ядрах гипоталамуса. По воротной системе сосудов этот биогенный пептид попадает в гипофиз. П единственный из гормонов передней доли гипофиза, который находится под тоническим ингибирующим влиянием гипоталамуса. Дофамин и его агонисты стимулируют D₂-рецепторы, что приводит к ингибированию высвобождения и секреции П. В свою очередь П по принципу обратной связи блокирует выработку дофамина.

В период вскармливания высокий уровень П поддерживается раздражением сосков, за счет рефлекторного усиления серотонинергического воздействия.

Количество пролактина увеличивается при стрессе, травмах. Стимулируют выработку этого гормона психотропные средства, алкоголь, наркотики.

Прогестерон снижает секрецию П в гипофизе, воздействуя непосредственно на него и, возможно, через гипоталамус. Ингибиторами выработки П также являются соматостатин и гамма-аминомасляная кислота.

Секреция П гипофизом обнаруживается уже в эмбриональном периоде. У плода концентрация его постепенно увеличивается. После рождения происходит снижение уровня П в течение 1–1,5 месяцев. Стимулирующее влияние на секрецию П оказывают эстрогены, тиролиберин (ТРГ). До пубертатного периода содержание П в крови девочек и мальчиков примерно одинаково. В подростковом возрасте у девушек уровень П возрастает, а у большинства юношей не изменяется.

Секреция П гипофизом в течение суток подчинена циклическим колебаниям, что связано с циркадными биологическими ритмами. Максимальная секреция П фиксируется

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

через 1–1,5 часа после засыпания и снижается в дневное время. Период полураспада П составляет 20–30 минут.

Основное биологическое действие П — это влияние на репродукцию.

В женском организме П влияет на менструальный цикл. Избыток П тормозит овуляторный цикл, ингибируя фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и гонадотропин-релизинг-гормон (ЛГ-РГ). Он способствует пролонгированию желтого тела в яичниках (лютеиновая фаза цикла), тормозит овуляцию (при наступлении новой беременности), снижает секрецию эстрогенов и прогестерона. Обеспечивает контрацептивный эффект у кормящей женщины [3].

В период полового созревания влияет на рост грудных желез, увеличивая число секреторных долек и развитие сети протоков. Во время беременности П подготавливает молочные железы к лактации. После рождения ребенка, когда уровень эстрогенов у женщины падает, высокий уровень П у кормящей матери поддерживают механорецепторы соска. Сосательный рефлекс одновременно способствует образованию окситоцина в задней доле гипофиза и выделению молока.

В мужском организме П потенцирует действие лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ, стимулируя клетки Лейдига. Влияет на объем тестикул и семенных пузырьков, за счет потенцирования активности тканевого фермента 5 α -редуктазы, которая превращает тестостерон в 5 α -дигидротестостерон (ДГТ), обладающий максимальной андрогеновой активностью. Регулирует активность сперматозоидов, усиливает их движение к яйцеклетке. П стимулирует выработку в надпочечниках дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С) [1].

Причины гиперпролактинемии

Выделяют физиологическую, биохимическую и патологическую гиперпролактинемии [4].

Физиологическая ГП

В норме уровень П достигает максимальных значений во время стадии «быстрого» сна или рано утром, в течение беременности.

Кормление грудью, а также стресс сопровождается резким увеличением содержания П в крови.

В периоде новорожденности у детей обоего пола уровень П высокий и клинически проявляется увеличением грудных желез. У девочек этот симптом обозначается как физиологическое телархе, а у мальчиков — как физиологическая гинекомастия. Механизм увеличения в той или иной степени грудных желез в периоде новорожденности связывают с подъемом уровня гипоталамических гормонов ФСГ и ЛГ, пролактина. К концу месяца концентрация половых гормонов и П у них сопоставима с уровнем взрослых людей. К 3–4 месяцам жизни происходит снижение. Другие считают, что нагрубание грудных желез обусловлено эффектом материнских эстрогенов и пролактина, которые ребенок получает с грудным молоком.

У юношей в 50% случаев при сопутствующей физиологической гинекомастии отмечается транзиторное повышение уровня П.

Биохимическая ГП

Причиной биохимической ГП является феномен макропролактинемии, при котором значительная часть П в сыворотке крови представлена big-big-пролактином (макропролактин). Частота данного феномена по разным данным от 15% до 35% среди всех случаев ГП, а при уровне П от 1000 до 2000 мЕд/л достигает 50%.

Массовое определение уровня макропролактина в клинической практике стало возможным благодаря появлению деше-

вого и удобного метода полиэтиленгликоль-преципитации (ПЭГ). Определение П обычными методами в интактной и осажденной сыворотках позволяет вычислить соотношения макропролактина и мономерного пролактина. В норме макропролактин составляет 9–21% от общего количества П.

Макропролактинемией считается доля макропролактина больше 60%. При содержании макропролактина менее 40% макропролактинемии можно исключить. Если доля макропролактина составляет от 40% до 60%, то результаты анализа следует считать недостоверными, требуется его повторное проведение.

Высокомолекулярный П может связываться с антителами и плохо выделяться из организма. Макропролактинемия протекает бессимптомно или сопровождается стертой симптоматикой и, как правило, лечения не требует. Исключением является ситуация, когда при преобладании макропролактина абсолютная концентрация мономерного пролактина также повышена. Таким образом, макропролактинемия является в большей степени лабораторным феноменом, чем клиническим [5].

Патологическая ГП

В патологической гиперпролактинемии выделяют гиперпролактинемический гипогонадизм, связанный с наличием пролактина, и идиопатический; гиперпролактинемии в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями; симптоматическую ГП [4].

Гиперпролактинемический гипогонадизм связан с нарушением гипоталамической регуляции П (тонического дофаминергического ингибирующего влияния) вследствие снижения образования пролактостатина (дофамина) или усиления продукции пролактолиберина, что приводит к гиперплазии лактотрофов с возможным развитием микро- или макроаденомы.

Длительно существующая ГП подавляет секрецию гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) и блокирует процесс стероидогенеза в гонадах, способствуя формированию синдрома гипогонадизма, который является составной частью синдрома ГП.

Пролактин-секретирующие аденомы являются самыми частыми опухолями гипофиза. Различают микроаденомы (размером менее 1 см), макроаденомы (более 1 см) и гигантские (более 4 см). Макроаденомы встречаются редко (около 10% пролактином), в основном у лиц мужского пола (соотношение микро- и макроадеом — 10:1 у женщин и 1:1 у мужчин).

Это, по-видимому, связано с меньшей выраженностью симптомов и более поздним выявлением. Возраст больных варьирует от 2 до 80 лет, чаще болеют женщины репродуктивного возраста.

У детей пролактиномы встречаются редко, более характерны макропролактиномы [6, 7]. По характеру роста выделяют инвазивные и неинвазивные пролактиномы, в зависимости от наличия или отсутствия прорастания в кавернозный синус.

Идиопатическая ГП

По некоторым данным наиболее часто встречается идиопатическая ГП, однако этиология и патогенез ее до конца не ясен. Предполагается, что гиперпролактинемия, микроаденомы и макроаденомы являются стадиями одного процесса, запускающегося в результате снижения влияния дофамина.

Другие авторы считают, что пролактиномы это следствие соматической мутации и к идиопатической гиперпролактинемии отношения не имеют. Возможно, развитие идиопатической или функциональной лактотропной дисфункции программируется на ранних этапах внутриутробного развития вследствие гипоксии гипоталамуса, что может вызывать нейротрансмиттерные нарушения, приводящие к дефектам дофаминергического контроля. Описаны семейные случаи, что

говорит о роли наследственной патологии в генезе данного заболевания [8].

При наличии макроаденомы гипофиза первыми жалобами могут являться головные боли, головокружения, сужение полей зрения, увеличение массы тела, задержка полового развития, а у мальчиков увеличение грудных желез.

Гиперпролактинемия в сочетании с несекретирующими опухолями гипоталамо-гипофизарной области, которые влияют на транспорт дофамина, вторично могут повышать концентрацию П. Подобное наблюдается при сдавлении ножки гипофиза гормоннепродуцирующими опухолями, а также опухолями гипофиза, которые кроме пролактина продуцируют соматотропный, аденокортикотропный гормоны, и другими объемными образованиями — краниофарингиомами, глиомами, менингиомами, эктопическими пинеаломами.

При синдроме пустого турецкого седла гипофизарный контроль ослабевает из-за изменения анатомии хиазмально-селлярной области. Регуляцию секреции пролактина нарушают инфильтративные процессы гипоталамо-гипофизарной области при системных заболеваниях (гистиоцитоз, саркоидоз, сифилис, туберкулез), лимфоцитарном гипофизите, сосудистых нарушениях, механическом и лучевом повреждении гипоталамо-гипофизарной области [4].

Пролактинома чаще встречается у девочек пубертатного периода и проявляется задержкой физического и полового развития. В некоторых случаях единственным симптомом ГП у них является нарушение менструального цикла. У девочек наблюдается позднее менархе, первичная аменорея и галакторея. Впоследствии обнаруживается гипоплазия наружных половых органов и молочных желез.

При развитии гиперпролактинемии в позднем возрасте возможны различные нарушения менструальной функции: нерегулярные менструации, олиго-, опсо-, альго-, вторичная аменорея, реже обильные маточные кровотечения или ановуляторный цикл. Может снижаться либидо, появляется сухость влагалища, гипоплазия матки вследствие гипоестрогении.

Появление или усиление гирсутизма, особенно у больных с олигоаменореей и аменореей, может быть обусловлено ГП. Повышение секреции П напрямую стимулирует стероидогенез в надпочечниках, поэтому у больных с аденомой гипофиза существенно увеличивается содержание ДГЭА и ДГЭА-С при умеренной тестостеронемии.

Галакторея, не связанная с беременностью или кормлением, варьирует от выделения нескольких капель при надавливании на железу до самопроизвольного истечения. Выраженность этого симптома зависит от уровня эстрогенов. В старшем возрасте ГП ведет к снижению полового влечения и потенции, а также к бесплодию. Недостаточность эстрогенов при ГП служит причиной повышения массы тела, задержки жидкости, остеопороза.

У мальчиков в препубертатном периоде развиваются евнухоидные пропорции тела: относительно длинные конечности, высокая талия, бедра относительно шире пояса нижних конечностей, отложение жира в области сосков, живота, у гребешков подвздошных костей, мышцы дряблые, слабые, голос высокий детский. Тестикулы умеренно гипоплазированы. В пубертатном периоде могут отсутствовать вторичные половые признаки, половое влечение, фертильность. У подростков галакторея встречается редко, т.к. они предварительно не эстрогенизированы.

Конституциональная задержка полового развития (КЗПР)

Одной из предполагаемых причин задержки полового созревания у таких подростков является функциональная

гиперпролактинемия. Факт повышения уровня П в ответ на стимуляционные пробы с хлорпропамидом и ТРГ, а также повышение суточного пула П отмечают у детей с КЗПР. Эти пробы отличают задержку пубертата от гипогонадотропного гипогонадизма, при котором уровень П снижен.

Функционально ГП может быть связана с ослаблением дофаминергического тонуса, что приводит к снижению импульсной секреции как гонадотропных гормонов, так и гормонов роста. В физиологических условиях П тормозит образование 5 α -дигидротестостерона из тестостерона за счет снижения активности 5 α -редуктазы. Кроме того, ГП может оказывать непосредственное ингибирующее влияние на секрецию гонадотропных гормонов [9].

ГП на фоне гипотиреоза развивается в ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов и повышения секреции ТРГ. Тиреолиберин является одним из основных факторов, стимулирующих как секрецию П, так и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ). Повышение его концентрации приводит к гиперсекреции этих двух гормонов.

Возможно, что ТРГ оказывает стимулирующее влияние на секрецию П через повышение экспрессии генов пролактолиберина и рецепторов к нему непосредственно в гипофизе. При длительном некомпенсируемом первичном гипотиреозе нередко выявляется гиперплазия гипофиза [9]. Подтверждением может служить редко встречающийся синдром Ван-Вика Громбаха у мальчиков, который характеризуется тяжелым декомпенсированным гипотиреозом, преждевременным половым развитием, гинекомастией, увеличением тестикул. У этих больных выявляется значительное повышение уровней ТТГ, П и гонадотропных гормонов. Низкую концентрацию тестостерона некоторые авторы объясняют ингибирующим действием П.

Адекватная заместительная терапия гипотиреоза тиреоидными гормонами нормализует секрецию П и ликвидирует гинекомастию.

Гинекомастия

Гинекомастия — увеличение грудных желез у мальчиков, может быть одним из симптомов гиперпролактинемии. В пубертатном периоде физиологическая гинекомастия встречается у большинства подростков. Увеличение железистой ткани, как правило, симметричное, ареолы уплотнены, могут быть болезненны и совпадают с 3–4 стадией полового развития. Основным органом-мишенью П являются молочные железы. Этот гормон стимулирует рост и развитие молочных желез и увеличивает число долек и протоков в них.

Предполагают, что одной из причин гинекомастии является избыточная конверсия эстрогенов из андрогенов в результате повышенной ароматазной активности. У некоторых юношей увеличение молочных желез визуально неотличимо от железистой ткани девушек-подростков. В большинстве случаев физиологическая гинекомастия не требует лечения и самостоятельно проходит через 1–2 года. У части юношей гинекомастия сохраняется после завершения пубертата, тогда ее относят к персистирующей гинекомастии. Галакторея у подростков встречается редко, так как они предварительно не эстрогенизированы.

Лечение идиопатической гинекомастии не разработано. У некоторых больных уменьшается ткань молочных желез при применении тамоксифена (антиэстроген) и тестолактона (блокирует ароматазную активность).

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Инфекционные заболевания уrogenитального тракта у подростков и молодежи как фактор риска формирования нарушений репродуктивного здоровья

Ю. Н. Кузнецова¹, кандидат медицинских наук

Н. В. Зильберберг, доктор медицинских наук

Н. П. Евстигнеева, доктор медицинских наук

ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ, Екатеринбург

Резюме. Выявлена высокая частота инфицирования уrogenитального тракта патогенными и условно-патогенными микроорганизмами у подростков и организованной молодежи, обратившихся за специализированной дерматовенерологической медицинской помощью.

Ключевые слова: подростки, молодежь, инфекции, передаваемые половым путем, репродуктивное здоровье, условно-патогенные микроорганизмы, воспалительные заболевания уrogenитального тракта.

Abstract. A high frequency of urogenital and opportunistic infection was revealed in adolescents and young people who applied for special medical dermato-venereologic help.

Keywords: teens, young, sexually transmitted infections, reproductive health, opportunistic pathogens, inflammatory diseases of the urogenital tract.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 11, 2014 год

При клинико-инструментальном обследовании наличие объективных признаков воспаления отмечено у 352 (74,1%) всех обследованных пациенток, у подростков в 1,3 раза чаще по сравнению с молодыми женщинами (у 92,4% и 68,9% пациенток соответственно, $p < 0,001$). У 25 (23,8%) пациенток первой и у 61 (16,5%) пациентки второй группы определялась очаговая или диффузная гиперемия преддверия влагалища ($p < 0,05$), эрозии и эктопии цервикального эпителия — у 61 (58,1%) пациентки первой и у 168 (45,4%) пациенток второй группы ($p < 0,05$), у 33 (31,4%) пациенток первой и 107 (28,9%)

пациенток второй группы — симптом контактной кровоточивости. Наличие патологического влагалищного отделяемого определялось у 64 (61,0%) и у 162 (43,8%) пациенток ($p < 0,001$), а «неприятный» запах отделяемого заднего свода влагалища у 22 (21,0%) и у 82 (22,2%) соответственно (табл. 3).

Пальпаторно болезненность в области матки, яичников и фаллопиевых труб отмечена у 10 (9,5%) пациенток 15–17 лет и у 46 (11,6%) в возрасте 18–24 лет. Данные бимануального обследования подтверждались данными ультразвукового исследования: признаки воспаления матки и ее придатков диагностированы у 47 (9,9%), спаечный процесс органов малого таза у 8 (1,7%) пациенток, поликистоз яичников (ПКЯ) у 7 (1,5%), миома матки у 1 (0,2%), эндометриоз и аде-

номиоз у 7 (1,5%), кисты яичников у 9 (1,9%) обследованных пациенток (табл. 4).

При исследовании микрофлоры уrogenитального тракта возбудители ИППП, и УПМ в диагностически значимых титрах выявлены у 349 (73,5%) всех пациенток (табл. 5), в том числе у 79,0% пациенток в возрастной группе 15–17 лет и 71,9% пациенток 18–24 лет. У 37,1% всех обследованных молодых женщин выявлено два и более возбудителей. Характерным является тот факт, что различные инфекционные агенты выявлены у 272 (77,3%) подростков и молодежи с объективными проявлениями уrogenитальных инфекций (в том числе у 79 (81,4%) пациенток в возрасте 15–17 лет и 193 (75,7%) в возрасте 18–24 лет) и у 77 (62,2%) пациенток без признаков воспаления уrogenитального тракта (в том

¹ Контактная информация:
kjn@mail.ru

Таблица 3

Данные клинического осмотра пациенток исследуемых групп

Клинические проявления **	1-я группа, n = 105		2-я группа, n = 370	
	Абс.	%	Абс.	%
Очаговая или диффузная гиперемия преддверия	25	23,8*	61	16,5
Эрозии и эктопии цервикального эпителия	61	58,1*	168	45,4
Контактная кровоточивость	33	31,4	107	28,9
Патологическое влагалищное отделяемое	64	61,0*	162	43,8
Неприятный запах влагалищного отделяемого	22	21,0	82	22,2
Клинические проявления отсутствуют	8	7,6	123	31,1*

Примечание. * достоверные различия в двух независимых группах при $p < 0,05$; ** поливариантный признак; n — число пациентов.

Таблица 4

Данные ультразвукового обследования органов малого таза пациенток исследуемых групп

УЗ-признаки	1-я группа, n = 105		2-я группа, n = 370	
	Абс.	%	Абс.	%
Признаки воспаления	6	5,7	41	11,1*
Спаечный процесс	0	0,0	8	2,2*
Поликистоз яичников	1	1,0	6	1,6
Миома матки	0	0,0	1	0,3
Эндометриоз	0	0,0	5	1,4*
Киста яичника	3	2,9	6	1,6
Аденомиоз	0	0,0	2	0,5
Гипоплазия матки	0	0,0	4	1,1*
Без патологии	95	90,5	314	84,9

Примечание. * достоверные различия в двух независимых группах при $p < 0,05$; n — число пациентов.

Таблица 5

Частота выделения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов из урогенитального тракта у подростков и молодых женщин

ИППП**	1-я группа, n = 83		2-я группа, n = 266	
	Абс.	%	Абс.	%
Сифилис	2	2,4	3	1,1
Гонококковая инфекция	5	6,0*	2	0,8
Трихомониаз	2	2,4	2	0,8
Хламидийная инфекция	20	24,1	67	25,2
ВЗ УГТ, ассоциированные с генитальными микоплазмами	33	39,8	107	40,2
Бактериальный вагиноз	29	34,9	88	33,1
Аэробный вагинит	21	25,3	55	20,7
Вульвовагинальный кандидоз	21	25,3	54	20,3
Аногенитальные бородавки	16	19,3*	30	11,3
Генитальный герпес	8	9,6	19	7,1
Латентная папилломавирусная инфекция шейки матки (ВПЧ 16-го, 18-го типов)	13	15,7	28	10,5
ЦМВ-инфекция	6	7,2	20	7,5

Примечание. * достоверные различия в двух независимых группах при $p < 0,05$; ** поливариантный признак; n — число пациентов.

числе у 4 (50,0%) пациенток в возрасте 15–17 лет и 73 (63,5%) в возрасте 18–24 лет). Также установлена высокая частота инфицирования урогени-

тального тракта подростков и молодых женщин (60,3%), обратившихся для профилактического обследования и считающих себя здоровыми.

Наиболее часто у пациенток обеих групп диагностировался бактериальный вагиноз (34,9% и 33,1% соответственно) и воспалительные заболе-

Таблица 6

Инфекционный индекс патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из урогенитального тракта у пациенток исследуемых групп

Инфекционный индекс	1-я группа, n = 105		2-я группа, n = 370	
	Абс.	%	Абс.	%
1	36	34,3	138	37,3
2	22	21,0	70	18,9
3	9	8,6	40	10,8
Более 3	16	15,2*	18	4,9
ИППП и УПМ не выявлены	22	21,0	104	28,1

Примечание. * достоверные различия в двух независимых группах при $p < 0,001$; n — число пациенток.

вания, ассоциированные с генитальными микоплазмами (39,8% и 40,2% соответственно), хламидийная инфекция (24,1% и 25,2% случаев соответственно) и урогенитальный кандидоз (25,3% и 20,3% соответственно). Однако среди пациенток первой группы 15–17 лет достоверно чаще выявлялись гонококковая инфекция (6,0%) и аногенитальные бородавки (19,3%), сопровождающиеся выраженными клиническими проявлениями, которые, вероятно, и обусловили более раннее обращение таких пациенток за медицинской помощью. Обращает на себя внимание, что у пациенток 15–17 лет также достоверно чаще выявлено инфицирование различными вирусами (вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ), папилломавирус человека (ВПЧ)) — у 40,9% и 26,2% соответственно ($p = 0,01$) и микст-инфицирование урогенитального тракта более чем тремя возбудителями (табл. 6).

Дисбиоз влагалищной микрофлоры, выражающийся в достоверном снижении количества или полном отсутствии лактофлоры и пролиферации условно-патогенных микроорганизмов (*E. coli*, *Enterococcus* spp., *St. agalactiae*, *Proteus* spp., *S. aureus*) в диагностически значимых титрах выявлен у 193 (40,6%) обследованных молодых женщин, в том числе у 50 (47,6%) пациенток первой и у 143 (38,6%) пациенток второй группы ($p \leq 0,05$).

Выводы

Различные возбудители ИППП выявляются у 79,0% подростков и 71,9% лиц молодого возраста, обратившихся за специализированной медицинской помощью, в том числе у 62,6% пациентов без клинических симптомов заболевания. В отличие от молодежной подростковая популяция характеризуется недостаточным

уровнем профилактического обследования (20,0% подростков и 30,3% молодых женщин, $p \leq 0,01$), наличием более выраженных клинических проявлений (77,1%) и, как следствие, более ранним обращением за медицинской помощью (48,2%, $p \leq 0,05$). У подростков достоверно чаще диагностируются вирусные ИППП (в 1,4 раза, $p \leq 0,01$), в том числе аногенитальные бородавки (в 1,7 раза, $p \leq 0,05$), гонококковая инфекция (в 7,5 раз, $p \leq 0,01$) и микстинфицирование тремя и более возбудителями (19,3% и 6,8% соответственно, $p \leq 0,05$). Микрофлора урогенитального тракта подростков и молодежи характеризуется наличием условно-патогенных микроорганизмов (*E. coli*, *Enterococcus* spp., *St. agalactiae*, *Proteus* spp., *S. aureus*) в диагностически значимых титрах и снижением количества или полным отсутствием лактофлоры (47,6% и 38,6% соответственно, $p \leq 0,05$), а воспалительные заболевания, ассоциированные с генитальными микоплазмами, диагностируются у 39,8 и 40,2% подростков и молодежи соответственно. ■

Литература

1. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Лебедева М. Г. и др. Репродуктивный потенциал России — грани проблемы, перспективы коррекции // Сборник тезисов Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика — новые горизонты». М., 2010. С. 280–282.
2. Рахматулина М. Р. Повышение качества оказания специализированной медицинской помощи детям с урогенитальными инфекциями: автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2009. 41 с.
3. Рахматулина М. Р., Васильева М. Ю. Подростковые специализированные центры профилактики и лечения инфекций, передаваемых половым путем: итоги работы и перспективы развития // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 5. С. 32–40.
4. Лесная И. Н. Система мероприятий по контролю над распространением инфекций, передаваемых половым путем, на территории Российской Федерации. Автореф. дис. докт. мед. наук. Екатеринбург, 2011. 37 с.
5. Кунгуров Н. В., Зильберберг Н. В., Кузнецова Ю. Н., Евстигнеева Н. П. Специализированная медицинская помощь подросткам и молодежи с инфекциями, передаваемыми половым путем: состояние вопроса и пути оптимизации // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2013. № 2 (25). С. 48–57.
6. Кравец Т. А. Социально-психологические характеристики и сексуальное поведение девушек-подростков, заболевших сифилисом. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2003. 23 с.
7. Малишевская Н. П., Уфимцева М. А., Попова Е. В., Барановская Т. Н., Коробова Г. Г. Социально-личностная характеристика подростков, больных гонореей // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008. № 1. С. 58–60.
8. Попова Е. В., Малишевская Н. П., Сырнева Т. А., Сурганова В. И. Заражение венерическими заболеваниями несовершеннолетних детей при сексуальном насилии // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010. № 1. С. 44–48.
9. Кузнецова Ю. Н. Особенности сексуального поведения подростков и молодежи. Уровень информированности о клинических проявлениях, последствиях и мерах профилактики ИППП // Уральский медицинский журнал. 2011. № 08 (86), 7. С. 73–79.
10. Marshall B. D., Kerr T., Shovelier J. A. et al. Homelessness and unstable housing associated with an increased risk of HIV and STI transmission among street-involved youth // Health Place. 2009. Vol. 15 (3). P. 753–760.
11. Seth P., Wingood G. M., DiClemente R. J., Robinson L. S. Alcohol use as a marker for risky sexual behaviors and biologically confirmed sexually transmitted infections among young adult African-American women [Text] // Womens Health Issues. 2011. V. 21 (2). P. 130–135.

Новые критерии в оценке эффективности лечения больных гонартрозом

А. С. Канаев*, доктор медицинских наук

Н. П. Акимов*

С. Н. Шатохина**, ¹, доктор медицинских наук, профессор

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

* ФГБОУ ВПО РУДН, Москва

** ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Резюме. Краевая дегидратация синовиальной жидкости, оцениваемая по составу анизоморфонов, может служить объективным критерием эффективности проводимой терапии у больных первичным гонартрозом и критерием тяжести дегенеративно-дистрофического процесса при вторичном гонартрозе.

Ключевые слова: гонартроз, синовиальная жидкость, метод клиновидной и краевой дегидратации биологических жидкостей, анизоморфоны.

Abstract. Marginal dehydration of synovial fluid estimated by the constitution of anisomorphones can serve an objective criteria of the therapeutic efficiency in patients suffering from primal gonarthrosis and the criterion of degenerative-dystrophic process severity in secondary gonarthrosis.

Keywords: gonarthrosis, synovial fluid, method of wedge and marginal dehydration of biological fluid, anisomorphones.

Синовиальная жидкость (СЖ) является одним из структурных компонентов синовиального сустава, который обеспечивает подвижное соединение костных элементов скелета. Эта жидкость отличается от других жидких сред организма выраженной вязкостью. С физических представлений ее особенности объясняются наличием в ней свойств неньютоновской жидкости (зависимость вязкости СЖ от изменений скорости ее течения) и свойств тиксотропии (зависимость вязкости от механических воздействий). Это означает, что СЖ способна восстанавливать разрушенную механическим воздействием исходную структуру за счет наличия в ней высокополимерного гиалуронана, взаимодействующего с многочисленными белковыми компонентами [1]. Представление о СЖ как об особом экстрацеллюлярном матриксе, объединяющем в диартродальном суставе разновидности соединительной ткани (суставные хрящи, капсула сустава и внутрисуставные связки, синовиальная мембрана), повышает значение этой жидкости в качестве объекта исследований в клинической практике.

К настоящему времени интерес исследователей к структурной организации СЖ проявился в связи с внедрением

в практику новой диагностической технологии — морфологии неклоточных тканей организма («Литос-система»). Данная технология включает два способа получения диагностической информации: клиновидную и краевую дегидратацию [2, 5]. С помощью метода клиновидной дегидратации СЖ была получена картина ее системной организации в норме, а также был установлен морфологический маркер артроза, в том числе на доклинической стадии [3]. Публикаций, посвященных значению метода краевой дегидратации СЖ в оценке эффективности лечения больных остеоартрозом, в изученной нами литературе мы не встретили. Поэтому цель настоящего исследования заключалась в определении значимости методов клиновидной и краевой дегидратации в оценке эффективности проводимой терапии у больных гонартрозом.

Материалы и методы исследования

Исследована СЖ 35 пациентов с гонартрозом, возраст которых составил от 41 года до 84 лет. Пациенты были разделены на три группы. Первая группа включала 17 больных с первичным гонартрозом (11 женщин и 6 мужчин), у которых СЖ для исследования забиралась дважды — до начала консервативной терапии и через 6 месяцев лечения. Во вторую группу вошли 11 больных гонартрозом (7 женщин

и 4 мужчин), у которых ранее проводилась консервативная и малоинвазивная хирургическая терапия в объеме артроскопической ревизии, санации полости сустава и механического дебрідмента мягкотканых структур. В третью группу вошли 7 пациентов (5 женщин и 3 мужчин), которым в связи с выраженностью заболевания одноэтапно было произведено оперативное лечение в объеме тотального эндопротезирования коленного сустава. Исследование СЖ у больных второй и третьей групп проводилось однократно до начала лечения. В качестве консервативной терапии использовалось интраартикулярное введение препаратов гиалуроновой кислоты, а также параартикулярные блокады с раствором глюкокортикостероидов.

СЖ исследовалась методами клиновидной и краевой дегидратации [2].

Суть метода клиновидной дегидратации состоит в том, что в процессе испарения воды в капле биологической жидкости происходит перераспределение растворенных веществ в строгом соответствии с их осмотической активностью, гидрофильностью, молекулярным весом, агрегатным состоянием и другими физико-химическими параметрами. Для этого капля СЖ (0,01–0,02 мл) помещалась в окошко пластиковой тест-карты диагностического набора «Литос-система» и высушивалась при температуре 20–25 °С, относительной влажности 65–70% и минимальной под-

¹ Контактная информация:
sv_n@list.ru

вижности окружающего воздуха. При полной дегидратации капли СЖ получали высушенную пленку — фацию, при микроскопии которой оценивали системное структуропостроение всех веществ, находившихся ранее в хаотическом состоянии. Зная морфологическую картину нормы СЖ [3], отмечали особые структуры, которые являлись маркерами различных патологических состояний (деструкции, воспаления, интоксикации).

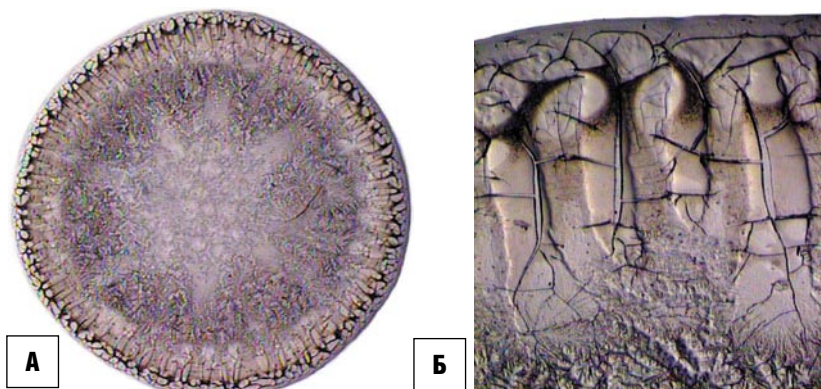
Метод краевой дегидратации заключался в замедленном фазовом переходе жидкокристаллических структур (систем «липид–вода», «липид–белок–вода») в кристаллическое состояние. Сформированные кристаллические структуры (сферолиты, дендриты, веерные и др.) можно наблюдать только в поляризованном свете за счет их способности к анизотропии (двулучепреломлению), в связи с чем эти структуры получили название «анизоморфоны» [6]. Метод краевой дегидратации биологических жидкостей осуществлялся следующим образом: в ячейки стеклянной тест-карты наносилось по 20 мкл СЖ, которые накрывались покровными стеклами. Дегидратация длилась медленно, в течение 3–4 суток. Испарение воды происходило через зазор между поверхностью тест-карты и покровного стекла при температуре 25 °С и относительной влажности 55–60%. Изучение анизоморфонов проводилось с помощью поляризационного микроскопа DM2500 фирмы Leica.

Результаты и обсуждение

При исследовании фаций СЖ (метод клиновидной дегидратации) у всех обследуемых больных определялся маркер остеоартроза в виде веретеновидных структур, которые системно, с наличием радиальной симметрии, отдаленных друг от друга относительно равными промежутками, заполняют промежуточную зону фации (рис. 1). После проведения консервативной терапии больным первой группы при повторном исследовании СЖ (через 6 мес) морфологический маркер остеоартроза оставался практически без изменений.

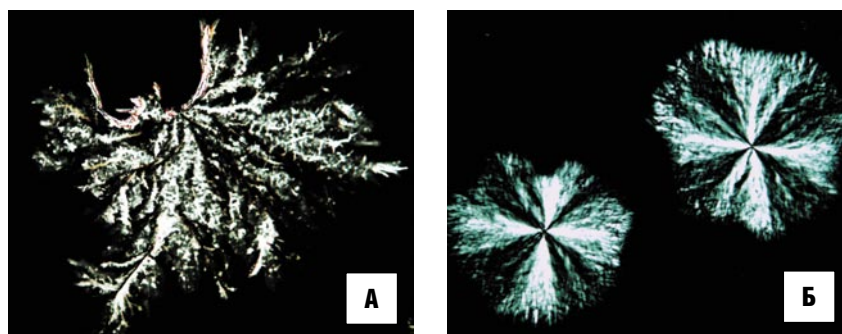
При изучении структур СЖ методом краевой дегидратации были получены различия в составе анизоморфонов у больных сравниваемых групп.

Анизоморфоны больных первой группы до начала консервативной терапии были представлены сферолитами с признаками деструкции (изменение формы,



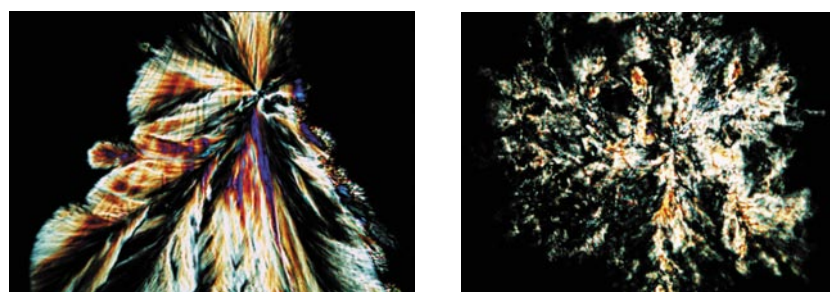
Веретеновидные структуры в промежуточной зоне фации — маркер остеоартроза (показан стрелками): а — увеличение $\times 10$; б — увеличение $\times 80$.

Рис. 1. Фация синовиальной жидкости и ее фрагмент больного гонартрозом



А — деструкция сферолита до начала консервативной терапии, увеличение $\times 630$; б — сферолиты нормы спустя 6 месяцев после лечения, увеличение $\times 400$. Микроскопия в поляризованном свете.

Рис. 2. Анизоморфоны синовиальной жидкости больной Р. с первичным гонартрозом

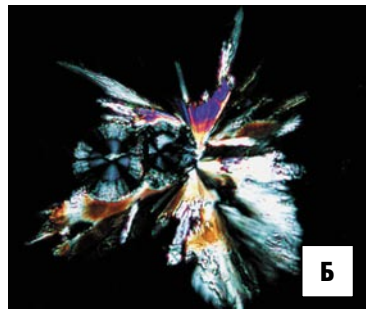
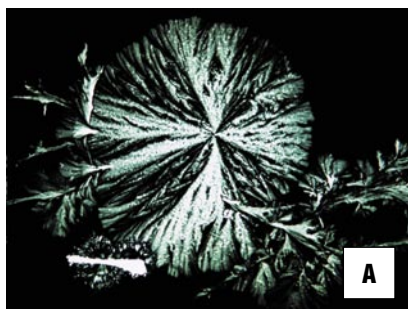


Микроскопия в поляризованном свете. Увеличение $\times 400$.

Рис. 3. Полихромия анизоморфонов синовиальной жидкости больного Б. с гонартрозом после проведенных ранее курсов консервативной терапии с артроскопической ревизией сустава

наличие включений со слабовыраженной полихромией; рис. 2а). Однако через 6 месяцев после терапии у большинства больных наряду с деструктивными анизоморфонами определялись и сферолиты нормы (рис. 2б), что характеризовало положительный эффект лечения. У этих пациентов значительно снизилась выраженность болевого синдрома как

в покое, так и после физической нагрузки; исчезли «стартовые» боли, перестали беспокоить «ночные» боли; увеличился объем пассивных и активных движений, при этом субъективно уменьшился «хруст» в пораженных суставах. Кроме того, часть пациентов отказалась от приема нестероидных противовоспалительных средств, а часть — снизила



А — микросферолит в краевой зоне крупного монохромного сферолита (стрелка); б — два микросферолита в центре полихромного (стрелки). Микроскопия в поляризованном свете. Увеличение $\times 400$

Рис. 4. Анизоморфны синовиальной жидкости больной В. перед операцией в объеме тотального эндопротезирования коленного сустава

Таблица

Анизоморфны, которые определялись у больных гонартрозом

Анизоморфны синовиальной жидкости	Группы больных гонартрозом			
	Первая (n = 17) до лечения	Первая (n = 17) через 6 мес после лечения	Вторая (n = 11) вторичный гонартроз	Третья (n = 7) вторичный гонартроз
Сферолиты нормы	0	15	0	0
Сферолиты со слабовыраженной деструкцией	17	17	0	0
Сферолиты со слабовыраженной деструкцией и полихромией	12	15	11	0
Сферолиты с выраженной деструкцией	17	8	11	7
Сферолиты с деструкцией и полихромией	0	0	11	7
Сферолиты с деструкцией и вставкой микросферолита	0	0	0	7
Сферолиты с деструкцией, полихромией и вставкой микросферолита	0	0	0	7

их суточную дозу. Таким образом, метод краевой дегидратации, характеризующий изменение состава анизоморфонов СЖ больных гонартрозом первой группы в направлении к нормализации, позволяет объективно оценить эффективность терапии у каждого конкретного больного.

Отличительный признак деструктивных анизоморфонов СЖ больных второй группы — выраженная полихромия. В качестве примера на рис. 2 приведены деструктивные анизоморфны с выраженной полихромией у больного Б., 74 лет, входящего в состав второй группы.

Полихромия анизоморфонов СЖ можно объяснить проявлением защитной биоминерализации, обусловленной проводимой ранее консервативной и малоинвазивной хирургической терапией в объеме артроскопической ревизии. «Высаливание» органического детрита в результате медикаментозного вмешательства на определенный период времени замедляет течение воспа-

лительного и деструктивного процесса в суставе. Однако при этом происходит изменение физико-химических свойств жидкой среды сустава за счет агрегации белково-липидных структур с минеральным компонентом, в основном с ионами кальция и фосфора, которые при исследовании СЖ методом краевой дегидратации дают эффект полихромии в поляризованном свете.

У всех больных гонартрозом третьей группы в составе анизоморфонов, характеризующихся признаками деструкции и полихромии, определялась аномальная агрегация макромикросферолит, т. е. включение мелкого сферолита в структуру крупного (рис. 4).

Подобная аномальная агрегация «макромикросферолит» была описана ранее в сыворотке крови больных хроническими заболеваниями различных органов, т. е. являлась морфологическим маркером длительно протекающей хронической патологии [4].

В табл. приведен перечень анизоморфонов, которые определялись в сравниваемых группах больных гонартрозом.

Из данных, представленных в табл., видно, что степень выраженности деструкции, полихромии, аномальной агрегации анизоморфонов СЖ больных гонартрозом соответствует степени тяжести дегенеративно-дистрофических изменений в коленном суставе. Вместе с тем появление сферолитов нормы в СЖ больных первичным гонартрозом после проведенной консервативной терапии свидетельствует о ее эффективности.

Проведенные нами исследования СЖ трех групп больных гонартрозом с различной степенью тяжести показали, что:

- метод клиновидной дегидратации СЖ характеризует интегральную картину патологического процесса в суставе и не позволяет улавливать тонкие изменения, происходящие в СЖ после проведенной консервативной терапии;
- метод краевой дегидратации СЖ, оцениваемый по составу анизоморфонов, может служить объективным критерием эффективности проводимой терапии у больных первичным гонартрозом и критерием тяжести дегенеративно-дистрофического процесса при вторичном гонартрозе.

Таким образом, дальнейшее совершенствование методов диагностики патологических процессов и систем контроля проводимой терапии по оценке структурной организации СЖ является актуальной задачей современной артрологии. ■

Литература

1. Омельяненко Н. П., Слуцкий Н. П. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Под ред. акад. РАН С. П. Миронова. Т. 2. С. 364—381.
2. Шабалин В. Н., Шатохина С. Н. Морфология биологических жидкостей человека. М.: Хризостом, 2001, 303 с.
3. Шатохина С. Н., Зар В. В., Волошин В. П., Шабалин В. Н. Диагностика артроза по морфологической картине синовиальной жидкости // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова № 2 (апрель-июнь). 2010. С. 20—24.
4. Шатохина С. Н., Шабалин В. Н. Атлас структур неклоточных тканей человека в норме и патологии. Т. 2. Морфологические структуры сыворотки крови. М.: Триада, 2013. 238 с.
5. Shabalin V. N., Shatokhina S. N. Diagnostic markers in the structures of human biological liquids // Singapore Med J. 2007; 48 (5); p. 440—446.



Ассоциация полиморфизма гена ICAM-1 с прогрессирующим течением хронического гепатита С

К. Р. Дудина*,¹, доктор медицинских наук

К. А. Царук**

С. А. Шутько*, кандидат медицинских наук

О. О. Знойко*, доктор медицинских наук

Д. Д. Абрамов***, кандидат биологических наук

Н. О. Бокова*, кандидат медицинских наук

К. С. Скрупский*

Н. Д. Юшук*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

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

**ГКУЗ ИКБ № 1 ДЗМ, Москва

***ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, Москва

Резюме. Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов rs281437 гена ICAM-1 и ассоциации с прогрессирующим течением хронического гепатита С в московской популяции.

Ключевые слова: полиморфизм гена, вирус гепатита С, rs281437 гена ICAM-1, хронический гепатит С, цирроз печени.

Abstract. Comparative analysis of the degree of incidence of alleles and genotypes of rs281437 of ICAM-1 gene, and association with progressing clinical course of chronic C hepatitis in Moscow population, was done.

Keywords: gene polymorphism, C hepatitis virus, rs281437 of ICAM-1 gene, chronic C hepatitis, cirrhosis.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных оценке генетически детерминированных рисков развития фиброза и цирроза печени (ЦП) у больных хроническим

гепатитом С (ХГС), до настоящего времени не выявлено определенной взаимосвязи между конкретными генетическими маркерами неблагоприятного исхода данного заболевания. Поскольку фиброз печени наиболее быстрыми темпами прогрессирует у пациентов с выраженным воспалением в печени, проявляющимся высоким индексом гистологической активности, осо-

бый интерес вызывают генетические детерминанты, предопределяющие ход иммунологических реакций.

Как известно, в патогенезе развития воспаления при хронических вирусных гепатитах ключевую роль играют клеточные иммунные реакции. При инфицировании вирусом гепатита В (HBV) и вирусом гепатита С (HCV) регистрируется повышенная экспрес-

¹ Контактная информация:
dudinakr@mail.ru

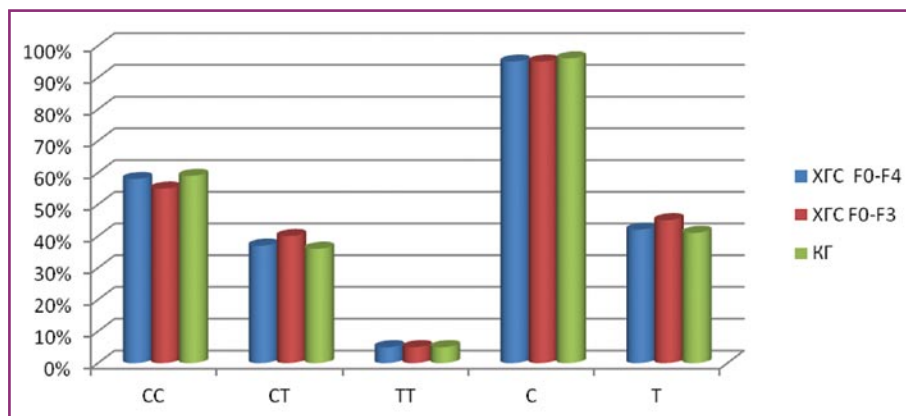


Рис. 1. Частота встречаемости носительства аллелей и генотипов rs281437 гена ICAM-1 у больных ХГС с различными стадиями фиброза печени и в группе контроля

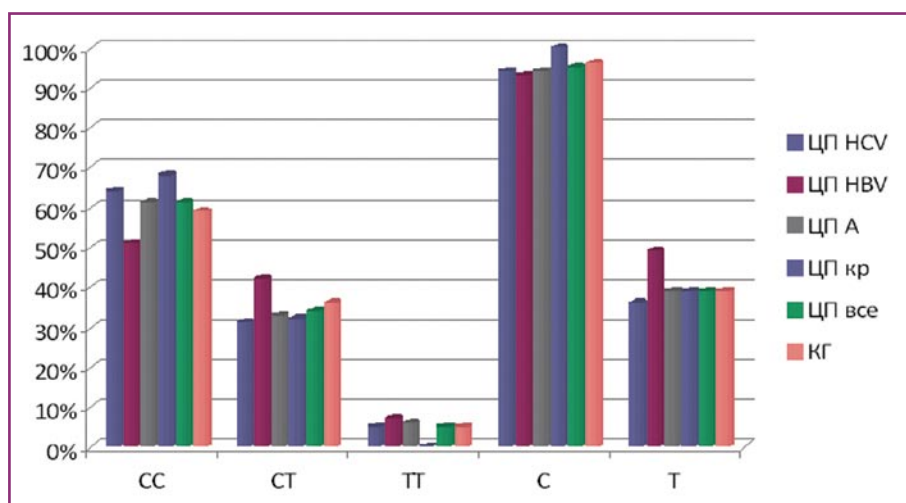


Рис. 2. Частота встречаемости носительства аллелей и генотипов rs281437 гена ICAM1 у больных ЦП различной этиологии и в группе контроля

сия на гепатоцитах детерминант МНС 1-го класса, необходимых для адекватного представления антигенов, а также — межклеточных адгезивных молекул, которые играют важную роль в активации Т-клеток и их миграции в ткани-мишени [1].

В инициации иммунологических реакций важную роль играет система межклеточной адгезии ICAM-1 (CD54)/LFA-1 (CD11a/CD18). ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1, молекула межклеточной адгезии 1-го типа, принадлежащая к суперсемейству иммуноглобулинов) инициирует движение иммунорегуляторных клеток и взаимодействие иммунокомпетентных клеток между собой [2, 3]. Лигандами для ICAM-1 являются лейкоцитарный интегрин LFA-1 (Lymphocyte Function-Associated Antigen-1), опосредующий адгезию между клетками и клеткой к экстрацеллюлярному матриксу, и Mac-1, опосредующий адгезию гранулоцитов [4, 5].

Сигналом для активации адгезивных молекул, в частности, ICAM-1/LFA-1, является распознавание детерминант МНС на поверхности антиген-презентирующих клеток наивными Т-клетками. В последующем эффекторные Т-клетки (Т-хелперы и цитотоксические лимфоциты) мигрируют в очаг воспаления и взаимодействуют с клетками-мишенями [3].

Экспрессия ICAM-1 постоянна и регистрируется на различных клетках (лимфоциты, моноциты, эозинофилы, тканевые макрофаги, фибробласты, эндотелий, тимусный эпителий, скелетные миоциты и др.). При возникновении воспалительного процесса в ответ на действие цитокинов (ИЛ-1, ИФН-γ) их экспрессия становится избыточной в клетках-мишенях [2, 6, 7]. Изменения уровня экспрессии молекулы ICAM-1 на мембране клеток наблюдаются при активации иммунной системы при воспалительных процессах. Экспрессия ICAM-1 повы-

шается при различных патологических процессах. Так, в 2014 г. показана связь полиморфизмов rs5491, rs281432, и rs281437 гена ICAM-1 с развитием атеросклероза коронарных сосудов, а также с повышенными уровнями триглицеридов, аполипопротеина А и В в китайской популяции больных [8]. Выявлена связь полиморфизмов rs5491 (K56M) и rs5498 (K469E) гена ICAM-1 с развитием у детей астмы и повышенной экспрессией белка ICAM-1 [9, 10]. В различных этнических группах выявлена связь полиморфизмов rs5498 (K469E) и rs1799969 (R241G) гена ICAM-1 с болезнью Бехчета [11]. В 2013 году был показан значимый вклад SNP R241 G в сочетании с SNP K469E гена ICAM-1 в развитие первичных опухолей головного мозга у населения Турции [12]. Кроме того, показана ассоциация полиморфизмов гена ICAM-1 с тяжестью течения малярии [13] и афтозного стоматита [14].

В доступной научной литературе имеются единичные исследования, касающиеся ассоциативных связей полиморфного гена ICAM-1 с течением хронических вирусных гепатитов. Так, при хронической HBV-инфекции показано, что полиморфизмы rs5498 (K469E) и rs1799969 (R241G) гена ICAM-1 ассоциировались с восприимчивостью к HBV и формированию ЦП в исходе хронического гепатита В [15]. Ранее было показано, что при ХГС значительно увеличиваются сывороточные концентрации и экспрессия ICAM-1 на гепатоцитах [16, 17].

В 2013 г. опубликована работа, показавшая ассоциацию rs281437 гена ICAM-1 с тяжелым фиброзом печени у больных ХГС, инфицированных 4-м генотипом HCV, в то же время не было выявлено связи полиморфизмов rs5498 и rs12979860 данного гена со степенью выраженности фиброза печени. Показано, что у пациентов с Т-аллелью rs281437 риск развития тяжелого фиброза приблизительно в 13 раз выше по сравнению с пациентами с С-аллелью (OR = 13,0; CI: 1,32–128,11, P = 0,028) [18].

Учитывая актуальность поиска генетических предикторов неблагоприятного течения заболевания, наличие патогенетической взаимосвязи хронического вирусного гепатита С с особенностями экспрессии ICAM-1, целью настоящего исследования была оценка роли полиморфизма rs281437 гена ICAM-1 в развитии про-

Распределение аллелей и генотипов rs281437 гена ICAM-1 больных ХГС F4 в сопоставлении с группой спонтанных реконвалесцентов, а также у больных ХГС с минимальным и выраженным фиброзом печени

Таблица 1

rs281437 ICAM1	ХГС F4 (n = 146), абс./%	СР (n = 11), абс./%	χ^2 ; p	OR, 95% CI	ХГС F0-F1 (n = 93), абс./%	ХГС F2-F3 (n = 124), абс./%	χ^2 ; p	OR, 95% CI
Аллели, абс./%								
C	231/79	13/62	$\chi^2 = 4,733$; p = 0,0296	OR = 2,6, 95% CI [1,07–6,42]	138/74	192/77	$\chi^2 = 0,607$; p = 0,4359	–
T	61/21	9/41			48/26	56/23		
Носительство аллелей, абс./%								
C	138/94	11/100	$\chi^2 = 0,635$; p = 0,4255	–	85/94	121/98	$\chi^2 = 4,222$; p = 0,0399	OR = 3,8, 95% CI [0,98–14,73]
T	53/36	9/82	$\chi^2 = 14,294$; p = 0,0002	OR = 7,9, 95% CI [1,64–37,9]	40/43	53/43	$\chi^2 = 0,002$; p = 0,9684	–
Носительство генотипов, абс./%								
CC	93/64	2/18	$\chi^2 = 8,869$; p = 0,0029	OR = 7,9, 95% CI [1,64–37,9]	53/57	71/57	$\chi^2 = 0,002$; p = 0,9684	–
CT	45/31	9/82	$\chi^2 = 11,789$; p = 0,0006	OR = 10,1, 95% CI [2,09–48,64]	32/34	50/40	$\chi^2 = 0,791$; p = 0,3739	–
TT	8/5	0/0	$\chi^2 = 0,635$; p = 0,4255	–	8/9	3/3	$\chi^2 = 4,222$; p = 0,0399	OR = 3,8, 95% CI [0,98–14,73]

Примечание. СР — спонтанные реконвалесценты.

грессирующего течения ХГС у представителей московской популяции (европеоидной расы).

Материалы и методы исследования

В исследование, проведенное методом «случай-контроль», включены 297 больных ХГС с различными стадиями фиброза печени (F0-F3) и сроком наблюдения пациентов от 1 года и выше. Средний возраст больных — 38 ± 1 год, мужчины/женщины = 175 (59%)/122 (41%). Для последующего анализа из группы больных ХГС были выделены пациенты с известной стадией фиброза печени:

- 93 взрослых больных ХГС со стадиями фиброза печени F0-F1 (мужчины/женщины — 56/37, средний возраст — 37 ± 1 год);
- 124 взрослых больных ХГС со стадиями фиброза печени F2-F3 (мужчины/женщины — 81/45, средний возраст — 39 ± 1 год).

Кроме того, в исследование включены 11 спонтанных реконвалесцентов HCV (мужчины/женщины — 7/4, средний возраст — 41 ± 6 лет) и 271 больной ЦП различной этиологии: 146 больных ЦП HCV-этиологии (ЦП HCV, мужчины/женщины — 90/56, средний возраст — 51 ± 1 год); 55 больных ЦП HBV-этиологии (ЦП HBV, мужчины/женщины — 38/17, средний возраст — 51 ± 2 года); 36 больных алкогольным ЦП (ЦП А, мужчины/женщины — 32/4, средний возраст — 48 ± 2 года); 34 больных криптогенным ЦП

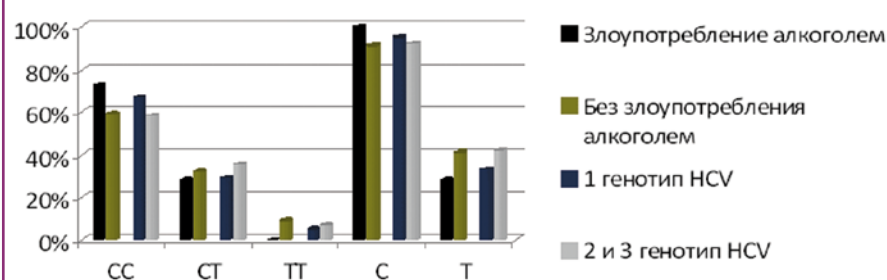


Рис. 3. Частоты встречаемости носительства аллелей и генотипов rs281437 гена ICAM-1 у больных ЦП в исходе ХГС, злоупотребляющих и не злоупотребляющих алкоголем, а также инфицированных различными генотипами HCV

(ЦП кр, мужчины/женщины — 22/12, средний возраст — 52 ± 2 года). В группу больных ЦП HBV-этиологии включены пациенты с моноинфекцией HBV и 24 (44%) пациента с ЦП смешанной этиологии (HBV + HCV, HBV + HDV, HBV + HCV + HDV). Для проведения популяционно-генетического анализа в группу контроля включено 202 здоровых донора (мужчины/женщины — 109/93, средний возраст — 56 ± 2 года). Критериями не включения в исследование были наличие ВИЧ-инфекции, психических заболеваний и тяжелой соматической патологии. Проведение генетического анализа пациентам выполнялось после подписания информированного согласия.

Всем пациентам проведено определение серологических маркеров вирусных гепатитов методом иммуноферментного анализа (ИФА) и генетического материала HCV методом

полимеразной цепной реакции (ПЦР). Стадии фиброза печени определялись с применением пункционной биопсии печени и/или транзитной фиброэластометрии. Биоматериалом для выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) человека была кровь, которую собирали в вакуумные пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). Выделение ДНК из образцов периферической крови проводили с использованием комплекта реагентов «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» (ЗАО «НПФ ДНК-Технология»), согласно инструкции к комплекту. Генотипирование образцов ДНК человека проведено с помощью модифицированного метода «примыкающих проб». Для определения однонуклеотидных замен rs281437 гена ICAM-1 использовали метод «примыкающих проб» (adjacent probes, kissing probes).

Таблица 2

Распределение аллелей и генотипов rs281437 гена ICAM-1 у больных ХГС F4 мужского и женского пола, а также у больных ХГС F0-F3 со стеатозом печени в сопоставлении с группой контроля

rs281437 ICAM1	ХГС F4 муж (n = 90), абс./%	ХГС F4 жен (n = 56), абс./%	χ^2 ; p	OR, 95% CI	Стеатоз печени (n = 23), абс./%	КГ (n = 202), абс./%	χ^2 ; p	OR, 95% CI
Аллели, абс./%								
C	151/84	80/72	$\chi^2 = 6,486$; p = 0,0109	OR = 2,08, 95% CI [1,18–3,69]	23/50	313/77	$\chi^2 = 16,481$; p = 0,0001	OR = 0,29, 95% CI [0,16–0,54]
T	29/16	32/29		OR = 0,48, 95% CI [0,27–0,85]	23/50	91/23		OR = 2,34, 95% CI [1,25–4,39]
Носительство аллелей, абс./%								
C	87/97	51/91	$\chi^2 = 2,087$; p = 0,1486	–	22/96	193/96	$\chi^2 = 0,01$; p = 0,9811	–
T	26/29	27/48	$\chi^2 = 5,575$; p = 0,0182	OR = 2,29, 95% CI [1,14–4,59]	22/96	82/41	$\chi^2 = 25,182$; p = 0,0001	OR = 32,2, 95% CI [4,26–243,6]
Носительство генотипов, абс./%								
CC	64/71	29/52	$\chi^2 = 5,575$; p = 0,0182	OR = 2,29, 95% CI [1,14–4,59]	1 /4	120/ 59	$\chi^2 = 25,182$; p = 0,0001	OR = 32,2, 95% CI [4,26–243,6]
CT	23/26	22/39	$\chi^2 = 3,052$; p = 0,0806	–	21/92	73/36	$\chi^2 = 23,835$; p = 0,0001	OR = 18,6, 95% CI [4,23–81,39]
TT	3/3	5/9	$\chi^2 = 2,087$; p = 0,1486	–	1/4	9/5	$\chi^2 = 0,001$; p = 0,9811	–
Примечание. КГ — группа контроля.								

Примечание. КГ — группа контроля.

Набор биоматериала от пациентов проводился в период с 2006 по 2014 гг. в ГКУЗ ИКБ № 1 ДЗМ г. Москвы, Главном клиническом госпитале МВД России, ГКБ № 20 ДЗ г. Москвы, ЦКБ № 1 ОАО «РЖД».

Статистический анализ включал в себя сравнение частот аллелей и генотипов между различными группами с использованием критерия χ^2 Пирсона и оценку ОШ с расчетом для него 95%-го ДИ.

Результаты исследования

Впервые проведен анализ распространения аллелей и генотипов rs281437 гена ICAM-1 в московской популяции больных с хронической HCV-инфекцией (F0-F4). На первом этапе проанализирована частота встречаемости носительства аллелей и генотипов rs281437 гена ICAM-1 у больных ХГС с различными стадиями фиброза печени с учетом (F0-F4) и без учета больных (F0-F3) с формированием ЦП в сопоставлении с группой контроля (рис. 1).

Как показано на рисунке, в московской популяции больных ХГС и здоровых доноров встречаются, преимущественно, носители аллели С и генотипов СС/СТ исследуемого полиморфизма. Сравнительный анализ не выявил достоверных различий в частоте встречаемости аллелей и генотипов rs281437 гена ICAM-1 у больных ХГС F0-F3 и ХГС F0-F4 при сопоставлении с группой контроля здоровых лиц (p > 0,05).

Следующим этапом исследования был анализ частоты встречаемости носительства аллелей и генотипов rs281437 гена ICAM-1 у больных ЦП различной этиологии в сопоставлении с группой контроля (рис. 2).

Как и в группах больных ХГС с различными стадиями фиброза печени, контрольной группе, так и в группах больных ЦП вне зависимости от этиологии заболевания более 90% пациентов являются носителями аллели С rs281437 гена ICAM-1 и, соответственно, носителями генотипов СС/СТ rs281437 гена ICAM-1. Проведенный анализ не выявил различий в частоте встречаемости аллелей и генотипов rs281437 гена ICAM-1 между больными ЦП различной этиологии и группой контроля (как в целом между группой с ЦП и группой контроля, так и в сравнении с группами с различной этиологией заболевания).

В настоящее время известны неблагоприятные факторы прогрессирующего течения ХГС, а именно длительность инфицирования, мужской пол, наличие стеатоза печени, злоупотребление алкоголем. Учитывая отсутствие достоверных различий в распределении аллелей и генотипов исследуемого полиморфизма среди больных ХГС и ЦП различной этиологии при сравнении с группой контроля, в дальнейшем анализ был проведен в группах больных с хронической HCV-инфекцией, разделенных с учетом наличия или отсутствия неблаго-

приятного фактора, а также — в группах больных с различными исходами заболевания (спонтанные реконвалесценции и больные ЦП в исходе ХГС), а также с минимальным и выраженным фиброзом печени (табл. 1 и 2).

При сравнении частоты носительства аллелей и генотипов rs281437 гена ICAM-1 у спонтанных реконвалесценций HCV достоверно чаще регистрировалась аллель Т и гетерозиготный генотип СТ по сравнению с больными ЦП в исходе ХГС (табл. 1). Напротив, у больных ЦП HCV-этиологии значимо чаще регистрируется генотип СС исследуемого полиморфизма гена ICAM-1. Генотип ТТ выявлялся только у больных ЦП в исходе ХГС. В то же время гомозиготы ТТ rs281437 гена ICAM-1 значимо чаще выявлены в группе больных ХГС с минимальным фиброзом (F0-F1) по сравнению с группой больных с фиброзом печени ≥ 2 по шкале METAVIR. Учитывая полученные результаты, в группе больных ХГС F0-F1 были выделены пациенты с давностью наблюдения более 10 лет (n = 20) и проведено сравнение частоты встречаемости носителей аллелей и генотипов rs281437 гена ICAM-1 в этой подгруппе с группой больных ЦП HCV-этиологии: генотип СС — 93 (64%) и 13 (65%), генотип СТ — 45 (31%) и 6 (30%), генотип ТТ — 8 (5%) и 1 (5%), аллель С — 138 (94%) и 19 (95%), аллель Т — 53 (36%) и 7 (35%) соответственно, p > 0,05, что демонстрирует отсутствие достоверных различий.

В исследуемых группах больных как с ХГС, так и с ЦП различной этиологии достоверно чаще регистрировался мужской пол больных ($p < 0,05$), который является фактором прогрессирующего течения ХГС. При разделении группы больных ХГС с исходом в ЦП в зависимости от пола, были получены данные, что у лиц женского пола по сравнению с мужчинами была выше частота встречаемости Т-аллели и достоверно ниже генотипа СС rs281437 гена ICAM-1 (табл. 2).

При выделении пациентов со стеатозом печени в группе больных ХГС F0-F3 достоверно чаще выявлялась Т-аллель rs281437 гена ICAM1 по сравнению с контрольной группой. Кроме того, гетерозиготы достоверно чаще выявлялись в группе больных ХГС со стеатозом печени, а гомозиготы СС — в группе спонтанных реконвалесцентов HCV (табл. 2). Группа больных ХГС со стеатозом печени представлена преимущественно лицами мужского пола (61%, 14/23). Таким образом, носительство аллеля Т rs281437 гена ICAM-1 можно считать аллелем риска развития стеатоза печени при хронической HCV-инфекции (табл. 2). В то же время гомозиготы СС данного полиморфизма имеют более высокие шансы спонтанной реконвалесценции.

Сопоставление частот встречаемости носительства аллелей и генотипов rs281437 гена ICAM-1 у больных ЦП в исходе ХГС, злоупотребляющих и не злоупотребляющих алкоголем, а также инфицированных различными генотипами HCV, представлено на рис. 3.

Сравнительный анализ не выявил достоверных различий в частоте встречаемости аллелей и генотипов rs281437 гена ICAM-1 в группах больных ХГС, инфицированных генотипом 1 HCV и инфицированных 2-м и 3-м генотипами HCV, а также злоупотребляющих и не злоупотребляющих алкоголем ($p > 0,05$).

Противоречие с исследованием N. M. Rizk, 2013 г., которое показало значимость аллели Т rs281437 гена ICAM-1 у больных ХГС, инфицированных 4-м генотипом, с тяжестью фиброза печени, возможно, обусловлено проведением нашего исследования на популяции больных, инфицированных 1-м, 2-м и 3-м генотипами HCV.

Заключение

Исследование продемонстрировало, что в московской популяции преоб-

ладают носители аллели С и генотипов СТ/ТТ rs281437 гена ICAM-1. Аллель Т исследуемого полиморфизма достоверно ассоциировался только со стеатозом печени у больных ХГС и с женским полом больных ЦП HCV-этиологии. Полученные результаты требуют дальнейшего уточнения клинической роли выявленных различий, поскольку стеатоз печени является независимым фактором прогрессии как воспаления, так и фиброза печени при ХГС. Кроме того, отдельно необходимо в дальнейшем детально оценить влияние аллели Т rs281437 гена ICAM-1 на формирование ЦП у больных ХГС женского пола. ■

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для поддержки молодых российских ученых — докторов наук (конкурс — МД-2013).

Литература

- Monzón G. C., Buey G. L., Sánchez G. A. et al. Tissue expression of antigenic recognition and intercellular adhesion molecules in chronic viral hepatitis // Rev Esp Enferm Dig. 1993, Nov; 84 (5): 301–309.
- Blaheta R. A., Scholz M., Hailer N. P. et al. Adhesion and penetration properties of human lymphocytes acting on allogeneic vascular endothelial cells // Immunology. 1994; 81: 538–545.
- Мешкова Р. Я. Руководство по иммунопрофилактике для врачей. Учебное пособие. Смоленск: ГМА, 1998. 133 с. ISBN 5–87349–042–2.
- Gorina R., Lyck R., Vestweber D., Engelhardt B. $\beta 2$ integrin-mediated crawling on endothelial ICAM-1 and ICAM-2 is a prerequisite for transcellular neutrophil diapedesis across the inflamed blood-brain barrier // J Immunol. 2014 Jan 1; 192 (1): 324–37. doi: 10.4049/jimmunol.1300858.
- Wang D., Zeng Q., Song R. et al. Ligation of ICAM-1 on human aortic valve interstitial cells induces the osteogenic response: A critical role of the Notch1-NF- κ B pathway in BMP-2 expression // Biochim Biophys Acta. 2014, Nov; 1843 (11): 2744–2753. doi: 10.1016/j.bbamer.2014.07.017.
- Dustin M. L., Rothlein R., Bhan A. K. et al. Induction by IL 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1) // J Immunol. 1986, Jul 1; 137 (1): 245–254.
- Goh Q., Dearth C. L., Corbett J. T. et al. Intercellular adhesion molecule-1 expression by skeletal muscle cells augments myogenesis // Exp Cell Res. 2014, Sep 30. pii: S0014–4827 (14)00437–6. doi: 10.1016/j.yexcr.2014.09.032.
- Yang M., Fu Z., Zhang Q. et al. Association between the Polymorphisms in Intercellular Adhesion Molecule-1 and the Risk of Coronary Atherosclerosis: A Case-Controlled Study // PLoS One. 2014, Oct 13; 9 (10): e109658. doi: 10.1371/journal.pone.0109658.
- Puthothu B., Krueger M., Bernhardt M., Heinzmann A. ICAM1 amino-acid variant K469 E is associated with paediatric bronchial asthma and elevated sICAM1 levels // Genes Immun. 2006, Jun; 7 (4): 322–326.
- Li Y. F., Lin C. C., Tai C. K. Interaction of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) polymorphisms and environmental tobacco smoke on childhood asthma // Int J Environ Res Public Health. 2014, Jun; 11 (6): 6504–6516.
- Zou J., Guan J. L. Intercellular adhesion molecule-1 polymorphisms in patients with Behçet disease: a meta-analysis // Mod Rheumatol. 2014, May; 24 (3): 481–486. doi: 10.3109/14397595.2014.887988.
- Yilmaz U., Zeybek U., Kahraman O. T. et al. Investigation of ICAM-1 and $\beta 3$ integrin gene variations in patients with brain tumors // Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14 (10): 5929–5934.
- Dunstan S. J., Rockett K. A., Quyen N. T. et al. Variation in human genes encoding adhesion and proinflammatory molecules are associated with severe malaria in the Vietnamese // Genes Immun. 2012, Sep; 13 (6): 503–508. doi: 10.1038/gene.2012.25.
- Alkhatteeb A., Karasneh J., Abbadi H. et al. Association of cell adhesion molecule gene polymorphisms with recurrent aphthous stomatitis // J Oral Pathol Med. 2013 Nov; 42 (10): 741–746. doi: 10.1111/jop.12100.
- Zhang X. Q., Hong X. J., Bai X. J. Susceptibility to active decompensated cirrhosis is associated with polymorphisms of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in chronic HBV carriers // Viral Hepat. 2008, Mar; 15 (3): 173–178. doi: 10.1111/j.1365–2893.2007.00931.x.
- Warakomska I., Wiczowski A., Kepa L. et al. Serum intercellular adhesion molecule ICAM-1 concentration in interferon alpha treated patients with chronic viral C hepatitis // Wiad Lek. 2004; 57 (11–12): 641–646.
- Fukuda Y., Nakano I., Katano Y. et al. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in asymptomatic carriers of hepatitis C virus // J Int Med Res. 1998, Dec; 26 (6): 313–318.
- Rizk N. M., Derbala M. F. Genetic polymorphisms of ICAM 1 and IL28 as predictors of liver fibrosis severity and viral clearance in hepatitis C genotype 4 // Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013, Jun; 37 (3): 262–268. doi: 10.1016/j.clinre.2012.09.012.

Скелетно-мышечные боли

Н. В. Латышева¹, кандидат медицинских наук

А. А. Пилипович, кандидат медицинских наук

А. Б. Данилов, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Рассмотрена проблема терапии миофасциальных болей и возможности применения высокодозированного инъекционного препарата нейротропных витаминов группы В у пациентов со скелетно-мышечными болями. Препарат оказывает нейротропное и обезболивающее действие.

Ключевые слова: скелетно-мышечные боли, миофасциальные боли, лекарственная терапия, витамины группы В.

Abstract. The problem of myofascial pains therapy was considered, as well as the possibilities of application of high-dosed injection preparation of neurotropic B vitamins in patients suffering from skeletal-muscular pains. The preparation has a neurotropic and analgesic effect.

Keywords: skeletal-muscular pains, myofascial pains, drug therapy, B vitamins.

Скелетно-мышечные боли (СМБ) чрезвычайно распространены и составляют примерно треть от всех острых и хронических болевых синдромов. Их локализация очень разнообразна, но наиболее излюбленными местами являются поясничный и крестцовый отделы позвоночника, голени, надплечья и шея. При этом у половины пациентов со СМБ боли возникают сразу в нескольких областях одновременно [1]. СМБ могут возникнуть в любом возрасте, как у пожилых, так и у молодых, трудоспособных людей, нередко встречаются среди студентов и школьников. Страдающие болями пациенты испытывают постоянные ограничения двигательной активности, что резко снижает качество их жизни, ухудшается профессиональная и бытовая деятельность. Таким образом, боль является не только медицинской, но и социальной проблемой.

СМБ (миофасциальная) возникает вследствие дисфункции скелетной (поперечно-полосатой) мышечной ткани, связанной с перегрузкой мышцы и мышечным спазмом. Причины, лежащие в основе возникновения этого мышечного спазма, могут быть самыми разнообразными. Мышцы откликаются напряжением на любую патологическую импульсацию, являясь неспецифи-

ческим индикатором патологического процесса, поэтому миофасциальные боли так распространены. Данный тип болей может быть связан не только с патологией позвоночных сегментов или внепозвоночных структур (суставов, связочного аппарата и др.), но и с патологией внутренних органов. Последнее должно вызывать особую настороженность. Практически любая соматическая патология может сопровождаться миофасциальным болевым синдромом, т. к. болевые импульсы от пораженного органа приводят к защитному напряжению окружающих его мышц. Поэтому выявление причин возникновения миофасциальных болей всегда требует детального анализа: жалоб, анамнеза жизни и заболеваний пациента, данных общесоматического, неврологического, ортопедического и психического статуса. Только при исключении тяжелой соматической патологии, такой как опухоли и метастазы, абсцессы, инфекционные и прочие заболевания, можно говорить о «доброкачественных» СМБ.

Предпосылкой к развитию таких СМБ являются функциональные нарушения в опорно-двигательной системе и срыв компенсации естественных возрастных процессов старения. К факторам риска развития СМБ относят [1]:

- возраст;
- занятия тяжелым физическим трудом (особенно длительные стати-

ческие нагрузки, подъем тяжестей, повороты туловища и вибрация);

- психосоциальные аспекты (монотонная работа, неудовлетворенность условиями труда);
- тревожно-депрессивные расстройства;
- ожирение;
- курение;
- наркоманию;
- выраженный сколиоз;
- головные боли в анамнезе.

Для СМБ характерны как острые, так и хронические болевые синдромы. Первично возникающая боль обычно бывает острой, резкой, интенсивной, она проходит при устранении раздражителя и восстановлении поврежденной ткани или органа. Эта боль выполняет защитную функцию, предупреждает организм об опасности и обеспечивает активацию систем, направленных на устранение повреждающего фактора. Однако боль не всегда возникает в ответ на повреждение: часто оно уже устранено, а боль остается, являясь уже не защитным, а повреждающим фактором в организме. Компонент такой «патологической боли» обязательно присутствует у пациентов с хроническими болевыми синдромами. Хроническая боль нередко становится самостоятельной болезнью, являясь единственным симптомом, длительно беспокоящим пациента, и зачастую ее причину определить так и не удается. Хроническими болями страдает в среднем 15–20% населения, и чаще

¹ Контактная информация:
dkapt@mail.ru

всего эти боли связаны со скелетно-мышечными проблемами [2].

Кроме разделения боли по временному фактору на острую и хроническую, большое значение для дифференциальной диагностики и определения терапевтической тактики имеет выделение локальной, иррадиирующей и отраженной боли и определение механизмов ее развития (ноцицептивный, нейрогенный, дисфункциональный).

Локальная боль всегда ощущается в пораженной части тела или около нее. Обычно она связана с патологическим процессом, воздействующим на болевые рецепторы (ноцицепторы) кожи, мышц, сухожилий, связок, суставов и костей. Это — ноцицептивная (соматогенная, соматическая) боль. Главные механизмы такой боли — воспаление и мышечный спазм. Она чаще постоянна, но может менять свою интенсивность при движении и изменении положения тела, может быть острой или ноющей, тупой, часто носит разлитой характер. Ноцицептивная боль исчезает при восстановлении поврежденного органа или ткани и хорошо отвечает на терапию наркотическими анальгетиками.

Отраженная боль распространяется в пределах дерматомов, связанных с иннервацией поврежденных структур позвоночника или внутренних органов. Часто отраженная боль бывает обусловлена патологией внутренних органов (феномен Захарьина—Геда), например, при заболеваниях поджелудочной железы, аневризме аорты, ишемической болезни сердца, патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек, гинекологических заболеваниях. Интенсивность боли, возникшей в результате поражения внутренних органов, обычно не меняется при движениях в позвоночнике. Исчерпывающего объяснения механизмов отраженной боли до настоящего времени нет. Предполагается, что она формируется вследствие схождения (прямого или опосредованного) соматических и висцеральных афферентных аксонов на одних и тех же группах нейронов центральной нервной системы (ЦНС), на уровне заднего рога спинного мозга, в таламусе или чувствительной зоне коры.

Миофасциальный болевой синдром является вариантом ноцицеп-

тивной локальной боли, а также наиболее частой причиной отраженных болей. Источником болей считаются миофасциальные триггерные точки, которые могут образовываться в мышцах, фасциях или сухожилиях. Триггерная точка представляет собой локальную зону очень высокой чувствительности, при пальпации она ощущается как уплотнение или тяж. Надавливание на активную триггерную точку провоцирует резкую локальную боль с вздрагиванием (симптом прыжка) и боль в удаленном от давления, но строго определенном месте (отраженную боль). Каждая такая точка имеет свои зоны отраженной боли. Отраженная боль обычно бывает тупой, ноющей, глубокой, может сопровождаться парестезией, ограничением движений и вынужденным положением в пояснице, руке или шее [3, 4].

Существуют следующие критерии диагностики миофасциального болевого синдрома [5]:

А. «Большие» критерии (должны присутствовать все 5 признаков):

- жалобы на региональную боль;
- пальпируемый «тугой» тяж в мышце;
- участок повышенной чувствительности в пределах «тугого» тяжа;
- характерный паттерн отраженной боли или парестезий;
- ограничение объема движений.

Б. «Малые» критерии (необходимо наличие одного из трех признаков):

- воспроизводимость боли или парестезии при пальпации триггерной точки;
- локальное сокращение заинтересованной мышцы при пальпации или при инъекции в триггерную точку;
- уменьшение боли при растяжении мышцы, или при лечебной блокаде, или уколе «сухой» иглой.

Очевидно, что миофасциальные синдромы могут формироваться в любых мышцах и обуславливать боли в самых различных частях тела. Излюбленными местами формирования триггерных точек являются мышцы головы и шеи, надплечий и нижней части спины, что приводит к развитию головных болей, прострелов в лопатку и шею, болей с иррадиацией в ягодицу, бедро, стопу и т. д., вынужденному положению, например кривое.

Считается, что к образованию триггерной точки приводят повторяющиеся микротравмы или острая травма, нарушающая структуру и функцию мышечных фибрилл. Интенсивная или длительная физическая активность, особенно при нетренированных или «неразогретых» мышцах, приводит к увеличению напряжения и к образованию надрывов в местах прикрепления мышц, в мышечных волокнах и в их соединительнотканых оболочках. Появлению боли и тонического мышечного сокращения способствует рефлекторное напряжение при патологии позвоночника (дистрофические процессы в позвоночных сегментах, радикулопатии, аномалии развития) и заболеваний внутренних органов, неоптимальный двигательный стереотип (нарушение осанки, позное перенапряжение), переохлаждение. Часто спазмированные мышцы становятся вторичным источником боли, который, в свою очередь, запускает длительный порочный круг «боль — мышечный спазм — боль» [1] и формирование хронического болевого синдрома.

Иррадиирующая боль возникает при поражении корешка или нерва, характеризуется большей интенсивностью и дистальным распространением в зону соответствующего дерматомата. Эта боль носит нейрогенный характер (невропатическая боль), т. е. связана с повреждением или дисфункцией нервной системы, а не болевых рецепторов. К нейрогенному типу относят боли при моно- и полиневропатиях, тригеминальной невралгии, травме мозга и т. д. Такие боли обычно сопровождаются нарушением чувствительности, двигательными и вегетативными расстройствами (снижением кровотока, нарушением потоотделения в болевой области), часто вызывают эмоциональные нарушения. Характерно возникновение боли в ответ на слабые раздражения, в нормальных условиях не вызывающие боли (аллодиния). Нейрогенная боль невосприимчива к морфину и другим опиатам в обычных анальгетических дозах, что свидетельствует о различии механизмов нейрогенной и опиоид-чувствительной ноцицептивной боли [6]. Нейрогенные боли, возникающие при радикулопатии, практически всегда сопровождают-

ся напряжением соответствующих мышц и миофасциальным болевым синдромом.

Отдельную группу болевых синдромов составляют дисфункциональные боли. В их основе лежит изменение функционального состояния отделов ЦНС, участвующих в контроле боли. Основное влияние на их возникновение оказывают эмоциональные, социальные и психологические факторы. Главное отличие от ноцицептивных и нейропатических болей — это невозможность выявить причину или органическое заболевание, объясняющее появление боли. Примерами таких болей являются фибромиалгия, головная боль напряжения и психогенная боль при соматоформных расстройствах [7]. Дисфункциональные боли обычно присутствуют в структуре любого хронического болевого синдрома и требуют отдельной специфической терапии.

Разумеется, большинство болей имеют смешанный характер, и определить наличие того или иного компонента необходимо для правильного подбора терапии.

Терапия СМБ

Терапия СМБ носит комплексный характер, в ней важны как фармакологические, так и нефармакологические методы [8].

Среди последних особенно рекомендуются воздействия, способствующие расслаблению спазмированных мышц: постизометрическая релаксация, массаж, мануальная терапия, иглоукалывание, чрескожная электростимуляция, лечебная физкультура [9]. Хороший эффект реабилитационных процедур, направленных на миорелаксацию, — еще одно доказательство того, что основой формирования СМБ является нарушение функционирования мышцы. Однако в период острых болей активных манипуляций лучше избегать и соблюдать покой и постельный режим, а физиопроцедуры начать в подострый период [10].

Из фармакологических методов терапии наиболее распространено применение миорелаксантов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и анальгетиков. Идея назначения миорелаксантов очевидна — снимая мышечное

напряжение, мы устраняем причину боли и разрываем порочный круг «боль — мышечный спазм — боль». Применяются баклофен, толперизон, тетразепам, тизанидин, каждый из препаратов имеет свои особенности, например, тизанидин обладает довольно выраженным центральным анальгетическим действием, толперизон имеет анальгетические свойства, оказывает сосудорасширяющий эффект, что увеличивает приток крови к стенозированной мышце. Для устранения боли, особенно в острый период, широко назначаются разнообразные анальгетические средства (НПВП, метамизол натрия, парацетамол и др.), усиление их действия возможно с помощью добавления небольших доз антиконвульсантов, например карбамазепина.

Ноцицептивная боль хорошо поддается терапии НПВП. Благодаря комбинации анальгетических и противовоспалительных свойств, их успешно применяют для купирования острых болей при СМБ. Однако длительный прием может повлечь за собой ряд осложнений со стороны ЖКТ, органов кроветворения, почек. Поэтому при выборе анальгетика следует руководствоваться не только эффективностью, но и безопасностью препарата. Например, при лечении пациентов с язвенной болезнью, диабетической или другой нефропатией не следует злоупотреблять назначением НПВП. В последнее время в практику все больше входят селективные НПВП, ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 2, например Амелотекс (мелоксикам). Главные терапевтические эффекты НПВП — анальгетический, противовоспалительный и жаропонижающий — основаны на снижении синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством ингибирования фермента ЦОГ. ЦОГ существует в двух формах: ЦОГ-1 постоянно присутствует во всех тканях, ЦОГ-2 синтезируется на фоне воспаления. Большинство НПВП и ненаркотических анальгетиков ингибируют оба вида ЦОГ. Блокирование ЦОГ-1 обуславливает большинство нежелательных лекарственных реакций. В РФ в настоящее время зарегистрировано три группы селективных ингибиторов ЦОГ-2: производные сульфонилидов — нимесулид; представи-

тели коксибов — целекоксиб, валдекоксиб; производные оксикамов — Амелотекс (мелоксикам).

Амелотекс занимает промежуточное положение между неселективными и высокоселективными НПВП. Препарат избирательно блокирует ЦОГ-2 в зоне воспаления и в гораздо меньшей степени блокирует ЦОГ-1, таким образом синтез простагландина, защищающего слизистую оболочку ЖКТ, остается сохранным. Отличительной особенностью действия Амелотекса является его «хондронейтральность», в отличие от других НПВП он не оказывает негативного влияния на хрящ, что важно учитывать в терапии больных с остеоартрозом и остеохондрозом. Результаты клинических испытаний показали, что мелоксикам обладает оптимальным соотношением эффективности и безопасности [11]. Он характеризуется длительным действием (период полувыведения около 20 ч), что делает его удобным для лечения хронических болевых синдромов. Амелотекс имеет три формы выпуска: парентеральную для терапии обострений СМБ, пероральную для более длительного приема и безрецептурный гель для наружного применения, который особенно актуален для терапии локальных болевых синдромов [12].

При местном применении НПВП-содержащих препаратов вероятность развития нежелательных реакций снижается. Местные формы НПВП более безопасны по сравнению с таблетированными, кроме того, их использование позволяет снизить дозу препаратов, принимаемых перорально и парентерально [13]. При местном применении гель Амелотекс уменьшает или устраняет боли в области нанесения геля, в т. ч. в суставах в покое и при движении. Способствует увеличению объема движений. Местно также применяются мази и гели с другими анальгетическими средствами, перцовый пластырь, горчичники. Хороший эффект оказывают компрессы с диметилсульфоксидом, прокаинам, НПВП и гидрокортизоном.

Большой эффективностью в устранении миофасциальных триггерных точек обладают инвазивные методы воздействия — проведение блокад в триггерные точки. Инъекции могут содержать анальгетик (новокаиновые

блокады), НПВП, кортикостероиды, ботулотоксин или быть безмедикаментозными — «сухой иглой» [9, 14]. После прокалывания триггерной точки основные симптомы (локальная и отраженная боль, «симптом прыжка») исчезают и мышечный тяж расслабляется. Схожим эффектом обладает ишемическая компрессия триггерной точки пальцем (акупрессура) — по мере уменьшения боли давление на точку увеличивают, время давления индивидуально в каждом случае.

Для усиления анальгетического эффекта НПВП рекомендуется применять в комбинации с витаминами группы В, поскольку витамины этой группы способны потенцировать действие НПВП, и, кроме того, сами обладают анальгетической активностью. Витамины группы В участвуют во множестве метаболических процессов в организме, синтезе нуклеотидов, метаболизме фолиевой кислоты, синтезе катехоламинов, они нормализуют обменные процессы, необходимые для нормального кроветворения и развития эпителиальных клеток. Известно также об активном нейротропном действии витаминов группы В, необходимых для синтеза миелиновой оболочки нервов, проведения нервных импульсов и осуществления синаптической передачи, т.е. для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Таким образом, витамины группы В эффективны как при ноцицептивной, так и при невропатической боли.

Сегодня на российском рынке имеется комбинированный инъекционный препарат КомплигамВ. Это высокодозированный инъекционный раствор нейротропных витаминов: В₁, В₆ и В₁₂, в состав которого входит лидокаин. За счет такого сочетания препарат оказывает сразу и нейротропное, и выраженное обезболивающее действие. Надо заметить, что присутствие лидокаина делает инъекции препарата КомплигамВ гораздо менее болезненными, чем инъекции обычных витаминов группы В. КомплигамВ можно использовать в комплексной терапии как хронических, так и острых СМБ, сочетая с НПВП. Комбинация Амелотекс + КомплигамВ позволяет усилить анальгетический эффект, сократить длительность обострения заболе-

вания и сроки приема НПВП [15]. Последнее очень важно, поскольку дает возможность уменьшить вероятность возникновения нежелательных лекарственных реакций, особенно у больных, входящих в группу повышенного риска (пациенты с язвенной болезнью, гематологическими заболеваниями). Такое комбинированное лечение превосходит по эффективности и безопасности терапию неселективными НПВП, например диклофенаком, что было продемонстрировано в клинических испытаниях [16].

Поскольку пациенты со СМБ могут иметь в составе болевого синдрома невропатический и дисфункциональный компоненты, необходимо помнить, что эти боли имеют отличный от ноцицептивных механизм развития, их отличительной чертой является слабая откликаемость на терапию ненаркотическими анальгетиками и НПВП. В данном случае потенцирование анальгетического эффекта и выраженное нейропротективное действие КомплигамВ могут оказаться очень полезными. В комплексной терапии хронических невропатических и дисфункциональных болей широко применяются препараты, действующие на ЦНС: трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, либо серотонина и адреналина; антиконвульсанты; опиоидные анальгетики; небольшие дозы нейролептиков. Возможно применение антагонистов NMDA-рецепторов, например амантадина, который также положительно влияет на такие симптомы, как аллодиния и гипералгезия. Локализованные боли могут отвечать на терапию препаратами местного действия, содержащими биологически активные вещества стручкового перца.

Важным моментом в терапии болевого синдрома является не только его эффективное купирование, но и предотвращение дальнейшего развития патологического процесса, принятие мер, направленных на восстановление структурного и функционального повреждения. Для уменьшения выраженности и предотвращения дальнейшего развития заболевания применяют хондропротекторы и нейротропные витамины, в первую очередь витамины группы В. Применение препарата КомплигамВ в профилактических целях в качестве нейропротектора

вполне оправдано у пациентов, склонных к СМБ. ■

Литература

1. Подчуфарова Е. В. Скелетно-мышечные боли в спине // РМЖ. 2005; 12: 836–841.
2. Воробьева О. В. Хронические болевые синдромы в клинике нервных болезней: вопросы долговременной анальгезии // Справочник поликлинического врача. 2006; 6.
3. Алексеев В. В., Баринев А. Н., Кукушкин М. Л. с соавт. Боль. Руководство для студентов и врачей. Под ред. Яхно Н. Н. М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 303.
4. Пилипович А. А., Данилов Ал. Б. Миофасциальный болевой синдром: от патогенеза к лечению // РМЖ. Болевой синдром. 2012; 29–32.
5. Данилов А. Б. Боль в спине. Избранные лекции по неврологии II / Под ред. В. Л. Голубева. М., 2012. С. 179–193.
6. Данилов А. Б. Нейропатическая боль. Избранные лекции по неврологии / Под ред. Голубева В. Л. М., 2006. С. 208–223.
7. Данилов А. Б., Данилов Ал. Б. Управляя болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПРЕСС, 2012. С. 582.
8. Пилипович А. А., Данилов Ал. Б. Дифференцированный подход к терапии боли: роль нестероидных противовоспалительных препаратов // РМЖ. Болевой синдром. 2013; 18–21.
9. Özkan F., Özkan N. Ç., Erkorkmaz Ü. Trigger point injection therapy in the management of myofascial temporomandibular pain // AGR. 2011; 23: 119–125.
10. Hong C. Z. Treatment of myofascial pain syndrome // Curr Pain Headache Rep. 2006; 10: 345–349.
11. Подчуфарова Е. В. Хроническая скелетно-мышечная боль в спине // Неврология. Приложение Consilium medicum. 2010; 1: 46–53.
12. Амелотекс. Инструкция по применению. www.sotex.ru.
13. Годзенко А. А., Бадюкин В. В. Локальная терапия миофасциального болевого синдрома // РМЖ. Ревматология. 2007; 26: 1998–2003.
14. Lavelle E. D., Lavelle W., Smith H. S. Myofascial trigger points // Med Clin North Am. 2007; 91: 229–239.
15. Гутянский О. Г. Применение препаратов Амелотекс и Комплигам В в поликлинической практике у больных с болевым синдромом в области спины // РМЖ. Неврология. 2010; 6: 1–4.
16. Логинова Г. В. Клиническая эффективность применения препаратов Амелотекс и КомплигамВ при вертеброгенной люмбаго-ишиалгии // Трудный пациент. 2010; 3: 35–38.

Дифференциальный диагноз острых диарейных инфекций и острого аппендицита

Т. С. Леванчук¹

П. Г. Филиппов, доктор медицинских наук, профессор

О. Л. Огиенко, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Применяя комплексные, рутинные методы обследования и используя полученные результаты, у каждого третьего пациента, поступившего с подозрением на острую диарейную инфекцию, можно существенно повысить эффективность диагностики острого аппендицита в первые сутки болезни.

Ключевые слова: острый аппендицит, острая диарейная инфекция, пищевая токсикоинфекция, дифференциально-диагностические критерии.

Abstract. Effectiveness of acute appendicitis diagnostic in the first day of disease for each third patients with supposed acute diarrheal infection may be significantly increased by complex routine methods of examination.

Keywords: acute appendicitis, acute diarrheal infection, bacterial food poisoning, differential diagnostic criteria.

В настоящее время кишечные инфекции продолжают занимать ведущие позиции среди острых бактериальных заболеваний человека. В то же время большое количество различных заболеваний протекает под маской острых диарейных инфекций (ОДИ). Перед врачами инфекционистами, работающими в отделениях пищевых токсикоинфекций (ПТИ), стоит непростая задача дифференциальной диагностики ОДИ и острой хирургической патологии. Так, по данным Л. Е. Бродова (2001 г.), в течение 5 лет среди лиц, направленных на госпитализацию в ИКБ № 2 г. Москвы с диагнозом острой диарейной инфекции, в 1902 случаях диагностирован острый аппендицит (ОА) [1].

ОА остается самой частой причиной оперативных вмешательств на органах брюшной полости. В течение жизни около 7–12% населения высокоразвитых стран заболевает ОА, при этом 75% составляют лица моложе 33 лет [2].

В г. Москве в течение последних 20 лет (с 1991 по 2010 г.) удельный

вес неотложной хирургической помощи по поводу ОА остается на высоком уровне и составляет 49,1% [3]. ОА является наиболее распространенным заболеванием среди пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости.

Клиника ОА хорошо изучена, в то же время в 10–20% случаев клиническая картина ОА нетипична и примерно в половине случаев острый аппендицит сопровождается диарейным синдромом [4, 5]. Показано, что диарейный синдром при ОА может быть связан с ферментопатией, нетипичным расположением червеобразного отростка, его размерами, наличием хронических заболеваний ЖКТ, синдромом раздраженной кишки и другими причинами. Также нельзя забывать, что ОА может быть осложнением острых диарейных инфекций (по данным Л. Е. Бродова, 2001, ОА развился у 2,7% больных ПТИ и сальмонеллезом [1], что еще более усложняет дифференциальный диагноз). Поэтому врач-инфекционист особенно акцентирован на то, чтобы не пропустить острую хирургическую патологию, которой чаще всего, как отмечено выше, является ОА у больных с подозрением на ОДИ.

В доступной нам литературе мы не встретили работ, которые показы-

вали бы возможность на основании «стандартных» методов обследования пациентов провести достоверный дифференциальный диагноз между ОА с диарейным синдромом и ОДИ в первые дни болезни.

В связи с вышесказанным, целью данной работы является выявление признаков острого аппендицита у больных, поступивших в инфекционный стационар с диагнозом острой диарейной инфекции в первые 24 часа от начала болезни.

Материалы и методы исследования

Исследованы данные 460 пациентов, поступивших в 2011–2013 гг. в отделение пищевой токсикоинфекции ИКБ № 2 г. Москвы с направительным диагнозом ОДИ в первые 24 часа от начала заболевания.

Исходя из критериев включения и исключения, окончательно включено в исследование 260 пациентов: основную (первую) группу составили 116 пациентов с окончательным диагнозом ОА, в группу сравнения вошли 144 человека: группа 2.1 — 86 пациентов с окончательным диагнозом «ПТИ неуточненная», группа 2.2 — 58 пациентов с окончательным диагнозом «сальмонеллез, гастроинтестинальная форма».

¹ Контактная информация: tanusha-07@mail.ru

Таблица 1

Сравнительный анализ некоторых клинических данных больных с острым аппендицитом и острыми диарейными инфекциями в первые сутки после поступления в стационар

Исследуемый признак	Острый аппендицит (n = 116)	Сальмонеллез (n = 58)	ПТИ (n = 86)	Значение p*	
Жидкий стул в первый день болезни	88 (75,8%)	53 (91 %)	76 (88,4%)	p1 = 0,014	p2 = 0,024
Вялая перистальтика при первичном осмотре	65 (56%)	2 (3,4%)	3 (3,5 %)	p1 < 0,001	p2 < 0,001
Обезвоживание при первичном осмотре	29 (25%)	32 (55%)	45 (52,3%)	p1 < 0,001	p2 < 0,001
Лихорадка в первый день болезни + вялая перистальтика	58 (50%)	2 (3,4%)	3 (3,4%)	p1 < 0,001	p2 < 0,001
Отсутствует комбинация признаков лихорадка + вялая перистальтика	9 (8%)	7 (12%)	15 (17%)	p1 = 0,572	p2 = 0,101
Аппендикулярные симптомы	25 (21%)	2 (3%)	8 (9%)	p1 = 0,012	p2 = 0,072
«Сомнительные» аппендикулярные симптомы	18 (15%)	3 (5%)	9 (10%)	p1 = 0,126	p2 = 0,479
Отсутствие аппендикулярных симптомов	73 (63%)	53 (91%)	69 (80%)	p1 = 0,154	p2 = 0,320

Примечание. * по критерию хи-квадрат, при этом p1 — результат сравнения данных между группами пациентов с ОА и сальмонеллезом; p2 — между группами с ОА и ПТИ; n — число пациентов.

Критериями включения в группы явились: 1 — возраст пациентов от 16 до 40 лет; 2 — поступление в стационар в первые 24 часа от начала заболевания с диагнозом ОДИ; 3 — наличие диагноза «ПТИ неуточненная», «сальмонеллез, гастроинтестинальная форма», «острый аппендицит» на момент выписки из стационара.

Критериями исключения явились: 1 — наличие значимой сопутствующей хронической патологии (соматических и хронических инфекционных заболеваний); 2 — постоянный прием химических и растительных препаратов.

В дальнейшем был проведен статистический анализ двух исследуемых групп. Изучали данные анамнеза болезни, клинические, лабораторные, инструментальные данные. Оценивали 74 признака: 24 клинических и 50 лабораторных (данные общего и биохимического анализа крови, анализа мочи, анализа кислотно-основного состояния, бактериологического анализа кала на сальмонеллы). При сравнении клинических и лабораторных показателей учитывали данные, полученные при поступлении в стационар (в первые сутки госпитализации).

Для определения различий между группами использовали статистическую программу SPSS 17.0.

Результаты и обсуждение

В основной группе на догоспитальном этапе (скорая медицинская помощь — СМП) ОА был заподозрен у 65 из 116 больных (56%), направительный диагноз был сформулирован как «ПТИ? Острый аппендицит?». В ИКБ № 2 в приемном отделении ОА был заподозрен у 26 из 116 больных (22%). 22 пациента основной группы были госпитализированы из приемного отделения в хирургическое, 94 пациента направлены в отделение пищевой токсикоинфекции.

В группе сравнения на догоспитальном этапе (СМП) ОА был заподозрен у 38 из 144 больных (26%); в приемном отделении ИКБ № 2 диагноз ОА был поставлен 19 из 144 больных (13%), и эти больные были переведены в хирургическое отделение, где диагноз ОА не подтвердился.

При первичном осмотре в отделении пищевой токсикоинфекции в основной группе диагноз ОА был заподозрен у 41 из 94 больных (44%), эти больные переведены в хирургическое отделение в течение пер-

вых суток пребывания в стационаре. 53 из 94 (56%) больных в первые сутки пребывания в отделении (до 48 часов от начала болезни) диагноз ОА установлен не был. Таким образом, в течение 48 часов от начала болезни диагноз ОА не был установлен 53 из 116 (46%) больных.

Симптомы раздражения брюшины у больных основной группы, поступивших в отделение пищевой токсикоинфекции, расценивались как сомнительные у 14 из 94 больных (15%), положительные — у 16 (17%) и у 64 (68%) не были выявлены. У 22 пациентов, которые поступили в хирургическое отделение, минуя отделение пищевой токсикоинфекции, симптомы расценивались как сомнительные у 4 больных (18%), положительные — у 9 (41%), у 9 (41%) не были выявлены.

В группе сравнения симптомы раздражения брюшины расценивались как сомнительные у 12 больных из 144 (8%), положительные — у 10 (7%) и у 122 (85%) были отрицательные.

Таким образом, симптомы раздражения брюшины выявлялись при поступлении в стационар в обеих группах, при этом в основной группе симптомы раздражения брюшины расценивались как сомнительные и/или положительные чаще, чем в группе сравнения (43/116, 37% и 22/144, 15% соответственно). Можно предположить, что, вероятно, в части случаев имело место ошибочное выявление симптомов вследствие влияния «человеческого фактора». Это лишний раз говорит о том, что, помимо симптомов раздражения брюшины, необходимо учитывать и другие клинические и лабораторные признаки.

Далее представлены некоторые результаты статистического анализа клинических и лабораторных данных больных исследуемых групп.

В табл. 1 представлены клинические данные больных основной группы и группы сравнения.

Стоит отметить, что в первые 48 часов болезни у больного, поступившего с подозрением на ОДИ, при отсутствии четких аппендикулярных симптомов и симптомов раздражения брюшины заподозрить ОА по клиническим данным довольно затруднительно. Вялая перистальтика, отсутствие обезвоживания, а также, в меньшей степени, отсутствие жидкого стула в первый день болезни являются клиническими признаками,

Таблица 2

Сравнительный анализ некоторых лабораторных данных больных с острым аппендицитом и больных с острыми диарейными инфекциями

Исследуемый признак	Острый аппендицит (n = 116)	Сальмонеллез (n = 58)	ПТИ (n = 86)	Значение p*	
Сегментоядерные нейтрофилы крови, %	81 [47–96]	62,5 [22–92]	75 [30–90]	p1 < 0,001	p2 < 0,001
Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$	14,6 [6,7–35,4]	8,7 [3,6–21]	10,3 [3,1–22,6]	p1 < 0,001	p2 < 0,001
Глюкоза крови, ммоль/л	6,5 [3,8–10,3]	5 [2,3–6,0]	5 [2,3–6,9]	p1 < 0,001	p2 < 0,001
pH крови	7,40 [7,03–7,52]	7,37 [7,31–7,50]	7,38 [7,27–7,49]	p1 = 0,179	p2 < 0,001

Примечание. * по критерию (Манна–Уитни), при этом p1 — результат сравнения данных между группами пациентов с ОА и сальмонеллезом, p2 — между группами с ОА и ПТИ; n — число пациентов.

позволяющими заподозрить острый аппендицит у пациентов, поступивших с подозрением на ОДИ. Из всех перечисленных клинических симптомов наибольшее значение имеет вялая перистальтика, тем более что при классических острых диарейных инфекциях перистальтика, как правило, активирована.

В табл. 2 представлены лабораторные показатели, по которым выявлены достоверные различия между группами.

При сравнении данных лабораторных исследований больных выявлены некоторые отличия. Более высокий лейкоцитоз и увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов чаще регистрируются у больных с острым аппендицитом. Вероятнее всего это характеризует более выраженную общую и местную воспалительную реакцию у пациентов данной группы. Особенно интересным оказалось повышение уровня глюкозы крови у больных ОА, что можно связать со снижением концентрации инсулина и активацией глюконеогенеза у больных с острой хирургической патологией [4, 6]. Умеренное относительное повышение pH крови у больных с острым аппендицитом можно объяснить более частым поверхностным дыханием у этих пациентов, достоверным этот признак оказался при сравнении основной группы с больными пищевой токсикоинфекцией (буферные основания между группами не отличались).

Каждый из выявленных клинических и лабораторных показателей имеет свою диагностическую ценность, но в отдельности эти показатели не позволяют с высокой степенью вероятности проводить дифференциальный диагноз между ОА и ОДИ, хотя каждый из признаков обладает высокой чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью.

Для повышения эффективности индивидуального анализа были оценены возможные комбинации 3 признаков в исследуемых группах:

- количество лейкоцитов крови $\geq 14 \times 10^9/\text{л}$;
- уровень глюкозы крови ≥ 6 ммоль/л;
- ослабление перистальтики.

Комбинация всех трех признаков была выявлена в основной группе у 34 из 116 (29%) больных. В группе сравнения эта комбинация не была выявлена ни в одном случае ($p = 0,000$). Также высоко значимой оказалась комбинация высокого количества лейкоцитов и уровня глюкозы крови (58/116, 50% в основной группе, 2/144, 1,4% в группе сравнения, $p = 0,001$), которая в 50% случаев позволяла заподозрить острый аппендицит в первые сутки госпитализации. Среди больных основной группы, у которых при поступлении в отделение не были выявлены симптомы раздражения брюшины (73 человека), комбинация всех трех признаков выявлена в 24 случаях (33%), а сочетание количества лейкоцитов крови $\geq 14 \times 10^9/\text{л}$ и уровня глюкозы крови ≥ 6 ммоль/л — в 30 случаях из 73 (41%).

Заключение

В данной работе показано, что, используя только «стандартные» методы диагностики, примерно у половины пациентов с ОА, поступивших в инфекционный стационар с подозрением на острую диарейную инфекцию, в первые 48 часов от начала болезни можно с высокой степенью вероятности заподозрить острый аппендицит. Примерно у каждого третьего пациента это можно сделать в отсутствие аппендикулярных симптомов.

На основании результатов данной работы изначальное предположение о возможности улучшения дифференциальной диагностики между острым аппендицитом и острыми

диарейными инфекциями, используя «стандартные» методы исследования, представляется справедливым. Особенно это важно для диагностики острого аппендицита у больных с нестандартным течением данного заболевания, которые нередко поступают в инфекционный стационар с подозрением на острую диарейную инфекцию.

Выводы

1. Значимыми дополнительными диагностическими признаками для проведения дифференциального диагноза между острым аппендицитом и острой диарейной инфекцией является комбинация признаков: количество лейкоцитов $\geq 14 \times 10^9/\text{л}$ и уровень глюкозы крови ≥ 6 ммоль/л, а также ослабление перистальтики.
2. Примерно у каждого третьего пациента комбинация признаков количества лейкоцитов $\geq 14 \times 10^9/\text{л}$ и уровня глюкозы крови ≥ 6 ммоль/л выявлена в отсутствие аппендикулярных симптомов. ■

Литература

1. Юшук Н. Д., Бродов Л. Е. Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение. М.: Медицина, 2001. 304 с.
2. Кузин М. И. Хирургические болезни. М.: Медицина, 2006. 778 с.
3. Ермолов А. С. Неотложная и специализированная хирургическая помощь // Хирург. 2012. № 4. С. 6–8.
4. Стоногин С. В., Дворовенко Е. В., Чаплин В. А. Острый аппендицит при инфекционных заболеваниях // Актуал. вопр. клинич. ж.-д. медицины. 2000. Т. 5. С. 348–354.
5. Юшук Н. Д., Луцевич О. Э., Бродов Л. Е. Дифференциальная диагностика острых хирургических заболеваний органов брюшной полости и острых кишечных инфекций. // Медицинская газета. 2000. № 98. С. 8–9.
6. Акжигитов Г., Белов И. Острый аппендицит // Медицинская газета. 17 сентября 2004 г. № 73.

Возможности повышения эффективности терапии неспецифического вагинита и цервицита

Ю. Н. Перламутров, доктор медицинских наук, профессор
Н. И. Чернова¹, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Нарушения микробиоценоза урогенитального тракта обуславливают необходимость проведения комплексной терапии, включающей в себя лекарственные средства, способствующие подавлению роста условно-патогенной флоры и восстановлению целостности слизистых урогенитального тракта.

Ключевые слова: неспецифический, аэробный вагинит, цервицит, микробиоценоз, рецидивирующее течение, регенерация, противовоспалительное действие.

Abstract. Disorders of biocenosis of urogenital tract condition the necessity of complex therapy which includes the medications contributing to suppressing the increase of opportunistic flora and restoring mucous membranes of urogenital tract.

Keywords: неспецифический non-specific, aerobic vaginitis, cervicitis, microbiocenosis, recurrent clinical course, regeneration, anti-inflammatory effect.

В последние годы в структуре заболеваний женской половой сферы воспалительные процессы влагалища и шейки матки, обусловленные условно-патогенной флорой, занимают лидирующее положение. Существенное место в структуре данной патологии занимает аэробный или неспецифический вагинит (АВ/НВ). Заболевание, при котором происходит замена анаэробных видов лактобацилл, преобладающих в норме, на аэробные бактерии, главным образом *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*) [1]. Чрезмерный рост микроорганизмов сопрягается с выработкой ими ферментов, совместно с тканевыми протеазами и протеазами аккумулярованных лейкоцитов, вызывающих значительную деструкцию тканей. Особенностью течения аэробного или неспецифического вагинита является наличие выраженной воспалительной реакции слизистой оболочки. Воспаление — это комплексная сосудисто-мезенхимальная реакция на повреждение ткани, направленная на уничтожение агента, вызвавшего повреждение, и на восстановление поврежденной ткани посредством секреции провоспалительных цитокинов (интерлейкины 1, 2, 6, 8, 12, фактор некроза опухолей α , ИФН- γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), активации фагоцитов и усиления их эффекторного потенциала (фагоцитоз, переваривающая активность, продукция активных форм кислорода), киллерных функций Т-эффекторов. Репарация — процесс восстановления целостности ткани, после уничтожения патогенного фактора в результате регенерации лабильных клеток слизистой, сохранивших способность пролиферировать и тем самым поддерживать тканевый гомеостаз. При хронических заболеваниях женских половых органов выявляются признаки выраженного вторичного тканевого иммунодефицита (падение уровня Т-лимфоцитов, снижение значения иммунорегуляторного индекса, количества IgA-продуцирующих плазматических клеток, секреторного IgA), нарушения репарации.

При гинекологическом осмотре в острой стадии отмечаются болезненность при введении зеркал, отечность, гиперемия, петехиальные высыпания, поверхностные эрозии слизистой оболочки шейки матки, стенок и преддверия влагалища. При хронических формах указанные признаки выражены меньше.

Диагностика АВ/НВ основана на комплексе лабораторных исследований. Большое значение имеют скрининговые методы — pH-метрия и аминотест с 10%-м раствором гидроксида калия. В случае воспалительного процесса, обусловленного аэробной флорой pH влагалищного содержимого более 5,0, а аминотест отрицательный.

Микроскопическое исследование мазка из цервикального канала и отделяемого из влагалища является необходимым методом в скрининге и диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых путей (цервицит, вагинит), поскольку позволяет оценить степень воспалительного процесса (лейкоцитарную реакцию), состояние микрофлоры, а также выявить трихомонады, внутриклеточные диплококки, элементы грибов рода *Candida*. Кроме того, определяется количество лактобацилл и кокко-бацилярной микрофлоры.

В 2002 г. G. Donders предложены критерии диагностики АВ/НВ при микроскопическом исследовании препаратов отделяемого влагалища (фазово-контрастный микроскоп, увеличение $\times 400$) (табл. 1) [2].

Баллы оцениваются отдельно по 5 критериям и суммируются. До 3 баллов — признаков аэробного вагинита нет, 3–4 балла — легкий аэробный вагинит, 5–6 баллов — аэробный вагинит, свыше 6 баллов — аэробный десквамативный воспалительный эндокольпит.

В то же время микроскопия не позволяет определить роль возбудителей в развитии инфекционного процесса. В клинической практике для идентификации возбудителей с количественной оценкой традиционно применяется культуральное исследование. В последние десятилетия признан факт, что традиционные микробиологические методы не только не в состоянии дать полную качественную и количественную характеристику микробиоценоза влагалища и тем более не позволяют анализировать особенности популяционных взаимодействий микроорганизмов. Культуральный метод практически всегда основан на получении и изучении чистой культуры микроорганизмов, что полностью исключает возможность получения представления о микробиоте как о системе. Появление методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) позволило идентифицировать микроорганизмы, плохо поддающиеся культивированию. Однако следует учитывать, что качественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) не позволяет определить этиологическое значение тех или иных микроорганизмов в развитии дисбиотических нарушений, на основании чего решается вопрос о необходимости терапии. Достижения молекулярной биологии дают возможность исследования микробиоты методом ПЦР в режиме реального времени (Real time PCR). Этим методом можно объективно исследовать количество условно-патогенной и нормальной флоры, степень и характер дисбаланса, а также провести контроль эффективности лечения.

Успешное лечение АВ/НВ, как и любого заболевания, зависит от правильной и своевременной постановки диагноза и проведения патогенетически обоснованной терапии. Следует констатировать тот факт, что в настоящее время место АВ/НВ среди других инфекционных заболеваний влагалища окончательно не установлено. Вероятно, поэтому АВ/НВ не вошел в МКБ-10, где под шифром № 76 имеются лишь «Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы».

¹ Контактная информация: d.chernova@mail.ru

Таблица 1

Критерии диагностики АВ/НВ при микроскопическом исследовании препаратов отделяемого влагалища (фазово-контрастный микроскоп, увеличение ×400)

АВ/НВ, баллы	(LBG)	Количество лейкоцитов	Токсичные лейкоциты	Флора	Парабазальные эпителиоциты
0	I и IIa	< 10	Нет	Нет или цитоллиз	Нет или < 1%
1	IIb	> 10 лейкоцитов и < 10 эпителиальных клеток	< 50% лейкоцитов	Немного колиформных бацилл	< 10%
2	III	> 10 лейкоцитов и 10 эпителиальных клеток	> 50% лейкоцитов	Кокки	> 10%

Основная проблема, с которой приходится сталкиваться врачам, — неудачи в терапии пациенток с АВ/НВ. Выбор терапии должен осуществляться с учетом целого ряда факторов: характера процесса, сопутствующей патологии, состояния репродуктивной функции, предшествующей терапии и, несомненно, комплексного обследования. Современная концепция терапевтического подхода должна заключаться не только в устранении факторов, провоцирующих воспаление, но и в коррекции иммунных нарушений с одновременной активацией репаративных процессов, что позволит сократить продолжительность основных симптомов заболевания, а также снизить вероятность осложнений. Учитывая вышеизложенное, является актуальным применение антибактериальных препаратов с учетом результатов бактериологического исследования и лекарственных средств с иммуномодулирующим, противовоспалительным, репаративным, регенерирующим действием. В данном аспекте представляет интерес отечественный препарат природного происхождения Деринат®, действующим веществом которого является дезоксирибонуклеат натрия [3]. Препарат стимулирует регенерацию и репаративные процессы, оказывает модулирующее действие на системный и локальный иммунитет, уменьшает выраженность воспалительных процессов. Иммуномодулирующий эффект обусловлен взаимодействием действующего вещества препарата с патоген-распознающими рецепторами (TLR 9) на иммунокомпетентных клетках, что приводит к последующей активации целого ряда иммунных механизмов [4]. Включение этих механизмов в свою очередь приводит к стимулированию процессинга и активации как В-, так и Т-звена иммунного ответа, к усилению активности NK-клеток и фагоцитов. Параллельно этому включаются механизмы опосредованной TLR-взаимодействием компенсаторной пролиферации клеток-предшественников эпителия и мезенхимальных клеток после повреждения [5, 6].

Стимуляция патоген-распознающих рецепторов (TLR 9) антиген-специфическим лигандом к CD 289, входящим в состав иммуномодулятора Деринат®, ускоряет процесс «очистки» зоны повреждения от детрита и инфекционных агентов. Стимулированные посредством препарата Деринат® макрофаги также синтезируют трансформирующий фактор роста β (TGF- β), являющийся наиболее активным медиатором фибро- и ангиогенеза — фундаментальных процессов, обеспечивающих репарацию тканей. Кроме того, TGF- β является противовоспалительным цитокином и ингибирует протеолиз, что также способствует уменьшению воспаления и началу репарации.

Экспрессия TGF- β широко распространена в самых различных тканях, поэтому усиление его синтеза резидентными макрофагами под воздействием препарата Деринат® в различных органах способно усиливать процессы репарации и регенерации практически во всех тканях. Кроме этого, стимулированные макрофаги синтезируют также трансформирующий фактор роста α (TGF- α), фактор роста эпидермиса (EGF), что создает предпосылки к переключению процесса заживления не путем фиброплазии, а путем репарации, регенерации и пролиферации поврежденной специализированной ткани [7].

В исследовании, проведенном в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, было показано, что использование препарата Деринат®, 0,25% раствор для наружного и местного применения в форме аппликаций (интравлагинальное введение тампонов/орошение влагалища и шейки матки), по 5 мл в течение 10 дней в составе комплексной терапии способствовало ускорению эпителизации шейки матки. Внутримышечное введение

раствора Деринат®, 15 мг/мл по 5 мл через 24–48 ч курсом 10 инъекций в составе комплексной терапии пациентов с микст-инфекцией генитального тракта приводило к более быстрому и выраженному клиническому эффекту, чем монотерапия антибиотиками [8].

Данные о его иммуномодулирующем, противовоспалительном, регенерирующем действии стали основанием для организации исследования, целью которого являлось определение клинической эффективности лекарственного препарата Деринат®, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл в комбинированной терапии пациенток с неспецифическим вагинитом и цервицитом [9, 10].

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 60 сексуально активных женщин репродуктивного возраста с неспецифическим (аэробным) вагинитом и цервицитом.

Лабораторная диагностика:**1. pH-метрия.**

Значение pH измеряли непосредственно во влагалищных выделениях или на зеркале. Для определения уровня pH вагинального секрета использовали универсальные индикаторные полоски с эталонной шкалой.

2. Аминотест с 10%-м раствором гидроокиси калия.

Для выявления летучих аминов, «рыбного» запаха каплю вагинального отделяемого помещали на предметное стекло, затем добавляли каплю 10% раствора КОН, немедленно оценивали появляющийся при этом запах или его отсутствие.

3. Микроскопическое исследование.**4. Культуральное исследование с целью определения условно-патогенной флоры.****5. Генодиагностическое исследование.**

ПЦР — количественное исследование при помощи тест-системы «АмплиСенс® Флороценоз» ФГУН ЦНИИ эпидемиологии, основанной на проведении ПЦР в реальном времени (сравнение содержания конкретных представителей нормо- и условно-патогенной биоты с общей бактериальной массой (ОБМ)). Оценивалось: качество взятия соскоба и адекватность результата исследования с помощью специального параметра — контроля взятия материала (КВМ), сравнивалось количество лактобактерий с ОБМ; условных патогенов в ОБМ; изучалась: нормофлора (*Lactobacillus* spp.), аэробные (*Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), облигатно-анаэробные микроорганизмы (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*).

Клиническая оценка субъективных и объективных симптомов проводилась с учетом интенсивности проявлений: боли, зуда, жжения, гиперемии, инфильтрации, наличия трещин, эрозий. Интенсивность признаков оценивалась по 4-балльной шкале:

- 1 — отсутствие признака;
- 2 — слабое проявление признака;
- 3 — сильное проявление признака;
- 4 — очень сильное проявление признака.

Методом случайной выборки пациентки были распределены в две группы по 30 человек. В группе 1 проводилась стандартная антибактериальная терапия согласно клиническим рекомендациям по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), 2013 г. А именно амоксициллином/клавулановой кислотой 875/125 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней в сочетании с нифурателом 400 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней; при ассоциации аэробной флоры

с *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis* рекомендовался джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней в сочетании с нифурателем 400 мг 2 раза в течение 5 дней. В группе 2 — комплексное лечение: антибактериальные препараты в сочетании с применением лекарственного препарата Деринат®, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл. Способ применения препарата Деринат® заключался во внутримышечном введении раствора по 5 мл (75 мг) 1 раз в сутки через 24 часа в течение 10 дней, 10 инъекций на курс.

Оценка эффективности терапии основывалась на данных динамики субъективных и объективных симптомов и результатов лабораторной диагностики.

На протяжении исследования проводилось три визита, включающих два осмотра в зеркалах во время лечения, третий — через 30 дней с лабораторным контролем.

Результаты

При анализе данных возрастных характеристик женщин, обратившихся за медицинской помощью, было констатировано, что средний возраст пациенток, принявших участие в исследовании, был $28,0 \pm 3,3$ года, что согласуется с наблюдениями российских исследователей, отмечавших пик заболеваемости неспецифическим (аэробным) вагинитом в возрасте от 22 до 29 лет.

У всех женщин были жалобы на выделения, зуд, жжение, боль и дискомфорт во влагалище.

При осмотре в зеркалах регистрировались обильные или умеренные сливкообразные, слизисто-гнойные выделения, гиперемия, инфильтрированная с эрозиями и трещинами слизистая влагалища. Интенсивность симптомов представлена в табл. 2.

Высокие значения pH наблюдались у 42/70% пациенток ($pH 6,5 \pm 0,5$), повышенные ($pH 5,5 \pm 0,5$) у 18/30%. Нормальных значений ($pH 3,8-4,2$) не зарегистрировано ни в одном случае. Аминотест с 10%-м раствором гидроксида калия отрицательный у 43/72% больных, слабopоложительный у 17/28%. Интересно, что при этом у всех женщин лактобациллы уступали доминирующее положение аэробным бактериям, определялось большое количество лейкоцитов, макрофагов, промежуточного эпителия, сплошь все поля зрения.

Поскольку различные виды нарушений микробиоты требуют совершенно разных подходов терапии, чрезвычайно важно определение состава ассоциантов и их количество. При бактериологическом исследовании отмечалось снижение количества лактофлоры и повышение *Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. С помощью «АмплиСенс® Флороценоз» определено усиление роста аэробных условно-патогенных бактерий, главным образом *Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и снижение количества *Lactobacillus* spp., тогда как ДНК *Gardnerella vaginalis*, *A. vaginae* определялись в клинически незначимом титре, что подтверждалось отрицательным аминовым тестом.

Динамическое наблюдение позволило установить отсутствие или значительное уменьшение жалоб пациенток, получавших лечение, как в первой, так и во второй группе. Однако скорость положительной динамики отличалась в зависимости от методов терапии. В первой группе пациенток, получавших терапию антибиотиками, патологические выделения из влагалища прекратились в среднем на 3–4 день от начала лечения, боль во влагалище — на 3-й день, зуд на 4-й, жжение — на 5-й день. Тогда как во второй группе пациенток, получавших в комплексной терапии Деринат®, раствор 15 мг/мл — патологические выделения из влагалища прекратились в среднем на 2–3 день соответственно.

При осмотре в зеркалах пациенток второй группы, на фоне терапии препаратом Деринат®, раствор 15 мг/мл, после трех внутримышечных инъекций у 24/80% женщин отмечено уменьшение гиперемии и инфильтрации слизистой эндоцервикса, экзоцервикса и влагалища (снижение интенсивности признаков с 4–3 баллов до 2 и до 1 соответственно), эрозий, трещин с оценкой динамики признаков до 2 баллов. Выделения из цервикального канала и влагалища были скудными, слизистого характера (уменьшение признака до 2 баллов) у 28/93% человек.

Интенсивность симптомов у женщин

Таблица 2

Симптом	Количество больных (n = 60)			
	Интенсивность симптомов			
	1	2	3	4
Выделения	0	9	27	24
Зуд	0	37	13	10
Жжение	0	9	18	33
Боль	0	23	21	16
Инфильтрация	0	0	19	41
Гиперемия	0	0	19	41
Эндоцервицит	0	17	22	21
Экзоцервицит	0	0	27	33
Эрозии влагалища и вульвы	11	14	24	11
Трещины	15	27	12	6

У женщин из группы 1, получавших только терапию антибактериальными препаратами, уменьшение гиперемии и инфильтрации слизистой эндоцервикса, экзоцервикса и влагалища отмечалось в 16/53% случаях (снижение интенсивности признаков с 4–3 баллов до 2), эрозий, трещин в 15/50% (с оценкой динамики признаков до 2 баллов). У 14/47% женщин регистрировались умеренно инфильтрированная и гиперемированная слизистая оболочка шейки матки, цервикального канала и влагалища (оценивалось в 3 балла), у 15/50% — эрозии, трещины (с оценкой динамики признаков до 3 баллов). Выделения из цервикального канала и влагалища были скудными, слизистого характера (уменьшение признака до 2 баллов) у 25/83% больных.

При втором осмотре через 14 дней от начала лечения положительная динамика зафиксирована у 29/97% женщин группы 2, получавших комбинированную терапию препаратом Деринат®, раствор 15 мг/мл, и у 22/73% пациенток группы 1, получавших антибактериальную терапию. При этом во второй группе после 7-й внутримышечной инъекции препарата Деринат®, раствор 15 мг/мл, отмечено отсутствие гиперемии и инфильтрации слизистой эндоцервикса, экзоцервикса (оценивалось в 1 балл). Отделяемое цервикального канала соответствовало фазе цикла, чаще всего слизистого характера. Слизистая влагалища без патологии у 28/93% женщин группы 2 (оценивалось в 1 балл). В группе 1 проводимой антибактериальной терапии у 23/77% пациенток эндоцервикс и экзоцервикс с невыраженными участками гиперемии (оценивалось в 2 балла), в 7/23% случаях регистрировалась умеренно инфильтрированная и гиперемированная слизистая оболочка влагалищной порции шейки матки и влагалища (оценивалось в 3 балла). Умеренные или скудные выделения слизисто-гнойного характера из цервикального канала у 2/7% больных, умеренные сливкообразные во влагалище у 2/7% женщин (оценивалось в 3 балла), трещины у входа во влагалище в 2/7% случаях (оценивалось в 2 балла).

Особенно отчетливо положительная динамика комплексного лечения с применением препарата Деринат®, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл, наблюдалась на третьем визите у пациенток группы 2. Отсутствие эндоцервицита и экзоцервицита зарегистрировано у 29/97% женщин (оценивалось в 1 балл). Слизистая влагалища нормальной окраски в 29/97% (оценивалось в 1 балл). Трещин, эрозий не отмечали у 30/100% женщин (оценивалось в 1 балл). Выделения из цервикального канала слизистого характера, в объеме, соответствующем фазе цикла, у 28/93% (оценивалось в 1–2 балла) и влагалище у 25/83% (оценивалось в 1–2 балла), сливкообразные во влагалище у 5/17% (оценивалось в 3 балла). Тогда как в группе 1 антибактериальной терапии при осмотре в зеркалах у 25/83% женщин слизистые шейки матки, цервикального канала и влагалища характеризовались как нормальные (оценивалось в 1 балл). В 5/17% случаях регистрировалась умеренно инфильтрированная и гиперемированная слизистая оболочка влагалищной порции шейки матки, цервикального канала, влагалища (оценивалось в 2–3 балла). Трещины области нижней спайки зафиксированы у 4/13% женщин (с оценкой признака 2 балла) Умеренные выделения слизисто-гнойного харак-



Рис. 1. Динамика репаративных процессов через 1 месяц лечения

тера из цервикального канала отмечены у 2 (6,8%) женщин, сливкообразные во влагалище у 5 (17%) женщин (оценивалось в 2–3 балла).

Репарация слизистой шейки матки через 30 дней после лечения зарегистрирована у 25/83%, влагалища — у 26/87% больных группы 1 и 29/98% и 30/100% пациенток группы 2 соответственно.

Динамика репаративных процессов в результате терапии представлена на рис. 1.

При анализе данных рН-метрии, через 30 дней после проведенной терапии, нормальные значения (рН 3,8–4,2) зарегистрированы у 25/83% пациенток первой группы и 29/97% второй группы. При микроскопическом исследовании нормализация показателей отмечена у 29/97% женщин, получавших комбинированную терапию с препаратом Деринат®, раствор 15 мг/мл, и у 25/83% — стандартную терапию антибиотиками. Сохранение *Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. в титре, равном количеству *Lactobacillus* spp. при обследовании через 1 месяц после комбинированного лечения препаратом Деринат®, раствор 15 мг/мл, отмечали всего лишь у 2/7% больных, у 28/93% пациенток наблюдалось как клиническое, так и лабораторное излечение. Эффективность метода составила 93%. После терапии только антибиотиками пациенток группы 1 неудовлетворительный ответ (сохранение *Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. в титре, превышающем количество *Lactobacillus* spp.) через месяц после окончания лечения отмечался у 5/17% больных, эффективность метода составила 83%.

Динамика элиминации возбудителей по данным микробиологических методов исследования представлена на рис. 2.

Таким образом, комбинированное применение препарата Деринат®, 15 мг/мл в форме раствора для внутримышечных инъекций способствовало более быстрому сокращению длительности субъективных ощущений во влагалище в среднем в 2,5–3 раза, что повысило каче-



Рис. 2. Клинико-лабораторная эффективность проводимой терапии через 1 месяц

ство жизни пациенток уже в первые дни лечения в сравнении с группой больных, получавших только антибактериальную терапию.

При оценке переносимости проводимой терапии в группе больных, получавших лечение препаратом Деринат®, 15 мг/мл, развития нежелательных лекарственных реакций и случаев ухудшения состояния не отмечали.

Заключение

Таким образом, использование препарата Деринат®, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл, в комбинированной терапии пациенток с неспецифическим вагинитом и цервицитом способствовало быстрой репарации и регенерации слизистой оболочки влагалища и шейки матки в 98% случаев, что позволило повысить эффективность терапии на 15% (рис. 3).

Высокая клиническая эффективность, безопасность препарата Деринат®, раствор 15 мг/мл, позволяет рекомендовать его к широкому применению в комплексной терапии женщин с неспецифическим (аэробным) вагинитом и цервицитом. ■

Литература

1. Donders G.G. G., Vereecken A., Bosmans E. et al. Aerobic vaginitis is an entity with abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis // Int. J. STD & AIDS. 2001, Vol. 12, suppl. 2. S. 68.
2. Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E. et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis // BJOG. 2002. Vol. 109, № 1. P. 34–43.
3. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат — природный иммуномодулятор для детей и взрослых. Изд. 3-е, испр. и доп. М.: Научная книга, 2007; 243 с.: ил.
4. Филатов О.Ю., Кашаева О.В., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот // Российский Иммунологический журнал, 2013; 7 (16), № 4.
5. Brown S. L., Riehl T. E., Walker M. R., Geske M. J., Doherty J. M., Stenson W. F., and Stappenbeck T. S. // J. Clin. Invest. 2007; 117: 258–269.
6. Pevsner-Fischer M., Morad V., Cohen-Sfady M., Rouso-Noori L., Zanin-Zhorov A., Cohen S., Cohen I. R., and Zipori D. // Blood. 2007; 109: 1422–1432.
7. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройт А. Иммунология. М.: Логосфера, 2007. 568 с.
8. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Твердилова М.А., Павлович С.В. Иммунная и репаративная терапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний гениталий у женщин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010; 9 (2): 57–63.
9. Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Каточкова И.М. Хронический цервицит: этиология, патогенетические аспекты, диагностика и лечение в современных условиях. Методические рекомендации. 2004. 20 с.
10. Макаров К.Ю., Карболина Ж.Н. Патогенетическое обоснование применения препарата Деринат у пациенток с хроническим неспецифическим цервицитом. Сборн. Тезисы докл. XVI Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». 11. Российские лекарственные препараты на основе ДНК — медицина завтрашнего дня. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. С. 44–46.



Рис. 3. Эффективность проводимой терапии

Деринат – иммуномодулятор, цитопротектор и репарант



**ЭФФЕКТИВЕН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ИНФЕКЦИОННО - ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕНИТАЛИЙ**

- Стимулирует регенерацию и быструю эпителизацию ткани слизистых органов малого таза
- Купирует клинические проявления воспалительной реакции
- Восстанавливает иммунитет
- Устраняет дистрофические и дисрегенераторные процессы



ЗАО ФП «Техномедсервис»

105318, г. Москва, ул. Мироновская, 33

Тел.: (495) 739-50-52

e-mail: info@derinat.ru

www.derinat.ru

Клиническая эффективность препарата Реаферон-ЕС-Липинт в терапии гриппа и ОРВИ

В. А. Исаков*, доктор медицинских наук, профессор

В. Я. Сергеева*

Т. Е. Ефимова*

И. В. Каболова*

С. Н. Таргонский**

О. Н. Мухина**

М. Г. Шарыпова, 1**

* ООО Медицинский центр «Авиценна», Великий Новгород

** ЗАО «Вектор-Медика», Новосибирск

Резюме. Рассмотрены подходы к лечению больных среднетяжелыми формами гриппа и другими острыми респираторными вирусными инфекциями, приводящие к статистически значимому уменьшению длительности объективных признаков синдрома общей инфекционной интоксикации, кашля и снижению частоты развития осложнений.

Ключевые слова: грипп, острые респираторные вирусные инфекции, лечение, интерферон.

Abstract. Approaches to treatment of patients with moderate forms of flu and other acute respiratory viral infections which lead to statistically significant reduction of duration of objective signs of syndrome of general infectious intoxication, coughing and reduction of frequency of complications occurrence, were considered.

Keywords: flu, acute respiratory viral infections, treatment, interferone.

Грипп и другие острые респираторные заболевания остаются самыми массовыми инфекциями. Вирусы гриппа поражают различные органы и системы и вызывают у 5% больных тяжелые гипертоксические формы. Летальность среди госпитализированных больных составляет 0,5–2,5%. Пневмонии, осложняющие грипп и ОРВИ, регистрируют у 2–17% всех больных гриппом и у 15–46% среди госпитализированных больных [5].

Нарушения различных звеньев иммунитета, неспецифической резистентности способствуют тяжелому течению гриппа [4, 5]. Большое значение в патогенезе гриппа и острых респираторных вирусных заболеваний (ОРВИ) придается развитию состояния интерферонового дефицита [4]. Интерфероны (ИФН- α/β и γ) являются цитокинами, регулирующими дифференцировку, рост и размножение клеток, поэтому они относятся к важнейшим гомеостатическим средствам и факторам неспецифической резистентности организма. Антивирусное действие выражено у ИФН- α/β , а иммунорегуляторные и антипролиферативные эффекты свойственны ИФН- γ [4].

Противовирусное действие интерферона α -2b проявляется в период репродукции вируса путем активного включения в обменные процессы клеток. Интерферон, взаимодействуя со специфическими рецепторами на поверхности клеток, инициирует ряд внутриклеточных изменений, включающих в себя синтез специфических цитокинов и ферментов (2–5-аденилатсинтетазы и протеинкиназы), действие которых тормозит образование вирусного белка и вирусной рибонуклеиновой кислоты в клетке.

Иммуномодулирующее действие интерферона α -2b проявляется в повышении фагоцитарной активности макрофагов, усилении специфического цитотоксического действия лимфоцитов на клетки-мишени, изменении количественного и качественного состава секретируемых цитокинов, изменении функциональной активности иммунокомпетентных клеток, изменении продукции и секреции внутриклеточных белков.

Целью настоящей работы было оценить клиническую эффективность Реаферон-ЕС-Липинта при лечении больных гриппом и ОРВИ.

Реоферон-ЕС-Липинт — отечественный препарат рекомбинантного человеческого интерферона α -2b в липосомальной форме. Препарат обладает противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Липосомы, в отличие от полимерных систем доставки лекарств, полностью биodeградируемы и биосовместимы, защищают белок от кислого содержимого желудка, обеспечивают полное и быстрое всасывание через кишечник и длительную циркуляцию ИФН в крови с дальнейшей индукцией эндогенного ИФН. Препарат Реаферон-ЕС-Липинт легко дозируется, доступен в употреблении, безопасен [1, 3].

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 45 больных обоего пола, в возрасте 18–50 лет, с симптомами гриппа и ОРВИ. Кроме общеклинического обследования проводили иммунофлюоресцентное исследование мазков-отпечатков секрета нижних носовых ходов, серологическое и рентгенологическое обследование больных. Статистически обрабатывались полученные результаты.

Пациенты основной группы ($n = 30$) дополнительно к базисной терапии получали перорально 500 тыс. МЕ препарата Реаферон-ЕС-

¹ Контактная информация: sharypova@farm.vector.nsc.ru

Таблица

Клиническая эффективность Реаферон-ЕС-Липинта при лечении больных неосложненным гриппом

Симптомы болезни	Терапия и длительность симптомов, дней	
	Реоферон-ЕС-Липинт (n = 30)	Базисная терапия (n = 15)
Лихорадка	2,8 ± 0,3	4,1 ± 0,5*
Инфекционная интоксикация	3,8 ± 0,25	5,0 ± 0,6*
Длительность заболевания	5,9 ± 0,3	6,9 ± 0,35*
Катаральный синдром:		
Ринит	5,4 ± 0,25	5,9 ± 0,2
Кашель	4,2 ± 0,25	5,7 ± 0,2*
Трахеобронхит	3,5 ± 0,25	4,5 ± 0,3*
Осложнения		
Носовое кровотечение	3 (10%)	3 (20%)*
Пневмония	1 (3,3%)	2 (13,3%)*
Число больных с осложнениями	4 (13,3%)	5 (33,3%)*

Примечание. *p < 0,05.

Липинт дважды в день 3 дня. Пациенты контрольной группы (n = 15) получали препараты только базовой терапии (Антигриппин, поливитамины, отхаркивающие средства). Эффективность Реаферон-ЕС-Липинта учитывали по следующим критериям: длительность и интенсивность температурной реакции, продолжительность инфекционной интоксикации (головная и мышечная боль, недо-

могание, слабость, снижение аппетита), динамика развития катаральных симптомов (кашель, насморк, боли в горле), частота осложнений.

Результаты и обсуждение

Комплексное лабораторное обследование показало, что у 35 больных заболевание было обусловлено вирусами гриппа А (H3N2) и А (H1N1), в 10 случаях ОРВИ различной этиологии.

Клиническим маркером тяжести инфекции является степень выраженности лихорадочных реакций. При неосложненном гриппе среди принимавших Реаферон-ЕС-Липинт у 70% больных температура тела не превышала 38,5 °С, что указывает на легкое течение болезни, и лишь у 10 человек (30%) отмечено среднетяжелое течение гриппа с температурой тела выше 38,6 °С. В контрольной группе на фоне базовой терапии 51,5% больных имели лихорадку выше 38,6–39,0 °С, таким образом, у более половины пациентов контрольной группы заболевание протекало в среднетяжелой форме. Длительность лихорадки у 81,8% больных основной группы, получавших Реаферон-ЕС-Липинт, не превышала 2–3 суток, при базовой терапии у 54,5% лиц лихорадка продолжалась 4–5 суток. Включение препарата Реаферон-ЕС-Липинт в схему базисной терапии позволило сократить выраженность и продолжительность лихорадочного периода.

На фоне приема Реаферон-ЕС-Липинта в среднем на 1,2 дня быстрее, чем в контрольной группе, купированы симптомы инфекционной интоксикации в виде головной боли, недомогания, слабости (p < 0,05).

На момент включения в исследование выделения из носа слизистого, слизисто-гнойного характера регистрировали у 100% пациентов основной и контрольной групп. Данный симптом разрешался в более короткий срок (меньше на 0,5 дня) у пациентов основной группы, чем в группе контроля, различия не достовер-

Уже готовый иммунитет во флаконе!

Уникальная липосомальная форма интерферона для перорального приема

Реоферон-ЕС-Липинт® – липосомальная форма рекомбинантного интерферона альфа-2b. Это единственный в России препарат интерферона для перорального применения.

Липосомальная капсула имеет малый размер до 250 нм и надежно защищает белок интерферона от разрушения в агрессивной среде ЖКТ, уменьшает токсичность, повышает всасывание, вдвое увеличивает время его циркуляции в крови.*

Реоферон-ЕС-Липинт® показан к применению для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ, клещевого энцефалита, а также лечения гепатитов, аллергических и атопических заболеваний, урогенитальных инфекций.

- **Разрешен к применению у детей**
- **Широкий спектр противовирусного действия**
- **Иммуномодулирующая активность**
- **Интерферониндуцирующее действие**

Комплексное противовирусное и иммуномодулирующее действие в сочетании с высоким профилем безопасности особенно важно у детей в связи с незрелостью иммунного ответа.

*в сравнении со свободным интерфероном, вводимым внутривенно. «Отчет о лабораторно-экспериментальном изучении липосомальной формы рекомбинантного альфа-2 интерферона», отдел исследования рекомбинантных препаратов, руководитель к.х.н., Н.Б.Бажутин, р.п.Кольцово, 1993г.



Реоферон-ЕС-Липинт®

Липосомальный интерферон альфа-2b

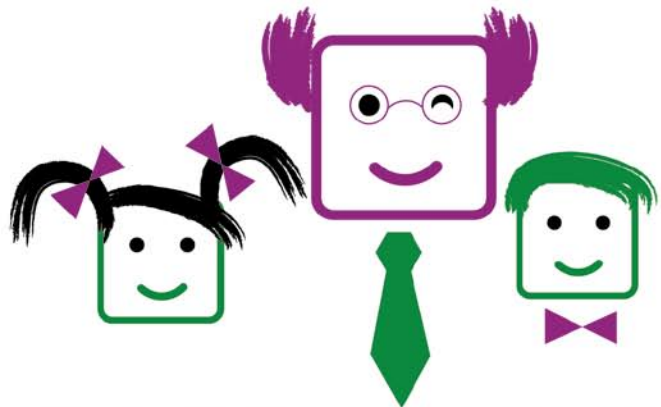
Выпускается в дозировках:

0,25 млн МЕ 0,5 млн МЕ 1 млн МЕ



Реклама ЗАО "Вектор-Медика" Рег. уд. Р N000821/01 от 19.03.2007 ЛСР-000011 от 20.03.2007.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ К ПРЕПАРАТУ.



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

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

Стоимость пакета

1800 руб.

Реклама

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

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

Цена действительна до 30 июня 2015 г.

16+

Симптомы и синдромы «краткий словарь-справочник»
 Д. П. Кроучук, А. Дж. Манчестер
 Перевод с английского под редакцией Н. Г. Королькова

ДЕТСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ
 Н. Г. Королькова

ны ($p > 0,05$). Симптом кашля регистрировали в основной группе в течение $4,2 \pm 0,25$ дня, что достоверно короче на 1,5 дня, чем в группе сравнения — $5,7 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). Симптомокомплекс трахеобронхита (кашель, изменения голоса, жесткое дыхание, хрипы) регистрировали у 5 пациентов основной группы и 4 группы контроля. Средняя длительность симптомов была на 1 день короче у пациентов основной группы ($3,5 \pm 0,25$ дня), чем в группе контроля ($4,5 \pm 0,3$ дня) ($p < 0,05$).

Таким образом, на фоне приема Реаферон-ЕС-Липинта у пациентов быстрее проходили катаральные явления (в среднем 3,5–4,2 дня), в контрольной группе эти симптомы проявлялись длительнее (4,5–5,7 дня, $p < 0,05$).

Общая средняя продолжительность одного случая заболевания неосложненного гриппа при приеме препарата Реаферон-ЕС-Липинта была на 1 день короче ($p < 0,05$).

В период активного наблюдения у 13,3% основной группы и 33,3% группы контроля регистрировали развитие осложнений (носовое кровотечение у 6 пациентов, пневмония у 3 пациентов). Частота развития осложненного течения гриппа и ОРВИ была в 2,5 раза реже по сравнению с группой пациентов, получавших только базовую терапию ($p < 0,001$).

Таким образом, применение препарата Реаферон-ЕС-Липинт у больных среднетяжелыми формами гриппа и других ОРВИ привело к статистически значимому уменьшению длительности объективных признаков синдрома общей инфекционной интоксикации, продуктивного кашля и снижению частоты развития осложнений. Отмечена хорошая переносимость препарата, удовлетворительные органолептические качества препарата, нежелательных лекарственных реакций зарегистрировано не было.

Высокая клиническая эффективность и безопасность препарата Реаферон-ЕС-Липинт в составе комплексной терапии гриппа и других ОРВИ показана и другими исследователями [6]. Препарат с успехом использовали для экстренной профилактики гриппа и других ОРВИ у детей и взрослых в период эпидемий гриппа или сезонного подъема заболеваемости [2, 3]. Проведенные нами исследования позволяют рекомендовать препарат Реаферон-ЕС-Липинт для лечения острых респираторных инфекций.

Выводы

Включение препарата Реаферон-ЕС-Липинт в схему базовой терапии гриппа и ОРВИ улучшает клиническую эффективность лечения. ■

Литература

- Бажутин Н. Б., Золин В. В., Колокольцов А. А., Таргонский С. Н. Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике // Terra medica. 2003. № 3 (31). С. 3–6.
- Ерофеева М. К., Максакова В. Л., Колыванова И. Л. и др. Реаферон-ЕС-Липинт как средство экстренной профилактики гриппоподобных вирусных заболеваний // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 2. № 4. С. 44–47.
- Ерофеева М. К., Максакова В. Л., Позднякова М. Г., Колыванова И. Л. Возможность применения липосомального альфа-2b интерферона для профилактики гриппа и других ОРВИ // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6. № 1. С. 42–46.
- Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М., 2005. 368 с.
- Исаков В. А. Клинико-патогенетические аспекты тяжелого гриппа // Аллергол. и иммунол. // 2002. Т. 3, № 1. С. 136–144.
- Лобзин Ю. В., Львов Н. И., Колокольцов А. А. Клиническая эффективность препарата «Реоферон-ЕС-Липинт липосомальный» в комплексной терапии больных гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями при пероральном способе применения/Реоферон-ЕС-Липинт. Сборник статей и тезисов. Кольцово, 2003. С. 3–11.

Влияние парентеральных форм омепразола, рабепразола и фамотидина на внутрижелудочный pH

Д. С. Бордин*, ¹, доктор медицинских наук

И. Е. Хатьков*, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Черноусова**

О. Б. Янова*, кандидат медицинских наук

О. И. Березина*, кандидат медицинских наук

* ЦНИИГ ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, Москва

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

Резюме. Проведено проспективное открытое сравнительное рандомизированное исследование антисекреторного эффекта однократного введения парентеральных форм омепразола, рабепразола и фамотидина.

Ключевые слова: омепразол, рабепразол, фамотидин, 24-часовой pH-мониторинг, желудочно-кишечное кровотечение.

Abstract. Prospective open comparative randomized research of antisecretory effect of single injection of parenteral forms of omeprazole, rabeprazole and famotidine was conducted.

Keywords: omeprazole, rabeprazole, famotidine, 24-hour pH-monitoring, gastrointestinal bleedings.

Открытие и внедрение в клиническую практику ингибиторов протонной помпы (ИПП), блокирующих ключевой механизм секреции соляной кислоты — H^+/K^+ -АТФазу париетальных клеток желудка (протонную помпу), произвело революцию в лечении кислотозависимых заболеваний (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром Золингера–Эллисона, НПВП-гастропатия и др.) [1]. После получения убедительных доказательств ключевой роли *Helicobacter pylori* как фактора рецидива язвенной болезни, основой ее лечения стала эрадикация этой инфекции [2]. В результате наблюдается значительное снижение распространенности и заболеваемости язвенной болезнью как в России, так и в странах Европы и США. Так, по данным Департамента здравоохранения г. Москвы, с 1994 по 2011 г. распространенность язвенной болезни снизилась на 48%, заболеваемость на 73%.

Вместе с тем кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта остаются одной из ведущих причин экстренной госпитализации. Распространенность кровотечений в разных регионах мира колеблется от 48 до 160 случаев на 100 000 населения, чаще они развиваются у мужчин и лиц пожилого возраста. Наиболее частой причиной кровотечений является язва желудка и двенадцатиперстной кишки — 31–67% случаев. Столь значимые географические отличия объясняются особенностями популяции, прежде всего распространенностью с ней *H. pylori* и уровнем потребления ацетилсалициловой кислоты и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антикоагулянтов. НПВП и *H. pylori* признаны независимыми факторами риска кровотечения, особенно язвенного [3]. Распространенность *H. pylori* у больных с язвенными кровотечениями составляет 43–56% [4], а эрадикация *H. pylori* достоверно снижает частоту рецидивов кровотечения [5, 6]. В ряде стран отмечается уменьшение распространенности язвенных кровотечений, что связывают с разными факторами, прежде всего со сни-

жением распространенности *H. pylori* вследствие успешной эрадикационной терапии, повышением использования ИПП как в целом, так и у больных, принимающих антикоагулянты, ацетилсалициловую кислоту и НПВП [7].

В России число экстренных операций по поводу осложненной язвенной болезни (кровотечение и перфорация), летальность при которых в России составляет от 4,8–35%, не снижается [8]. По данным А. Н. Ермолова, в 1991–1995 гг. в ЛПУ г. Москвы поступили 13 258 больных с язвенными кровотечениями, в 2006–2010 гг. — 17 344, а за 2009–2013 гг. — уже 19 013 больных. За 20 лет (1991–2010 гг.) по поводу язвенных кровотечений в г. Москве лечилось более 64 тысяч пациентов [9]. Ежегодно в России с данной патологией госпитализируется 100–150 больных на 100 тыс. населения [10].

Основными причинами являются ошибки диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* [11]. Так, по данным О. А. Масловой (2006), для лечения больных язвенной болезнью в амбулаторной практике в 92% случаев применяются неадекватные схемы антихеликобактерной терапии и в 62,8% неадекватная антисекреторная терапия [12]. Кроме того, значимыми факторами признано старение населения, полиморбидность пациентов и увеличение числа больных, самостоятельно и/или бесконтрольно принимающих НПВП, ацетилсалициловую кислоту, антикоагулянты.

Эффектом ИПП при кислотозависимых заболеваниях является повышение и поддержание целевого уровня pH в желудке в течение длительного времени, что создает условия для заживления эрозий и язв, обеспечивает оптимальные концентрацию и эффективность антибиотиков, применяемых в схемах эрадикации. Особое значение придается антисекреторной терапии у больных с язвенными кровотечениями, поскольку соляная кислота препятствует остановке кровотечения, нарушая формирование тромбов. Основными механизмами являются торможение полимеризации фибриногена и агрегации тромбоцитов. Кроме этого, активированный кислотой пепсин вызывает лизис тромба, что создает угрозу рецидива кровотечения. Следовательно, быстрое и значительное подавление

¹ Контактная информация: d.bordin@mknc.ru

Таблица 1

Показатели суточного pH-мониторинга в группах больных до лечения

Показатель	Рабепразол	Омепразол	Фамотидин	р рабепразол–омепразол	р рабепразол–фамотидин	р омепразол–фамотидин
pH < 4, пищевод, %	5,2 ± 5,4	2,1 ± 2,3	1,8 ± 2,5	0,136	0,120	0,429
Средний pH, тело желудка	2,8 ± 0,8	3,1 ± 1,0	2,5 ± 0,6	0,292	0,304	0,145
pH > 4, тело желудка, %	19,4 ± 11,7	23,8 ± 21,2	14,4 ± 10,2	0,348	0,246	0,199
pH > 5, тело желудка, %	11,4 ± 12,1	13,0 ± 19,8	6,8 ± 6,9	0,441	0,241	0,264
pH > 6, тело желудка, %	7,8 ± 11,4	7,0 ± 12,1	3,4 ± 4,4	0,458	0,275	0,222

Таблица 2

Показатели суточного pH-мониторинга в группах больных после внутривенного введения антисекреторных препаратов

Показатель	Рабепразол	Омепразол	Фамотидин	р рабепразол–омепразол	р рабепразол–фамотидин	р омепразол–фамотидин
pH < 4, пищевод, %	1,0 ± 2,0	0,2 ± 0,4	1,4 ± 3,1	0,204	0,416	0,210
Средний pH, тело желудка	5,5 ± 1,2	5,5 ± 1,0	4,0 ± 0,7	0,497	0,021	0,011
pH > 4, тело желудка, %	76,8 ± 15,1	72,4 ± 18,0	49,2 ± 12,8	0,356	0,010	0,023
pH > 5, тело желудка, %	67,5 ± 18,2	66,4 ± 9,3	31,6 ± 8,6	0,467	0,003	0,003
pH > 6, тело желудка, %	56,8 ± 28,4	58,8 ± 19,9	21,6 ± 7,8	0,451	0,002	0,016

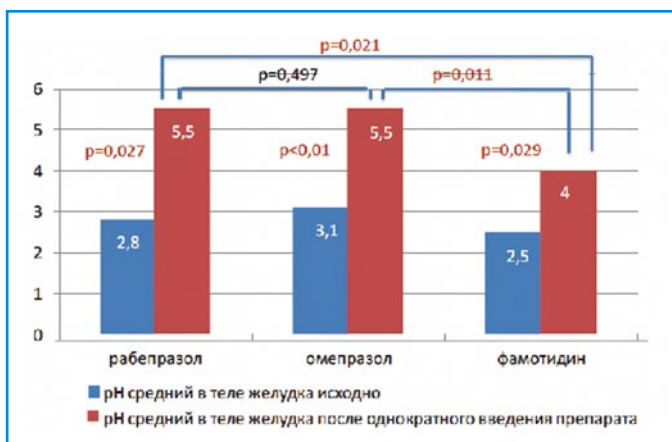


Рис. 1. Динамика pH среднего в теле желудка при парентеральном введении препаратов в группах больных, получавших омепразол, рабепразол и фамотидин

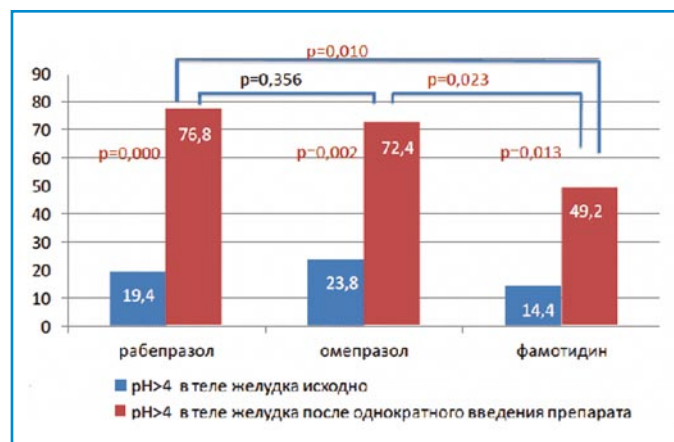


Рис. 2. Динамика времени с pH > 4 (%) в теле желудка при парентеральном введении препаратов в группах больных, получавших омепразол, рабепразол и фамотидин

кислотопродукции является обязательным условием для остановки и профилактики рецидива кровотечения [13, 14]. Показано, что после эндоскопического гемостаза внутрижелудочный pH должен поддерживаться на уровне не менее 6,0 [15, 16].

С целью оценки влияния однократного введения антисекреторного препарата на внутрижелудочный pH было проведено проспективное открытое сравнительное рандомизированное исследование парентеральных форм рабепразола, омепразола и фамотидина.

Протокол исследования разработан в соответствии с руководствами по надлежащей клинической практике. У каждого пациента получено письменное информированное согласие.

Исследование проведено в отделении патологии верхних отделов пищеварительного тракта ЦНИИ гастроэнтерологии ГБУЗ МКНЦ ДЗ г. Москвы в ноябре 2013 г. — феврале 2014 г.

В исследовании приняли участие 15 больных кислотозависимыми заболеваниями, преимущественно гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Перед включением в исследование больные не получали антисекреторную терапию (ИПП или H₂-блокаторы) как минимум 2 недели. В течение первых суток исследования больным прово-

дился 24-часовой pH-мониторинг для оценки исходной кислотопродукции желудка по традиционной методике (прибор «Гастроскан-24», Россия). pH-сенсоры зонда располагали на 5 см выше нижнего пищевого сфинктера, в кардиальном отделе и теле желудка. По завершении суточного исследования pH-зонд не извлекался, данные с pH-монитора переносились в компьютерную базу данных, после чего начинались вторые сутки исследования, когда больной получал однократное парентеральное введение исследуемого препарата. Рандомизация проводилась методом конвертов. 5 больных (средний возраст 51,2 ± 22,0 года) получали рабепразол (Рабелок) 20 мг внутривенно, 5 больных (средний возраст 47,0 ± 21,3 года) — омепразол (Лосек) 20 мг внутривенно и 5 больных (средний возраст 50,6 ± 8,2 года) — фамотидин (Квамател) 20 мг внутривенно. Таким образом, каждому пациенту, участвовавшему в исследовании, проводилась непрерывная 48-часовая pH-метрия.

Результаты исследования

Показатели внутрижелудочного pH до введения антисекреторного препарата в исследуемых группах не отличались (табл. 1).

Показатели, характеризующие кислотопродукцию в течение суток после однократного введения антисекреторного препарата (средний pH в теле желудка и % времени с pH выше 4, выше 5 и выше 6), представлены в табл. 2. После введения антисекреторного препарата в каждой из групп отмечалось достоверное увеличение среднего pH в теле желудка. При этом после введения ИПП (омепразола и рабепразола) этот показатель был достоверно выше, чем при введении H₂-блокатора (фамотидина). Отличий среднего pH в группах больных, получавших омепразол и рабепразол, выявлено не было (рис. 1).

Процент времени с pH в теле желудка выше 4, при котором происходит значимое снижение активности пепсина [17], был достоверно выше после введения омепразола и рабепразола, в сравнении с фамотидином (рис. 2). Продолжительность контроля кислотопродукции с поддержанием времени с pH > 4 при введении омепразола и рабепразола не отличалась. При анализе эффективности поддержания pH > 5 (рис. 3) и pH > 6 (рис. 4) омепразол и рабепразол также не отличались, а их преимущество перед фамотидином нарастало, свидетельствуя об ускользании эффекта последнего.

Обсуждение

Полученные нами данные демонстрируют сходство антисекреторного эффекта при однократном парентеральном введении омепразола и рабепразола и их значимое преимущество перед фамотидином, особенно при оценке времени с pH > 6 в кислотообразующей зоне. При этом однократное введение препаратов не обеспечивает целевого уровня pH у больных с язвенными кровотечениями.

Целью назначения антисекреторных препаратов при неварикозных желудочно-кишечных кровотечениях является стабилизация тромба и снижение летальности. Эти показатели напрямую связаны со степенью кислотосупрессии и продолжительностью времени с pH > 6.

Таблица 3

Роль фармакотерапии при неварикозных желудочно-кишечных кровотечениях [26]

Препарат	Рекомендации
Октреотид/соматостатин	Не рекомендуется (может быть назначен при массивном кровотечении)
Прокинетики (особенно эритромицин)	Могут быть назначены селективно при подозрении на кровотечение из желудка (для улучшения визуализации источника кровотечения)
ИПП до ЭГДС	Могут быть назначены, особенно если ранняя эндоскопия может быть отложена, если есть подозрение на неварикозное кровотечение, при высокой вероятности выявления дефектов слизистой
H ₂ -блокаторы	Не рекомендованы
ИПП после эндоскопического гемостаза	Введение высоких доз ИПП внутривенно — болюс 80 мг + 8 мг/час в течение 72 часов. Высокие дозы ИПП per os — возможны в азиатской популяции
Дальнейший прием ИПП	Для уменьшения риска повторного кровотечения всем пациентам должны быть назначены ИПП per os, доза и продолжительность приема зависит от основного заболевания

Достижение этих параметров возможно при использовании ИПП, но не H₂-блокаторов. Одно крупное рандомизированное клиническое исследование [18] и 2 метаанализа [19, 20] подтвердили отсутствие эффекта парентерального введения H₂-блокаторов при язвенном кровотечении, поэтому они не рекомендуются для использования

XIII КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОНИСТОВ РОССИИ «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» 11–13 декабря 2014 года

Российская академия Государственной службы при президенте РФ
Москва, проспект Вернадского, 84, 2 корпус

Организаторы:

Министерство здравоохранения РФ
Ассоциация педиатров-инфекционистов
Департамент здравоохранения г.Москвы
НП «Национальная Медицинская Палата»
Российская Академия Медицинских Наук
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» [РНИМУ] им.Н.И.Пирогова МЗ РФ
Союз педиатров России

Основные научные направления Конгресса:

1. Инфекционные заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта
2. Острые кишечные инфекции рота- и норовирусной этиологии
3. ВИЧ-инфекция у детей: эпидемиология, диагностика, лечение
4. Природно-очаговые инфекции
5. Лихорадка Западного Нила, новая среда обитания
6. Инфекционные заболевания центральной нервной системы
7. Инфекции семейства Herpesviridae
8. Стандарты оказания неотложной помощи детям с инфекционными заболеваниями
9. Инновационные методы диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней
10. Иммунореабилитация детей с инфекционными заболеваниями
11. Подготовка и повышение квалификации педиатров-инфекционистов
12. Иммунопрофилактика инфекционных болезней

В рамках Конгресса пройдет Школа клинического иммунолога, а также Конкурс молодых ученых в виде постерной сессии. В конкурсе могут принять участие лица до 35 лет.

Параллельно с заседанием Конгресса проводится Международная медицинская выставка современного медицинского оборудования, лекарственных препаратов и продуктов питания для детей.

По всем вопросам обращаться в организационный комитет Конгресса.

Контактные данные Организационного комитета
chinf-tezis@mail.ru

www.detinf.ru

Реклама

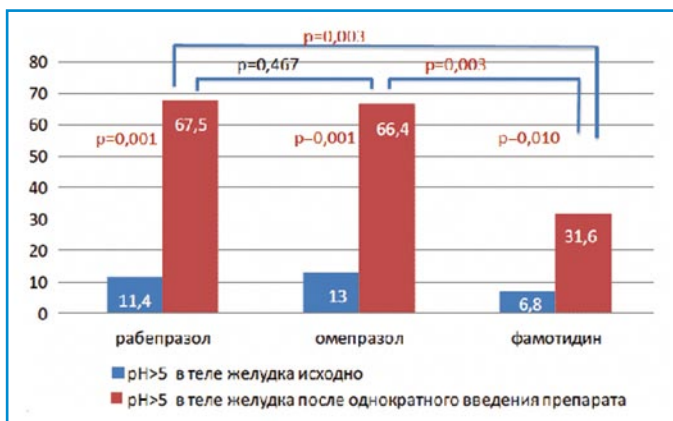


Рис. 3. Динамика времени с pH > 5 (%) в теле желудка при парентеральном введении препаратов в группах больных, получавших омепразол, рабепразол и фамотидин

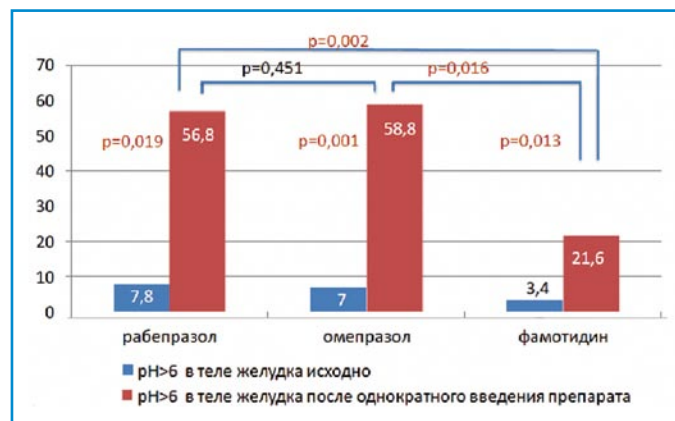


Рис. 4. Динамика времени с pH > 6 (%) в теле желудка при парентеральном введении препаратов в группах больных, получавших омепразол, рабепразол и фамотидин

в клинической практике. Напротив, ряд метаанализов подтвердил, что внутривенное введение высоких доз ИПП (болюс 80 мг с последующим непрерывным капельным введением 8 мг/час на протяжении 72 часов) у больных с высоким риском способствует снижению частоты рецидивов кровотечения, хирургических вмешательств и смертности после успешной эндоскопической терапии [21, 22]. Эффективность более низких доз ИПП возможна, но для доказательства требуются дальнейшие исследования. Показано, что высокие дозы ИПП *per os* могут быть эффективны в азиатской популяции, где высока доля лиц с медленным метаболизмом ИПП.

Эта доказательная база легла в основу Европейского консенсуса по ведению больных с неварикозными кровотечениями из верхних отделов пищеварительного тракта [23], рекомендовавшего для уменьшения частоты повторных кровотечений и летальности у больных, перенесших успешную эндоскопическую терапию, применять высокие дозы ИПП. Напротив, H_2 -блокаторы (ранитидин, фамотидин) признаны неэффективными и не рекомендованы (табл. 3).

Введение ИПП до эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) значительно снижает стигматы высокого риска по индексу эндоскопии (37% против 46% соответственно, или: 0,67; 95% ДИ: 0,54–0,84) и потребность в эндоскопической терапии (9% против 12% соответственно, или: 0,68; 95% ДИ: 0,50–0,93). Однако не влияет на клинически важные исходы, такие как рецидив повторного кровотечения, смертность и необходимость хирургического вмешательства [24].

Важно обратить внимание на требование диагностики и лечения *H. pylori* у больных, перенесших язвенное кровотечение. Эрадикационную терапию больному с состоявшимся язвенным кровотечением следует начинать сразу после возобновления питания через рот [2]. В случае отрицательного результата теста рекомендуется повторная диагностика после завершения острого периода. Показано значительное снижение риска рецидива кровотечения после проведения эрадикации *H. pylori* (1,6% против 5,6% в течение 12 мес). При оценке пациентов с успешной эрадикацией частота рецидива кровотечения была еще ниже (1%) [25]. По этой причине обязательным требованием является оценка эрадикации не ранее чем через 30 дней после завершения антисекреторной терапии.

Рекомендации по вторичной профилактике неварикозных желудочно-кишечных кровотечений [26]

- Следует провести диагностику *H. pylori*. При позитивном результате необходима эрадикационная терапия с контролем ее эффективности.
- При негативном результате диагностики *H. pylori* необходимо повторить исследование после завершения острого периода.

- При желудочно-кишечном кровотечении, обусловленном приемом НПВП, необходимо их отменить или назначить ингибиторы ЦОГ-2 (при отсутствии противопоказаний) в комбинации с ИПП. При этом риск повторного кровотечения ниже, чем при комбинации неселективного НПВП с ИПП или ЦОГ-2 селективного препарата без ИПП.
- Больные, нуждающиеся в приеме низких доз ацетилсалициловой кислоты, должны вернуться к их приему, поскольку кардиоваскулярный риск превышает риск повторного кровотечения.
- Больные, перенесшие неварикозные желудочно-кишечные кровотечения и нуждающиеся в продолжении приема ацетилсалициловой кислоты (вследствие кардиоваскулярного риска), должны для профилактики получать ИПП в связи с сохранением риска кровотечения.

Полученные данные свидетельствуют о наличии более выраженного антисекреторного эффекта ИПП, чем у H_2 -блокаторов, что определяет их преимущество в urgentных ситуациях, в частности при неварикозных желудочно-кишечных кровотечениях. ■

Литература

1. Бордин Д. С., Плотнокова Е. Ю., Сухих А. С. Лечение кислотозависимых заболеваний: история вопроса и актуальные проблемы // *Consilium medicum*. 2013; 8: 38–44.
2. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV. Florence Consensus Report // *Gut*. 2012; 61: 646–664.
3. Barkun A., Bardou M., Marshall J. K. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // *Ann Intern Med*. 2003; 139: 843–857.
4. Ramsoekh D., van Leerdam M. E., Rauws E. A., Tytgat G. N. Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and *Helicobacter pylori* infection // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3: 859–864.
5. Graham D. Y., Hepps K. S., Ramirez F. C., Lew G. M., Saeed Z. A. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease // *Scand J Gastroenterol*. 1993; 28: 939–942.
6. Lai K. C., Hui W. M., Wong W. M., Wong B. C., Hu W. H., Ching C. K., Lam S. K. Treatment of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer hemorrhage — a long-term randomized, controlled study // *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 2225–2232.
7. Holster I. L., Kuipers E. J. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives // *World J Gastroenterol*. 2012; 18 (11): 1202–1207.
8. Репин В. Н., Костылев Л. М., Гудков О. С., Возгомент А. О., Тенсин Д. И., Матвеева Н. А. Хирургическая тактика и результаты лечения больных

- с язвенными гастродуоденальными кровотечениями и кровоточащим раком желудка // Медицинский альманах. 2009; 3 (8): 52–53.
9. Ермолов А. С. Состояние неотложной помощи при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости в лечебно-профилактических учреждениях города Москвы и меры по ее усовершенствованию // Хирург. 2011; 8: 4–10.
 10. Гостищев В. К., Евсеев М. А. Проблема выбора метода лечения при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях // Хирургия. 2007; 7: 7–10.
 11. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С. Ведение пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями в условиях реальной клинической практики. Промежуточные результаты наблюдательной программы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 5: 93–101.
 12. Маслова О. А. Клинико-статистическое исследование распространенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и тактика ее лечения. Автореф. дис. канд. мед. наук. Рязань, 2006.
 13. Ушкалова Е. А. Внутривенные ингибиторы протонной помпы в лечении кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Трудный пациент. 2005; 10–11: 13–20.
 14. Щербаков П. Л., Михеева О. М., Васнев О. С. Использование инъекционных форм кислотоподавляющих препаратов в гастроэнтерологии // Лечащий Врач. 2008; 6.
 15. Julapalli V. R., Graham D. Y. Appropriate use of intravenous proton pump inhibitors in the management of bleeding peptic ulcer // Dig Dis Sci. 2005; 50 (7): 1185–1193.
 16. Padussis J. C., Pappas T. N. Management of Bleeding Peptic Ulcer Disease/Pryor A. D., Pappas T. N., Branch M. S. (eds.). Gastrointestinal Bleeding. A Practical Approach to Diagnosis and Management. Springer Science + Business Media, LLC. 2010. P. 39–62.
 17. Berstad A. A modified hemoglobin substrate method for the estimation of pepsin in gastric juice // Scand J Gastroenterol. 1970; 5: 343–548.
 18. Walt R. P., Cottrell J., Mann S. G. et al. Continuous intravenous famotidine for haemorrhage from peptic ulcer // Lancet. 1992; 340: 1058–1062.
 19. Collins R., Langman M. Treatment with histamine H₂-antagonists in acute gastrointestinal hemorrhage: Implications of randomized trials // N Engl J Med. 1985; 313: 660–666.
 20. Levine J. E., Leontiadis G. I., Sharma V. K., Howden C. W. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H₂-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer // Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16: 1137–1142.
 21. Laine L., McQuaid K. R. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials // Clin Gastroenterol Hepatol. 2009; 7: 33–47.
 22. Leontiadis G. I., Sharma V. K., Howden C. W. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials // Mayo Clin Proc. 2007; 82: 286–296.
 23. Barkun A. N., Bardou M., Kuipers E. J., Sung J., Hunt R. H., Martel M., Sinclair P. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // Ann Intern Med. 2010; 152 (2): 101–113.
 24. Sreedharan A., Martin J., Leontiadis G. I., Dorward S., Howden C. W., Forman D., Moayyedi P. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding // Cochrane Database Syst Rev. 2010; CD005415
 25. Gisbert J. P., Khorrami S., Carballo F., Calvet X., Gene E., Dominguez-Munoz E. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer // Aliment Pharmacol Ther. 2004; 19: 617–629.
 26. Greenspoon J., Barkun A. A summary of recent recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // Pol Arch Med Wewn. 2010; 120 (9): 341–346.

Нексиум
эзомепразол

**открой жизнь
в новом цвете**

Нексиум 40 мг
эзомепразол

28 таблеток

AstraZeneca

000 «АстраЗенека Фармасыютикалз», 125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru.
Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению.
Информация предназначена для медицинских работников.
NEX-603 026 011-02/12/2014. Реклама.

Исследование эффективности, переносимости и безопасности гиалуроновой кислоты у пациентов с остеоартрозом коленных суставов

С. Г. Аникин¹, кандидат медицинских наук
Л. И. Алексеева, доктор медицинских наук
Е. М. Зайцева, кандидат медицинских наук
Н. Г. Кашеварова
Т. А. Короткова, кандидат медицинских наук
Е. П. Шарапова, кандидат медицинских наук
ФГБНУ НИИР им В. А. Насоновой, Москва

Резюме. Изучены эффективность, переносимость и безопасность внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у больных с остеоартрозом коленных суставов.

Ключевые слова: остеоартроз, гиалуроновая кислота, внутрисуставное введение.

Abstract. The efficacy acceptability and safety of intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis was evaluated.

Keywords: osteoarthritis, hyaluronic acid, intra-articular injection.

Остеоартроз (ОА) представляет собой заболевание суставов, которое характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающих при макро- и микроразрушениях, которые активируют ненормальные адаптивные процессы восстановления, включая провоспалительные реакции иммунной системы, костного ремоделирования и образования остеофитов [1]. ОА является одним из самых распространенных заболеваний костно-мышечной системы. В целом частота ОА коленных суставов у лиц в возрасте 55 лет и старше достигает 10%, из них в 25% случаев ОА протекает с частыми обострениями и выраженной клинической симптоматикой [2]. Основными проявлениями ОА являются боль, преимущественно механического, стартового характера, непродолжительная скованность до 30 минут и нарушение функции сустава. Клиническая картина может сопровождаться крепитацией при активных движениях, умеренным выпотом и костными разрастаниями. В терапии ОА применяется комплексный подход с использованием как медикаментозных, так и не медикаментозных методов лечения: физиотерапия, лечебная физкультура и другие методы реабилитации. При упорном течении заболевания, сопровождающемся выраженной болевой симптоматикой, тяжелыми функциональными нарушениями и значительным снижением качества жизни, применяются хирургические методы лечения. ОА является хроническим заболеванием, требующим длительной терапии. Большинство пациентов, страдающих первичным ОА, — это лица старших возрастных групп, как правило, имеющих целый ряд сопутствующих заболеваний. В последних рекомендациях от 2014 г. по нехирургическому лечению ОА коленных суставов Международной организации по изучению остеоартроза (Osteoarthritis Research

Society International, OARSI) проблеме коморбидности уделяется особое внимание [3]. Экспертный совет этой организации оценил разные методы не только исходя из их эффективности, но и с позиции степени риска развития нежелательных явлений. На основании решения экспертного совета были сделаны выводы об обоснованности применения того или иного терапевтического подхода. Для купирования боли при ОА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и внутрисуставное введение глюкокортикоидов. Эти методы лечения позволяют существенно уменьшать боль и улучшать функциональные показатели. Однако их применение может ограничиваться сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек, печени, эндокринной системы и целым рядом других заболеваний. При терапии НПВП и глюкокортикоидами для внутрисуставного введения, необходимо учитывать возможные нарушения функции внутренних органов, при этом продолжительность такой терапии должна быть короткой с использованием минимальных эффективных доз препаратов [3, 4]. Другая группа лекарственных средств, широко применяемая для лечения ОА, — это препараты с медленным развитием симптоматического эффекта (ПМРЭ). До настоящего времени сохраняются споры об их роли и месте в терапии ОА. Это связано с большой неоднородностью полученных данных в различных клинических исследованиях. В целом можно отметить, что ПМРЭ обладают умеренным симптоматическим эффектом и хорошей переносимостью. Практически во всех исследованиях отмечалась очень низкая частота нежелательных лекарственных реакций, которые, как правило, не имели существенного клинического значения. Эти особенности ПМРЭ позволяют их широко применять у пациентов с высокой степенью коморбидности и в разных возрастных группах.

Гиалуроновая кислота (ГНК) является типичным представителем ПМРЭ и широко применяется в комплексном лечении ОА. ГНК оказы-

¹ Контактная информация: artos2000@yandex.ru

Таблица

Характеристика участников исследования				
	Мин.	Макс.	Среднее	SD
Возраст	48	74	62	6,9
Рост	152	181	162	6,0
Вес	62	107	80,9	10,8
Индекс массы тела (ИМТ)	24	40	31	4,3
Длительность болезни	Медиана — 8 лет; 25-й перцентиль — 6 лет; 75-й перцентиль — 10 лет			
Длительности обострения	3,5 месяца (± 2,1)			
Пол: Ж — 28 (93%); М — 2 (7%)				
Сустав правый — 53%; левый — 47%				

ваит симптоматический эффект, уменьшая боль, скованность и улучшая функциональные показатели пораженного сустава. В некоторых исследованиях имеются указания на структурно-модифицирующий эффект ГНК [5]. Согласно последним рекомендациям OARSI от 2014 г. препараты ГНК применяются для терапии пациентов с ОА коленных суставов по решению лечащего врача в зависимости от конкретной клинической ситуации [3].

Целью исследования было оценить эффективность, переносимость и безопасность внутрисуставного введения ГНК (Синоком) у пациентов с первичным ОА коленных суставов.

Материалы и методы исследования

В годовое проспективное когортное исследование были включены 30 человек с диагнозом первичного ОА коленных суставов, из них 93% составляли женщины и 7% — мужчины. Диагностика ОА проводилась с использованием классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 1986 г. [4].

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 45–70 лет, подтвержденный, согласно критериям Американской коллегии ревматологов, диагноз первичного тибеофemorального ОА, выраженность боли при ходьбе не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), вторая или третья рентгенологические стадии по Kellgren–Lawrence, потребность в приеме НПВП длительно не менее 30 дней за предшествующие 3 месяца и подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: лица с диагнозом вторичного гонартроза, пациенты, которым проводилась терапия другими симптоматическими средствами и препаратами с медленным развитием эффекта за последние 6 месяцев, внутрисуставное введение иных препаратов за последние 6 недель до включения в исследование, случаи: хондрокальциноза, асептического некроза мыщелков бедренных и большеберцовых костей, оперативного вмешательства на коленном суставе, а также пациентов, имеющих в анамнезе указание на повышенную чувствительность к ГНК и тяжелые сопутствующие заболевания, включая системные ревматические заболевания.

Разрешалось использование НПВП, которые пациенты принимали на момент включения в исследование. Не допускалось проведение других внутрисуставных инъекций, включая глюкокортикоиды и иные препараты ГНК, и физиотерапевтических процедур.

Клиническая характеристика больных

В исследовании приняли участие лица в возрасте от 48 до 74 лет, 28 (93%) женщин и 2 (7%) мужчин в возрасте 62 лет (± 6,9 года), рост — 1,62 (± 0,06) метра, вес — 80,9 (± 10,8) кг, индекс массы тела (ИМТ) — 31 (± 4,3) кг/м², медиана длительности заболевания —

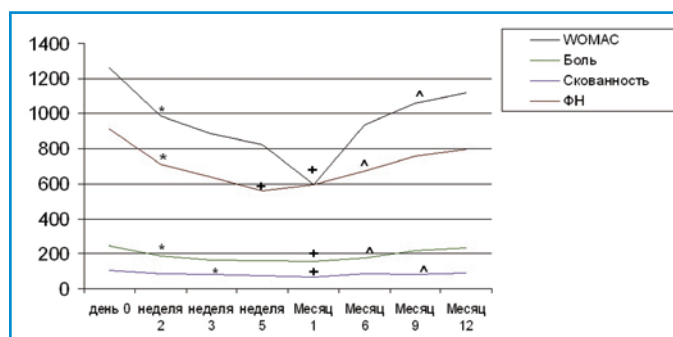


Рис. 1. Динамика показателей WOMAC, боли, скованности, функциональной недостаточности ($P < 0,001$ для всех показателей. Начало эффекта — *, максимальное развитие эффекта — +, окончание эффекта — ^)

8 лет (25-й, 75-й перцентили — 6 и 10 лет), длительности обострения — 3,5 месяца (± 2,1).

Наиболее выраженная симптоматика на момент включения в исследование несколько чаще отмечалась в правом коленном суставе — 53%, по сравнению с левым — 47%. Большинство участников исследования (70%) было с ОА второй рентгенологической стадии и 30% с ОА третьей стадии. Характеристика участников исследования представлена в таблице.

Показатели эффективности. В качестве показателей эффективности использовалась динамика индекса WOMAC и отдельных его параметров: суммарный показатель боли (при ходьбе по ровной поверхности, при спуске/подъеме по лестнице, в ночное время, в положении сидя/лежа, в положении стоя), скованности и функциональной недостаточности. Оценивалась потребность в НПВП на протяжении исследования и общая оценка эффекта пациентом в конце исследования.

Показатели безопасности. Изучалась частота и характер нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и их связь с исследуемой терапией.

Терапия. Всем пациентам проводилось внутрисуставное введение ГНК один раз в неделю, всего было выполнено 5 инъекций. В случае необходимости пациенты принимали НПВП, назначенный ранее, до включения в программу. При этом замена одного НПВП на другой на протяжении исследования не допускалась.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 16.0. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения или указывалась медиана и 25-й и 75-й перцентили. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова–Смирнова.

Результаты исследования

Все 30 больных полностью завершили исследование, комплаентность составила 100%.

Терапия Синокомом была эффективна у большинства включенных больных. Было выявлено улучшение показателей WOMAC в целом, боли, скованности и функциональной недостаточности (ФИ). Динамика показателей представлена на рис. 1.

Отмечалось статистически значимое уменьшение общего индекса WOMAC спустя неделю после первой инъекции. Клинически значимое уменьшение, рассматриваемое как снижение показателя на 20% и более, наблюдалось через 2 недели от начала терапии. Общий индекс WOMAC при этом уменьшился на 277 мм — 22% (95% ДИ 154 мм, 401 мм, $p < 0,001$). Этот эффект сохранялся до 6 месяцев, снижение на 434 мм — 27% (95% ДИ 262 мм, 606 мм, $p < 0,001$). Максимальное снижение общего индекса WOMAC было выявлено через месяц после окончания курса внутрисуставных инъекций



или через 8 недель после начала лечения, снижение на 460 мм — 36% (95% ДИ 297 мм, 622 мм, $p < 0,001$).

На фоне терапии Синокромом было выявлено статистически значимое уменьшение боли в анализируемом суставе также спустя неделю после первой инъекции. Этот показатель достигал клинической значимости начиная со 2-й недели курсового лечения. Отмечалось снижение боли на 59 мм — 24% (95% ДИ 32 мм, 87 мм, $p < 0,001$), которое сохранялось до 6 месяцев после прекращения терапии — 71 мм, 20% (95% ДИ 44 мм, 99 мм, $p < 0,001$). Максимальное уменьшение боли наблюдалось спустя 1 месяц после последней, пятой инъекции — снижение боли на 91 мм, 37% (95% ДИ 58 мм, 124 мм, $p < 0,001$).

Скованность в оцениваемом коленном суставе статистически значимо уменьшалась спустя неделю после первой инъекции и становилась клинически значимой на 3-й неделе терапии — снижение на 24 мм, 23% (95% ДИ 10 мм, 38 мм, $p = 0,002$), этот эффект сохранялся до девятого месяца после прекращения лечения — снижения показателя скованности на 23 мм, 21% (95% ДИ 14 мм, 31 мм, $p < 0,001$). Максимально выраженное уменьшение скованности было выявлено спустя 1 месяц после курса инъекций — 40 мм, 37% (95% ДИ 27 мм, 53 мм, $p < 0,001$).

Статистически значимое уменьшение значений показателя функциональной недостаточности (ФН) тоже выявлялось после первой инъекции и достигало клинически значимого уровня на 2-й неделе — снижение на 200 мм, 22% (95% ДИ 114 мм, 286 мм, $p < 0,001$). Эффект сохранялся до 6 месяцев — снижение на 255 мм, 28% (95% ДИ 160 мм, 350 мм, $p < 0,001$). Максимальный эффект наблюдался спустя 5 недель после начала терапии (неделя после окончания курса), достигавший 354 мм, 39% (95% ДИ 216 мм, 491 мм, $p < 0,001$).

Полностью прекратили прием НПВП 10% пациентов, уменьшили дозу препарата в два раза или стали принимать НПВП не чаще одного раза в три дня — 40%. Сохранялась потребность в приеме НПВП у 50% лиц. Из них 30%, тем не менее, отмечали улучшение состояния, хотя дозу препарата не меняли.

Анализ оценки эффективности проводился у всех пациентов, принимавших участие в исследовании. Наступление эффекта пациентами в большинстве случаев отмечалось на 23-й день, наиболее раннее наступление эффекта у 25% лиц было на 20-й день, а наиболее позднее наступление эффекта у 25% лиц было на 34-й день от начала терапии.

Хороший эффект Синокрема отметили 27% пациентов, удовлетворительный — 53% и 20% больных отметили отсутствие эффекта (рис. 2).

НЛР, связанных с проводимой терапией, не выявлено.

Обсуждение

ГНК относится к группе препаратов замедленного действия для симптоматической терапии ОА. ГНК обладает большим спектром биологической активности, оказывая влияние на самые разные ключевые моменты патогенеза ОА. В литературе имеется большое

число работ, включая крупные метаанализы, в которых оценивался симптоматический эффект ГНК. В некоторых из них был выявлен клинически значимый эффект ГНК [6–10]. R. R. Vannuri и соавт. [10] провели метаанализ 54 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых принимало участие 7545 больных ОА. При оценке динамики симптоматического эффекта его максимальное значение отмечалось на 8-й неделе терапии и достигало коэффициента — 0,46 (95% ДИ 0,28, 0,65). Согласно общепринятому подходу, уровень эффекта 0,2 соответствует небольшому размеру эффекта, 0,5 — среднему, а 0,8 и выше говорит о выраженном эффекте. V. Strand и соавт. [9] выполнили интегрированный анализ пяти двойных слепых РКИ эффективности внутрисуставного введения ГНК в коленные суставы. В общей сложности в них было включено 1155 больных ОА. Длительность наблюдения составила более трех месяцев. Имея доступ к индивидуальным картам больных, авторам удалось существенно снизить гетерогенность данных и провести максимально полный анализ полученных результатов. Интегрированный анализ в основной группе выявил значительно более выраженное снижение индекса Лекена, чем в группе плацебо (соответственно на 2,68 и на 2,0, $p < 0,001$), при этом размер эффекта ГНК достигал 0,2. В других работах результаты были более скромными. G. H. Lo и соавт. [6] при анализе 22 РКИ выявили силу эффекта влияния ГНК на боль, достигавшую 0,32, но при исключении выступающих крайних значений она снижалась до небольшого уровня — 0,19 (95% ДИ 0,10–0,27). В некоторых работах авторы не выявили значимого симптоматического эффекта. Так, в метаанализе, проведенном J. Arrich и соавт. [11], отмечалось лишь незначительное снижение боли в исследуемом суставе, в том числе и во время ходьбы: –3,8 мм (95% ДИ –9,1 до 1,4 мм) после 2–6 недель, 4,3 мм (95% ДИ –7,6 до –0,9 мм) после 10–14 и 7,1 мм (95% ДИ –11,8 до –2,4 мм) после 22–30 недели наблюдения. В нашем исследовании мы выявили клинически значимый симптоматический эффект при введении ГНК в коленные суставы, который развивался спустя 2 недели после начала терапии, при этом 80% пациентов отметили эффект от внутрисуставного введения Синокрема как хороший или удовлетворительный. Максимальное снижение боли достигало 37%, скованности — 37%, ФН — 39% и общего индекса WOMAC — 36%.

Динамика изменения симптоматики после проведения курса терапии ГНК изучалась в целом ряде работ. Так, A. Modawal и соавт. [8] провели метаанализ 12 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, в которых оценивалась динамика боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Клинически значимые изменения были отмечены на 5–7 неделе — 17,7 мм (7,5–28) и сохранялись до 8–12 недель — 18,1 мм (6,3–29,9). Как и в большинстве других метаанализов, авторами была отмечена высокая гетерогенность групп больных, включенных в исследования. В метаанализе, цитируемом выше, R. R. Vannuri и соавт. [10] оценивали динамику боли на протяжении 6 месяцев после введения ГНК в коленные суставы. Согласно полученным данным, размер эффекта к 4-й неделе составил 0,31 (95% ДИ 0,17, 0,45), достигая максимального значения на 8-й — 0,46; (95% ДИ 0,28, 0,65) и с последующим снижением до 0,21 (95% ДИ 0,10, 0,31) к 24-й неделе. В нашем исследовании мы использовали как отдельные суммированные показатели боли, скованности, ФН, так и общее значение WOMAC.

Мы выявили развитие клинически значимого эффекта для большинства показателей, начиная со второй недели терапии: снижение значений на 22%, 24%, 22% для суммарного WOMAC, боли и ФН соответственно и с третьей недели для скованности — 23%. При этом длительность эффекта сохранялась до 6 месяцев для общего значения WOMAC, боли и ФН (уменьшение на 27%, 29% и 28% соответственно ($p < 0,001$)), а для скованности — на протяжении 9 месяцев (уменьшение на 21% ($p < 0,001$)). И хотя мы не можем напрямую

сравнивать наши результаты с приведенными выше исследованиями из-за использования разных систем оценки эффективности терапии, тем не менее прослеживается четкая динамика клинического эффекта при внутрисуставном введении ГНК: развитие симптоматического эффекта спустя 2–4 недели и его сохранение до 6–9 месяцев.

В целом применение препаратов ГНК считается относительно безопасным, и серьезные НЛР возникают редко. В нашем годовом исследовании мы не выявили НЛР, связанных с внутрисуставным введением ГНК. Согласно последним рекомендациям OARSI 2014 г. [3], ГНК может применяться у пациентов с ОА коленных суставов, при этом решение о таком лечении принимается лечащим врачом совместно с больным.

В настоящее время имеются убедительные данные об умеренно выраженном симптоматическом эффекте ГНК у пациентов с ОА. Он развивается не сразу, а начинает проявляться со 2–4 недели после внутрисуставного введения и может сохраняться до полугода, а у некоторых пациентов и дольше. По данным ряда исследований применение ГНК сопровождается небольшим числом НЛР, среди которых основное значение имеет небольшая постинъекционная реакция в виде болезненности в месте введения препарата. В нашем исследовании НЛР не отмечено.

Таким образом, внутрисуставное введение Синокрема:

- уменьшает боль в суставах;
- уменьшает скованность;
- улучшает функцию суставов;
- снижает суточную потребность НПВП;
- обладает высокой безопасностью;
- эффективность терапии сохраняется в течение 6 месяцев. ■

Литература

1. Lane N. E., Brandt K., Hawker G. и соавт. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of Osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2011; 19 (5): 478–482.
2. Peat G., McCarney R., Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care // Ann Rheum Dis. 2001; 60 (2): 91–97.
3. McAlindon T. E., Bannur R. R., Sullivan M. C. и соавт. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee Osteoarthritis // Osteoarthritis and Cartilage. 2014, 22: 363–388.
4. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. акад. РАМН Е. Л. Насонова. М.: Гэстар-Медиа. 2010. С. 326.
5. Аникин С. Г., Алексеева Л. И. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2013, 4: 439–445.
6. Lo G. H., LaValley M., McAlindon T., Felson D. T. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis // JAMA. 2003; 290 (23): 3115–3121.
7. Wang C. T., Lin J., Chang C. J. и соавт. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials // J Bone Joint Surg Am. 2004; 86 (3): 538–545.
8. Modawal A., Ferrer M., Choi H. K., Castle J. A. Hyaluronic acid injections relieve knee pain // J Fam Pract. 2005; 54: 758–767.
9. Strand V., Conaghan P. G., Lohmander L. S. и соавт. An integrated analysis of five double-blind, randomized controlled trials evaluating the safety and efficacy of a hyaluronan product for intraarticular injection in osteoarthritis of the knee // Osteoarthritis Cartilage. 2006; 14 (9): 859–866.
10. Bannuru R. R., Natov N. S., Dasi U. R. и соавт. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis — meta-analysis // Osteoarthritis Cartilage. 2011; 19 (6): 611–619.
11. Arrich J., Piribauer F., Mad P. и соавт. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis // CMAJ. 2005; 172 (8): 1039–1043.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ФЕВРАЛЬ

ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

11-Я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА А.М. ВЕЙНА

6–7 февраля

Москва, ул. Русаковская, д. 24

(гостиница «Холидей ИНН Сокольники»)

www.veinconference.paininfo.ru

XVIII МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ

26–27 февраля

Рязань, РГУ им. И. П. Павлова,

ул. Высоковольтная, д. 7/1

РНМОТ

Тел.: (495) 518-26-70

E-mail: mail@interforum.pro

www.congress.rnmot.ru

МАРТ

VII ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

30 марта–1 апреля

Москва, площадь Европы, д. 2,

(гостиница «Рэдиссон Славянская»)

www.congress-infection.ru

АПРЕЛЬ

XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля

Москва, проспект Вернадского, д. 84

(здание РАГС)

www.medlife.ru

ОКТАБРЬ

X НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

14–16 октября, Москва, «Крокус Экспо»,

65 км МКАД,

ст. метро «Мякинино»

РНМОТ

Тел.: (495) 518-26-70

E-mail: mail@interforum.pro

www.congress.rnmot.ru

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

реклама

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	13.01–11.03	2 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи, репродуктологи, андрологи	13.01–09.02	1 мес
Клиническая иммунология и аллергология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	12.01–10.03	2 мес
Дерматовенерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	14.01–10.02	1 мес
Акушерство и гинекология (репродуктивная медицина и хирургия с курсом эндоскопии)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	15.01–26.02	1,5 мес
Основные аспекты диагностики и лечения кожных и венерических болезней	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней с/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	15.01–11.02	1 мес
Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии л/ф, Москва	Инфекционисты, врачи лечебных специальностей, стоматологи	12.01–07.02	1 мес
Кардиология	МГМСУ, кафедра кардиологии л/ф, Москва	Терапевты	12.01–06.05	4 мес
Нефрология	МГМСУ, кафедра нефрологии ФДПО, Москва	Терапевты, анестезиологи-реаниматологи, педиатры, урологи, хирурги, врачи общей практики, детские хирурги	12.01–22.04	3,5 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии т/ф, Москва	Терапевты	13.01–08.02	1 мес
Диагностика, лечение ВВЗ заболеваний внутренних органов у подростков	РМАПО, кафедра терапии и подростковой медицины т/ф, Москва	Терапевты, подростковые терапевты, педиатры	09.01–05.02	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии т/ф, Москва	Гастроэнтерологи	09.01–05.02	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии т/ф, Москва	Неврологи	10.01–06.02	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней т/ф, Москва	Инфекционисты	09.01–05.02	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра детских инфекционных болезней п/ф, Москва	Инфекционисты, педиатры, врачи скорой медицинской помощи	09.01–05.02	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии детского возраста п/ф, Москва	Неврологи детских ЛПУ	09.01–05.02	1 мес
Начальные проявления нервно-психических расстройств у детей и подростков	РМАПО, кафедра детской психиатрии и психотерапии п/ф, Москва	Педиатры, школьные врачи, логопеды	09.01–05.02	1 мес

Не забудь выписать любимый журнал



Мобильная версия



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/

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ



Извещение

ООО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки ЛВ 12

(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1800 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 _____

Форма № ПД-4

ООО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки ЛВ 12

(наименование платежа)

Квитанция

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1800 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 июня 2015 г.

16+

Реклама

Все дети болеют!



ИЗОПРИНОЗИН

**БЫСТРОЕ И БЕРЕЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ
без лишней медикаментозной нагрузки**



TEVA

Мы делаем
здоровье
доступным
во всем мире

За дополнительной информацией обращаться: **Общество с ограниченной ответственностью «Тева»**
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2 | Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235/36 | www.teva.ru |
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm |
инозин пранобекс, таблетки 500 мг | возможны побочные действия. необходимо ознакомиться с инструкцией
FIRE-ISOpHarm-AD-270214-MEDIA-271-260215