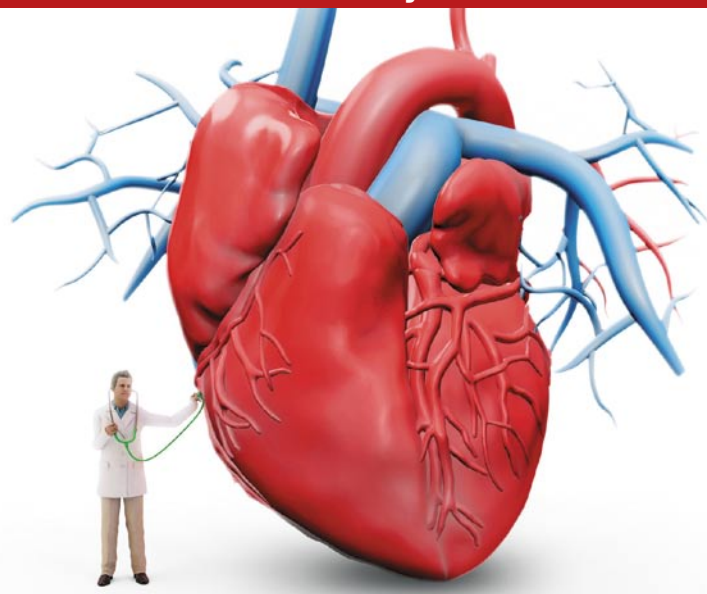


Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 7 2015

Симпозиум



КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ

- Дифференцированная антиангинальная терапия
- Бета-адреноблокаторы в терапии АГ
- Применение антиагрегантов
- Дисплазия соединительной ткани

Коллоквиум



РЕВМАТОЛОГИЯ

- Ревматоидный артрит
- Красная волчанка
- Псориатический артрит
- Лечение боли при остеоартрозе
- Синдром Стилла

Страничка педиатра

- Железодефицитная анемия у девочек-подростков

Актуальная тема

- Преждевременные роды
- Красный плоский лишай
- Аллергия на местные анестетики
- Обеспечение безопасности иммунизации

ISSN 1560-5175

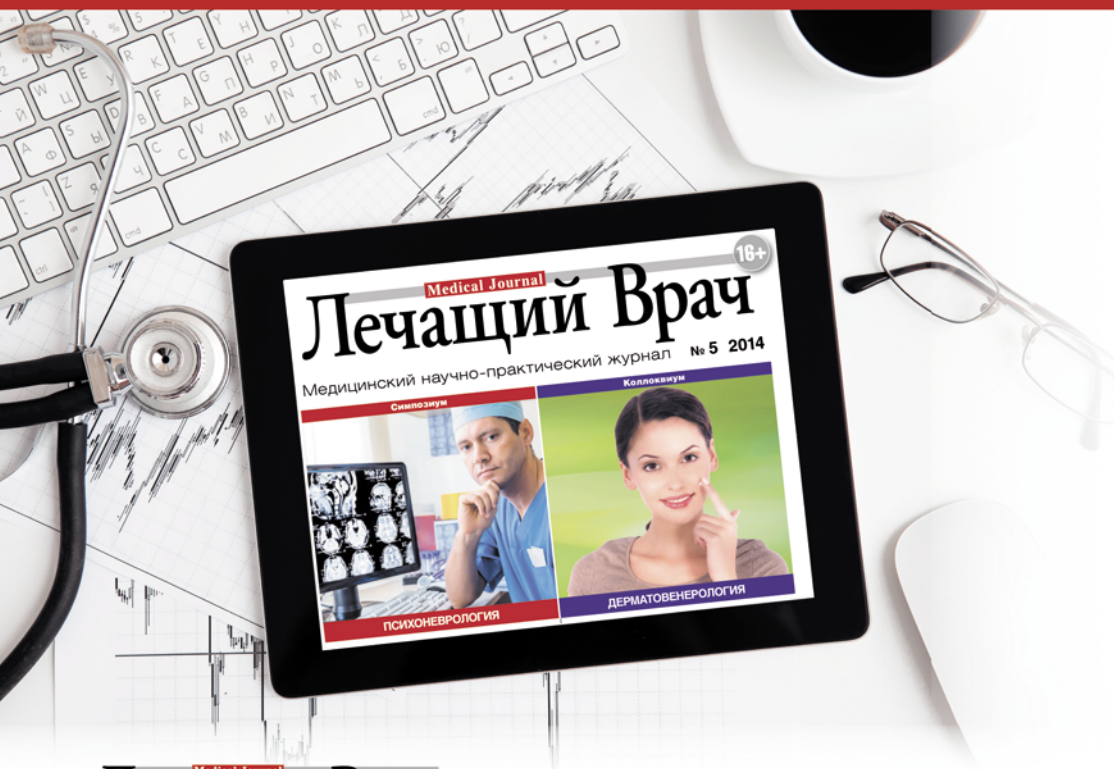


Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

Не забудь выписать любимый журнал



Лечащий Врач
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ

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/



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 начиная с ЛВ 08 (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 _____
Квитанция Кассир	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 начиная с ЛВ 08 (наименование платежа) Форма № ПД-4 _____ _____ (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 31 декабря 2015 г.



Реклама

Лечащий Врач

№7 2015

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

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854
Факс: (495) 725-4783
E-mail: pract@osp.ru
<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ
Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
ООО «Издательство «Открытые Системы»
Юридический адрес: 127254, город Москва,
пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13
Почтовый адрес: Россия, 127254, г. Москва, а/я 42
© 2015 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Роскомнадзоре
05.06.2015. Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-62007

**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.: (495) 725-4780/81/82

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



Уважаемые коллеги!

В июле Минздрав России опубликовал очень интересный документ по анализу причин смертности в нашей стране и принятию мер по ее снижению. В документе отмечено, что наблюдается небольшой рост смертности лиц трудоспособного возраста: в 2014 году на 1,2%. Основными причинами смертности трудоспособного населения являются сердечно-сосудистые заболевания (вклад в смертность около 30%), внешние причины: травмы, отравления, самоубийства (вклад в смертность — 28,2%), новообразования (вклад в смертность — 14,1%), болезни органов пищеварения (вклад в смертность — 8,9%). Отмечено, что подавляющее большинство смертей от внешних причин происходит в состоянии алкогольного опьянения. Кроме того, по данным международных экспертов ВОЗ, состояние алкоголизации тесно ассоциировано с гораздо более широким спектром значимых причин смерти, прежде всего с болезнями органов пищеварения (циррозы печени, панкреатиты, панкреонекрозы и т. д.), смертность от которых среди трудоспособного населения увеличилась на 9,3%; болезнями органов дыхания (запущенные случаи пневмоний) и сердечно-сосудистой системы (инсульты, инфаркты, гипертонические кризы и др.).

В связи с этим, говорится в документе, необходимо срочное принятие общегосударственных мер по борьбе с суррогатным алкоголем и его нелегальным оборотом, по активному противодействию бытовому пьянству и поддержанию трезвого образа жизни. Требуется подключение к их реализации и контролю всего российского общества, религиозных конфессий и гражданских активистов.

Будем надеяться, что данные меры дадут результаты.

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

Лечащий Врач

Medical Journal

№ 7, 2015

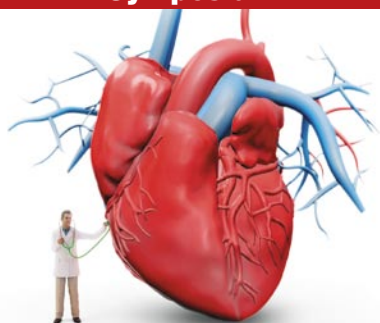
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Рациональный выбор дифференцированной
антиангинальной (антиишемической) терапии при стабильной
ишемической болезни сердца/ Т. Е. Морозова, О. С. Дурнецова,
О. А. Вартанова, С. С. Андреев 7

Rational choice of differentiated antianginal (anti-ischemic)
therapy in stable ischemic heart disease/ T. E. Morozova,
O. S. Durnetsova, O. A. Vartanova, S. S. Andreev 7

Бета-адреноблокаторы в терапии артериальной гипертензии/
А. А. Семенкин, Г. И. Нечаева, М. И. Шупина, Н. И. Фисун 12

Beta-blockers in therapy of arterial hypertension/ A. A. Seminkin,
G. I. Nechaeva, M. I. Shupina, N. I. Fisun 12

Клинико-фармакологические ниши применения
антиагрегантов/ А. М. Шилов, А. С. Скотников, Е. С. Шульгина . . 15

Clinicopharmacological niches of antiaggregant use/
A. M. Shilov, A. S. Skotnikov, E. S. Shulgina. 15

Под стекло 24

Under the glass 24

Нарушение ритма и проводимости при дисплазии
соединительной ткани сердца у работников
железнодорожного транспорта/ И. В. Андрющенко,
Е. В. Малинина. 26

Arrhythmias and conduction with connective tissue dysplasia
heart the employees of railway transport/
I. V. Andryushchenko, E. V. Malinina. 26

Возможности достижения максимального эффекта при
контролируемом лечении ревматоидного артрита в реальной
практике/ Н. В. Чичасова 29

Possibilities of effect maximization in controlled RA treatment
in real practice/ N. V. Chichasova 29

Красная волчанка/ Л. А. Юсупова, Г. И. Мавлютова,
Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева 34

Коллоквиум

Colloquium



	Lupus erythematosus/ L. A. Jusupova, G. I. Mavlutova, E. I. Junusova, Z. Sh. Garaeva	34
	Эффективность комбинированной терапии метотрексатом и сульфасалазином у больных псориатическим артритом/ О. Г. Филимонова, О. В. Симонова	39
	Effectiveness of combination therapy with methotrexate and sulfasalazin in patients with psoriatic arthritis/ O. G. Filimonova, O. V. Simonova	39
	Проблемы лечения боли при остеоартрозе: место нимесулида/ Н. В. Чичасова	43
	Issues of pain treatment in osteoarthritis: place of nimesulide/ N. V. Chichasova	43
	Ювенильный ревматоидный артрит у детей: синдром Стилла — особенности клинического течения, современные подходы к терапии/ Ю. В. Котова, Т. А. Бокова	50
	Juvenile rheumatoid arthritis in children: Still's syndrome — features of clinical course, modern approaches to the therapy/ Yu. V. Kotova, T. A. Bokova	50
Страничка педиатра Pediatrician's page	Взгляд педиатра на лечение железодефицитной анемии у девочек-подростков/ Л. И. Васечкина, Т. К. Тюрина, Ю. И. Коршикова, Л. П. Пелепец	52
	Pediatrician view on the treatment of iron deficiency anemia in female adolescents/ L. I. Vasechkina, T. K. Tjurina, Yu. I. Korshikova, L. P. Pelepets	52
Актуальная тема Topical theme	Анализ перинатальных исходов при преждевременных родах/ С. Б. Керчелаева, О. В. Кузнецова, А. В. Тягунова, Л. В. Попова, М. В. Бурденко, Г. Ю. Аристов	56
	Analysis pirinatal premature birth/ S. B. Kerchelaeva, O. V. Kuznetcova, A. V. Tyagunova, L. V. Popova, M. V. Byrdenko, G. J. Aristov	56
	Современный взгляд на проблему красного плоского лишая/ Л. А. Юсупова, К. Ф. Хайретдинова	61
	Modern view of the lichen planus problem/ L. A. Yusupova, K. F. Hayretdinova	61
	Аллергия на местные анестетики. Роль аллерголога/ Д. Ш. Мачарадзе	66
	Allergy to local anesthetics. Allergologist's role/ D. Sh. Macharadze	66
	Обеспечение безопасности иммунизации — один из основных критериев качества вакцинопрофилактики/ Н. И. Брико	74
	Providing of safety of immunization is one of the main criteria of quality of immunization/ N. I. Briko	74
Alma mater	Последипломное образование	80
	Postgraduate education	80

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)

«Единая Россия» настаивает на справедливой зарплате для медиков во всех регионах страны

Соруководитель федерального партийного проекта «Качество жизни (здоровье)» С. Мурзабаева указала на затягивание отдельными регионами увеличения базового оклада медицинских работников.

Напомним, что в 2014 г. по инициативе «Единой России» МЗ РФ рекомендовал регионам пересмотреть структуру заработной платы медицинских работников с тем, чтобы максимально исключить субъективизм при ее начислении и увеличить размер должностных окладов. Порядка 55–60% зарплаты медработников должно направляться на выплаты по окладам, около 30% — на стимулирующие выплаты за достижение конкретных результатов, 10–15% — на компенсационные выплаты, в зависимости от условий труда.

По данным мониторинга партпроекта, в настоящее время в действующих системах оплаты труда работников здравоохранения Архангельской, Ленинградской областей структура зарплаты соответствует указанным рекомендациям. При этом в Архангельской области размеры должностных окладов формируются с учетом повышений за работу в сельской местности.

В 47 субъектах РФ уже разработаны проекты новых Положений об оплате труда работников государственных и муниципальных учреждений. Из них в 22 субъектах по врачам и в 28 субъектах по среднему медицинскому персоналу предусматривается достичь доли выплат по окладам в структуре заработной платы 50 и более процентов к концу 2015 — началу 2016 г.

«В 9 субъектах приняты соответствующие нормативные правовые акты по введению новых систем оплаты труда в 2015 г. В Псковской области, Ставропольском крае, Республике Бурятия структура зарплаты будет соответствовать рекомендованным значениям. В Воронежской и Магаданской областях — приближена к рекомендованным значениям. В Амурской, Калининградской, Пензенской областях и Республике Дагестан работа по совершенствованию систем оплаты труда будет продолжена, выплаты по окладам уже увеличены в 1,5 и более раз», — рассказала член комитета Госдумы по охране здоровья.

Тем не менее, для остальных субъектов РФ 2015 г. стал переходным периодом. «Во многих регионах имеются недостатки в действующих системах оплаты труда в части порядка формирования должностных окладов, систем стимулирования и компенсаций и на первом этапе требуется их корректировка. Формирование новых систем здесь возможно только к концу 2015 года», — вынуждена констатировать депутат.

«При этом Московская область, Москва и Санкт-Петербург заявляют об отсутствии необходимости разработки новых нормативных правовых актов по системам оплаты труда медицинских работников. Здесь считают, что структура их заработной платы соответствует рекомендованным значениям. Однако в этих регионах должностной оклад фактически формируется с учетом выплат стимулирующего характера, что не соответствует статье 129 Трудового кодекса РФ», — обратила внимание С. Мурзабаева.

«Единая Россия» продолжит держать ситуацию под особым контролем до полного перехода на объективную систему оплаты труда медиков по всей стране.

В ритме сердца

Компания Philips при поддержке Общероссийской общественной организации «Лига здоровья нации» запускает масштабную социальную кампанию «В ритме сердца» в поддержку года борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в России. Она нацелена на повышение осведомленности россиян о риске возникновения ССЗ и существующих методах профилактики и диагностики, а также на привлечение внимания к важности ведения здорового образа жизни и регулярной заботы о своем сердце.

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться наиболее важной проблемой в системе здравоохранения РФ. Они занимают вто-

рое место в структуре заболеваемости и первое место в структуре инвалидности и смертности россиян. Согласно статистике, в России 53,5% летальных исходов приходится на ССЗ — абсолютная цифра составляет 698 случаев на 100 000 населения. По подсчетам МЗ РФ, в 2013 г. суммарный экономический ущерб от смертности из-за сердечно-сосудистых заболеваний составил 1 трлн рублей. При этом за период 2013–2020 годов на каждый рубль, вложенный в первичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, государство сможет получить отдачу в размере 7 рублей. Другими словами, реализация эффективных мер по формированию здорового образа жизни (правильное питание и физические нагрузки, отказ от курения и чрезмерного употребления алкоголя), профилактика и ранняя диагностика позволят не только исправить статистические показатели смертности от ССЗ, но и добиться значительной экономии расходов на здравоохранение в стране.

Вспышки инфекционных заболеваний в Сочи удалось избежать

В конце июня 2015 г. в связи с аномальными дождями курортный город Сочи в прямом смысле слова ушел под воду — в течение нескольких часов оказались затоплены более 1 400 жилых домов, в которых проживают более 3 400 человек, и 1 840 приусадебных участков, вокзал и аэропорт. Из опасных районов было эвакуировано около 200 человек.

МЗ Краснодарского края выделило для пострадавших районов резервный запас Интести-бактериофага для профилактики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как бактериальная дизентерия, сальмонеллез, диспепсия, дисбактериоз, энтероколит, колит и др. Бактериофаг обладает способностью специфически лизировать (разрушать, разрушать клетки и их системы) широкий спектр бактерий, вызывающих различные заболевания желудочно-кишечного тракта.

Благодаря своевременной помощи удалось избежать вспышки кишечной инфекции, вовремя предотвратив заражение. И это далеко не первый случай, когда бактериофаги производства НПО «Микроген» используют для массовой профилактики и лечения заболеваний, а также предотвращения эпидемий.

Слабость и утомляемость могут быть признаками тяжелого заболевания крови

Врачи рекомендуют пациентам старше 40 лет, страдающим от беспричинной усталости, пройти обследование. Слабость, одышка, повышенная утомляемость, низкий уровень гемоглобина могут быть признаками серьезного заболевания крови — миелодиспластического синдрома (МДС), который может перейти в острый лейкоз. Полностью предупредить развитие заболеваний системы крови невозможно, но в силах каждого человека снизить риск их возникновения. Для этого необходимо соблюдение санитарно-гигиенических мероприятий, направленных как на здоровый образ жизни: отказ от курения, полноценное питание, богатое витаминами, так и на соблюдение надлежащих условий труда, регулярное прохождение диспансеризации.

«Причины возникновения и механизмы развития МДС до конца не изучены. Не исключена генетическая предрасположенность и хромосомные аномалии, частота которых увеличивается с возрастом. Наряду с этим существуют внешние факторы, воздействие которых может ускорить наступление болезни: предшествующая химиотерапия или лучевая терапия, профессиональный контакт с химикатами или химическими веществами. И несмотря на то, что непосредственная связь еще не установлена, токсическое воздействие табакокурения на организм человека, включая подавление функциональной активности отдельных звеньев иммунной системы, может способствовать ускорению развития МДС», — рассказывает С. В. Грицаев, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник клинического отдела гематологии Научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург).

Наиболее внимательно к таким симптомам, как слабость и утомляемость, следует относиться работникам, занятым в сельском хозяйстве, персоналу текстильных предприятий, угольно-добывающей промышленности и строительных компаний.

«Точка трезвости» поможет родителям сохранить своих детей

В Оренбурге при поддержке Союза профессиональных фармацевтических организаций (СПФО) состоялся круглый стол «Роль лечения зависимостей в профилактике социального сиротства в Оренбургской области». Согласно статистике, до 40% детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, поступают в интернаты из семей граждан, лишенных родительских прав из-за алкогольной зависимости. Алкоголизм является не только серьезной социальной, но и экономической проблемой: по данным Высшей школы экономики, ежегодные потери государства составляют 418,5 рублей в расчете на одного больного с диагнозом «хронический алкоголизм».

С начала 2015 г. в Оренбургской области для лечения родителей, находящихся на грани лишения родительских прав, была запущена специальная программа «Точка трезвости», уникальной особенностью которой является сочетание психотерапии и лекарственной терапии. В рамках круглого стола главный нарколог Приволжского федерального округа Владимир Васильевич Карпец поделился текущими результатами реализации данной инициативы: «Сегодня в программу включены 27 пациентов, в большинстве своем — женщины. На данный момент все без исключения участники не употребляют алкоголь. Безусловно, до полного излечения еще далеко, но таких высоких результатов по удержанию участников в программе не было достигнуто ни в одном из 17 субъектов Федерации, где уже была применена программа «Точка трезвости», которая является рекомендованной лечебно-реабилитационной методикой Научно-исследовательского института наркологии, филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» МЗ РФ».

Всего за три года реализации региональных программ «Точка трезвости» лечением было обеспечено более 4500 пациентов. Из них около 3000 полностью прекратили употребление алкоголя. 53% участников программы с алкогольной зависимостью достигли ремиссии свыше 1 года — это в 4 раза выше среднего показателя по России. Более 2700 пациентов восстановили трудовую деятельность и семейные отношения. 56% из группы женщин, находившихся на грани лишения родительских прав, перестали употреблять алкоголь, и 30% из них нашли работу. В 93% случаев предотвращено социальное сиротство, а 67% пациентов сохранили родительские права.

Объем продаж фармацевтических препаратов к 2018 г. превысит один триллион долларов США

Проведенный компанией Thomson Reuters анализ показал взлет объема мировых продаж до важной отметки в один триллион долларов США. Согласно прогнозу, основанному на результатах исследования, к 2018 г. этот показатель вырастет до 1,3 млрд долларов. Кроме того, выявлен положительный сдвиг в количестве новых молекулярных субстанций (NME). В 2014 г. было создано 46 таких соединений — это самый высокий показатель более чем за 10 лет.

Основные результаты исследования:

- Диверсификация ускоряет выпуск новых молекулярных субстанций. Треть новых молекулярных субстанций, выпущенных в 2014 году, предназначена для выявления редких заболеваний, преимущественно онкологических. Более 65% относится к препаратам особой категории, предназначенным для противодействия онкологическим заболеваниям, гепатиту С и ВИЧ.

- Борьба с онкологическими заболеваниями привлекает наибольший объем ресурсов. Среди всех терапевтических областей наибольший объем инвестиций по-прежнему наблюдается в сфере борьбы с онкологическими заболеваниями. Регулирующие органы присваивают большей части новых препаратов статус орфанных лекарственных препаратов.
- Совершенствование методов минимизации потерь в случае провала препарата в тестировании. Компании стремятся свести к минимуму финансовый и временной ущерб, который они несут в случае провала препарата во время тестирования, и методы минимизации непрерывно совершенствуются. Поэтому все больше препаратов достигает третьей фазы разработки, а значит, возрастает скорость создания потенциально успешных лекарственных средств.

Современные подходы к лечению и профилактике венозной тромбоземболии с использованием новых пероральных антикоагулянтов

В Санкт-Петербурге в рамках Европейского венозного форума прошел симпозиум «Как нам обеспечить преемственное ведение пациентов с венозной тромбоземболией: фокус на апиксабан». Эксперты, принимавшие участие в работе симпозиума, сошлись во мнении, что индивидуализированный подход остается важным аспектом в определении тактики лечения, а правильная организация работы и использование современных пероральных антикоагулянтов являются ключевыми элементами системы профилактики венозной тромбоземболии.

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) — серьезная проблема мировой медицины и одно из распространенных заболеваний кровообращения. ВТЭ занимает третье место среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) после ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

Хирургические вмешательства, травма и иммобилизация являются наиболее частыми факторами риска тромбоза глубоких вен и составляют примерно половину всех случаев.

«Основой лечения тромбоза глубоких вен и тромбоземболии легкой артерии является антикоагулянтная терапия, которая требуется пациентам вне зависимости от других методов лечения», — отметил Ю. М. Стойко, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсом травматологии и ортопедии Института усовершенствования врачей, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ». — Главным шагом к выстраиванию эффективной и безопасной системы профилактики тромбоземболии является создание протокола в стационаре».

Эксперты отметили, что высокая частота осложнений, низкий уровень использования и неадекватные способы профилактики, недостаточная ее продолжительность, неправильное лечение развившихся осложнений — те аспекты, которым должно уделяться первоочередное внимание в отношении ВТЭ.

М. Н. Замятин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Института усовершенствования врачей, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ», в своем выступлении представил результаты международного, включая Россию, рандомизированного исследования AMPLIFY, в котором приняло участие 5440 человек. Анализ показал, что уже на 7-й день лечения апиксабан, по сравнению с энопарсарином/варфарином, обладает не меньшей эффективностью по предупреждению ВТЭ и связанной с ней смертностью. «Было доказано, что количество кровотечений уменьшилось более чем в 3 раза, что позволяет говорить о большей безопасности апиксабана по сравнению со стандартной терапией для профилактики рецидива венозной тромбоземболии. Фактически у врачей появилось новое лекарственное средство для антикоагулянтной терапии, повышающее эффективность лечения и безопасность для пациентов».

Рациональный выбор дифференцированной антиангинальной (антиишемической) терапии при стабильной ишемической болезни сердца

Т. Е. Морозова*,¹, доктор медицинских наук, профессор

О. С. Дурнецова**, кандидат медицинских наук

О. А. Вартанова*, кандидат медицинских наук

С. С. Андреев*

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

** ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ, Москва

Резюме. В статье обсуждаются вопросы дифференцированного выбора антиангинальной терапии у больных стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС) и приводятся собственные результаты оценки действия ингибитора If-каналов ивабрадина в составе комплексной терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, фармакотерапия, антиангинальная терапия, ингибитор If-каналов.

Abstract. This article highlights the issues of differentiated choice of antianginal therapy in patients with stable form of ischemic heart disease, and the obtained results of the evaluation of the effect of If-channel ivabradin inhibitors as a component of complex therapy were given.

Keywords: Ischemic heart disease, stable stenocardia, pharmacotherapy, antianginal therapy, If-channel inhibitor.

Актуальность проблемы сердечно-сосудистых заболеваний неоспорима: в 2013 году от болезней системы кровообращения умерло более 1 млн жителей нашей страны, что составило 53,52% смертей от всех причин [1]. Одним из важнейших звеньев сердечно-сосудистого континуума в настоящий момент остаются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения. Несмотря на то, что тема оптимальной терапии стабильной ИБС подробно освещена в регулярно обновляемых рекомендациях (Российского кардиологического общества (РКО), 2009; Европейского общества кардиологов (ESC), 2013), в реальной клинической практике проблема контроля симптомов остается еще нерешенной.

Подходы к фармакотерапии стабильной ИБС

В терапии стабильной ИБС выделяют два основных направления: влияние на прогноз и уменьшение симптомов. К первой группе относят препараты и вмешательства, которые по данным крупных исследований оказали влияние на «жесткие» конеч-

ные точки («hard» end-points): общую и сердечно-сосудистую смертность, острые сердечно-сосудистые катастрофы. К таким вмешательствам относятся модификация образа жизни (контроль массы тела, артериального давления, уровня липидов и глюкозы крови, отказ от курения, увеличение физической активности и изменение стереотипа питания) и лекарственные препараты (антиагреганты, статины, ингибиторы АПФ (иАПФ), а также бета-адреноблокаторы (БАБ) в течение 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда).

Вторая группа вмешательств — это использование лекарственных средств, снижающих выраженность симптомов стабильной ИБС. На данный момент нет четких доказательств, что снижение частоты ангинозных приступов ведет к увеличению длительности жизни или снижению числа сердечно-сосудистых событий, однако оно является важным и необходимым компонентом улучшения качества жизни пациентов.

При выборе препаратов и режимов их дозирования необходимо учитывать также множество факторов, определяющих индивидуальные особенности каждого конкретного пациента, такие как частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень артериального

давления (АД), наличие избыточной массы тела, наличие коморбидных заболеваний и состояний (хроническая сердечная недостаточность (ХСН), бронхолегочная патология, сахарный диабет и др.).

Число лекарственных препаратов, обладающих антиангинальным действием, непрерывно растет: если в рекомендациях по ведению пациентов со стабильными формами ИБС Российского кардиологического общества 2009 года говорилось о трех классах (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция и нитраты) и упоминались ивабрадин и триметазидин, то в зарубежных рекомендациях 2012–2013 года [2–5] рассматривается уже гораздо больше препаратов, сравнительная характеристика которых приведена в табл. 1.

В практической работе важно выбрать, какой из препаратов наиболее подходит конкретному пациенту с учетом сопутствующей патологии и наличия противопоказаний. Если монотерапия каким-либо препаратом недостаточно эффективно контролирует симптомы заболевания, следует назначить комбинированную терапию.

При дифференцированном выборе антиангинальных препаратов в зависимости от клинического состояния пациентов, особенностей гемодинамики, характера сопутствующей

¹ Контактная информация:
temorozova@gmail.com

Таблица 1

Сравнительная характеристика антиангинальных препаратов [6]

Препарат	Механизм действия	Гемодинамические эффекты	Основной критерий оценки	Противопоказания
β-блокаторы	Блокируют β-адренергические рецепторы	Снижают ЧСС, АД, сократительную способность миокарда	Первая линия антиангинальных препаратов	Реактивные заболевания дыхательных путей, брадикардия, слабость синусового узла, АВ-блокада II и III степени, гипотензия, острая сердечная недостаточность
Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридины, к примеру, амлодипин; недигидропиридины, к примеру, дилтиазем)	Ингибируют кальциевые каналы L-типа	Дигидропиридины: снижают АД. Недигидропиридины: снижают ЧСС и АД	Первая линия антиангинальных препаратов	Дигидропиридины: гипотензия. Недигидропиридины: брадикардия, левожелудочковая недостаточность
Нитраты длительного действия	Действуют в качестве донатора NO, который дилатирует коронарные артерии и общее периферическое сопротивление венозных сосудов	Снижает АД	В случае, когда β-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов противопоказаны, непереносимы или не в состоянии контролировать симптомы	Совместное использование с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил) противопоказано из-за риска развития резкой гипотензии
Никорандил	Двойной механизм действия. Во-первых, действует как донор NO, который дилатирует коронарные артерии и общее периферическое сопротивление венозных сосудов. Во-вторых, открывает АТФ-чувствительные калиевые каналы в гладкомышечных клетках сосудов, приводя к системной и коронарной вазодилатации	Снижает АД	В случае, когда β-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов противопоказаны, непереносимы или не в состоянии контролировать симптомы	Как и нитраты, одновременное использование с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил) противопоказано. Выраженная артериальная гипотензия, кардиогенный шок, левожелудочковая недостаточность
Ивабрадин	Блокирует If-каналы пейсмекерных клеток в СА-узле, что замедляет ЧСС, не затрагивая миокардиальную сократительную способность или периферическое сопротивление сосудов	Не действует на АД, но снижает ЧСС в покое и при нагрузке	В случае, когда β-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов противопоказаны, непереносимы или не в состоянии контролировать симптомы	Брадикардия (ЧСС < 60), СССУ, блокада сердца, фибрилляция предсердий, ОИМ, гипотензия (< 90/50 mm Hg). Сильные ингибиторы системы CYP3A4, значительные взаимодействия могут произойти с такими препаратами, как ингибиторы ВИЧ протеазы, макролиды и фенитоин, которые ингибируют или индуцируют эти ферменты. Тяжелые нарушения со стороны печени и почек
Ранолазин	Ингибирует поздний ток натрия в клетки миокарда. Это предотвращает перегрузки кальцием и улучшает метаболическую активность миокарда	Незначительно влияет на ЧСС и АД	В случае, когда β-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов противопоказаны, непереносимы или не в состоянии контролировать симптомы	Наличие пролонгированного QT (> 500 мс) или прием любых препаратов, удлиняющих QT, включая антиаритмические препараты Ia класса (к примеру, хинидин), класса III (к примеру, соталол). 25 сильных ингибиторов CYP3A4 ферментов. Тяжелые нарушения со стороны печени и почек
Триметазидин	Производное пиперазина, которое как полагают, действует за счет снижения окисления жирных кислот в миокарде со сдвигом к более эффективно аэробному гликолизу	Незначительно влияет на ЧСС и АД	В случае, когда β-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов противопоказаны, непереносимы или не в состоянии контролировать симптомы	Болезнь Паркинсона, паркинсоноподобные симптомы, другие двигательные нарушения, синдром беспокойных ног. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Для пожилых пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) начальная доза должна быть снижена и должно вестись отслеживание побочных эффектов

Таблица 2

Выбор антиангинальных (антиишемических) препаратов при стабильных формах ИБС и сопутствующих заболеваниях

Сопутствующие факторы, состояния или заболевания	β_1 -адреноблокаторы	Антагонисты кальция		Ивабрадин	Нитраты	Молсидомин	Ранолазин	Никорандил	Триметазидин
		недигидропиридиновые	пролонгированные дигидропиридиновые						
Стенокардия напряжения	+++	+++	++	++	++	++	++	++	++
Безболевая ишемия миокарда	+++	++	++	++	++	++	++	++	++
Вазоспастическая стенокардия	—	+++	+++	+	++	+	+	+	++
Микрососудистая стенокардия (коронарный синдром X)	+++	++	++	++	++	++	++	++	++
Инфаркт миокарда в анамнезе	+++	+	+	++	++	++	++	++	++
Артериальная гипертония	+++	+++	+++	0	0	0	0	0	0
Артериальная гипотония	—	—	—	+++	—	0	0/—	—	+++
ЧСС ≥ 70 в 1 мин; синусовая тахикардия, в особенности при физической нагрузке	+++	++	+	+++	+	++	+	++	++
AV-блокада II и III ст. (кроме больных с ИЭКС)	—	—	++	—	0	0	0	0	0
Синусовая брадикардия или дисфункция синусового узла (кроме больных с ИЭКС)	—	—	+++	—	+	+	+	0	++
Обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии	+++	++	—	0	—	0	—	—	0
Хроническая сердечная недостаточность	+++	—	0/—	++	+	—	+	—	+
Цереброваскулярная болезнь	+*	0	+++	0	—/?	—	0	+	0/+
Атерогенная дислипидемия	+*	+	++	0	0	0	0	0	0
Стенозирующее поражение периферических артерий	+*	+	+++	0	0	0	0	0	0
Хроническая обструктивная болезнь легких	++*	+++	++	++	0	0	0	0	0
Бронхиальная астма	—	+++	+++	++	0	0	0	0	0
Сахарный диабет	—/+*	0	0	0	0	0	0	0	0
Глаукома	+++	0	0	0	—	0	—	—	0
Двигательные расстройства: болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, мышечная ригидность, синдром беспокойных ног	++	—/+ (при синдроме беспокойных ног)	—/+ (при синдроме беспокойных ног)	0	0	0	0	0	—
Желудочно-пищеводный рефлюкс	+	—	—	0	—	0	—	—	0
Запоры	+	—	0	—	0	—	—	0	0
Диарея	—	0	0	—	0	0	0	0	0

Примечание. (+++) — препарат, доказанно улучшающий течение сопутствующей патологии, является препаратом выбора; (++) — препарат, положительно влияющий на течение сопутствующей патологии; (+) — оказывает благоприятное действие, назначение его может быть рассмотрено; (—) — оказывает неблагоприятное действие, назначение не рекомендуется; (0) — отсутствие существенного эффекта; (?) — недостаточно данных или они противоречивы; (*) — только высокоселективные, например небиволол; ИЭКС — имплантированный электрокардиостимулятор (искусственный водитель ритма).

патологии можно руководствоваться данными, которые суммированы в табл. 2.

Как видно из табл., наибольшим числом показаний обладают бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция, с другой стороны — довольно быстро расширяются и доказательная база, и терапевтическая ниша для применения относительно новых молекул — в частности, ивабрадина. Во многом это объясняется тем, что одним из основных направлений антиишемической терапии является контроль ЧСС.

В клинической практике на сегодняшний день применяются три группы лекарственных средств, обладающих

брадикардическим действием: бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция и ингибитор f-каналов.

Бета-адреноблокаторы. Одни из самых изученных при лечении стабильной стенокардии, как препараты, влияющие на заболеваемость и смертность, включены в клинические рекомендации [2–5]. Для пациентов со стабильной ИБС предпочтительно выбирать высокоселективные, длительного действия средства, желательны обладающие плейотропными эффектами (вазодилатирующими, устраняющими эндотелиальную дисфункцию). Этим требованиям соответствуют метопролол сукуцинат модифицированного высво-

бождения, бисопролол и, в наибольшей степени, небиволол.

Недигидропиридиновые антагонисты кальция. На практике используются пролонгированные формы верапамила и дилтиазема — как альтернатива БАБ при противопоказаниях (например, при бронхиальной астме). С другой стороны, при ХСН их применение ограничено, так как они ухудшают клиническое течение ХСН и повышают риск развития отека легких.

Стоит отметить, что снижение ЧСС до целевых значений зачастую требует назначения высоких доз БАБ или антагонистов кальция, что сопряжено с нарастанием числа нежелательных явлений, или дозирование может быть

Влияние ивабрадина на биомаркеры повреждения сердечно-сосудистой системы (данные в виде Ме (25; 75))

Показатели	Группа ивабрадина			Группа контроля		
	Исходно, Ме (25; 75)	Через 6 месяцев, Ме (25; 75)	Δ, абс. (%)	Исходно, Ме (25; 75)	Через 6 месяцев, Ме (25; 75)	Δ, абс. (%)
sP-selectin, нг/мл	15,55 (13,09; 23,18)	5,63** (2,03; 8,63)	9,92 (64)	15,64 (11,47; 23,89)	14,74 (9,09; 18,13)	0,9 (5,8)
t-PA, нг/мл	8,28 (5,59; 10,80)	4,28** (2,37; 5,35)	4,0 (48)	8,59 (7,41; 10,7)	4,71** (3,68; 5,91)	3,88 (45,2)
MCP-1, пг/мл	195,03 (157,29; 237,13)	127,81** (106,01; 176,66)	67,22 (34,5)	193,51 (142,18; 243,74)	141,85* (123,91; 171,29)	51,7 (26,7)
sCD40L, нг/мл	7,42 (6,89; 9,23)	5,37** (4,33; 5,56)	2,05 (27,6)	7,49 (6,21; 8,2)	6,31* (6,02; 6,8)	1,18 (15,8)

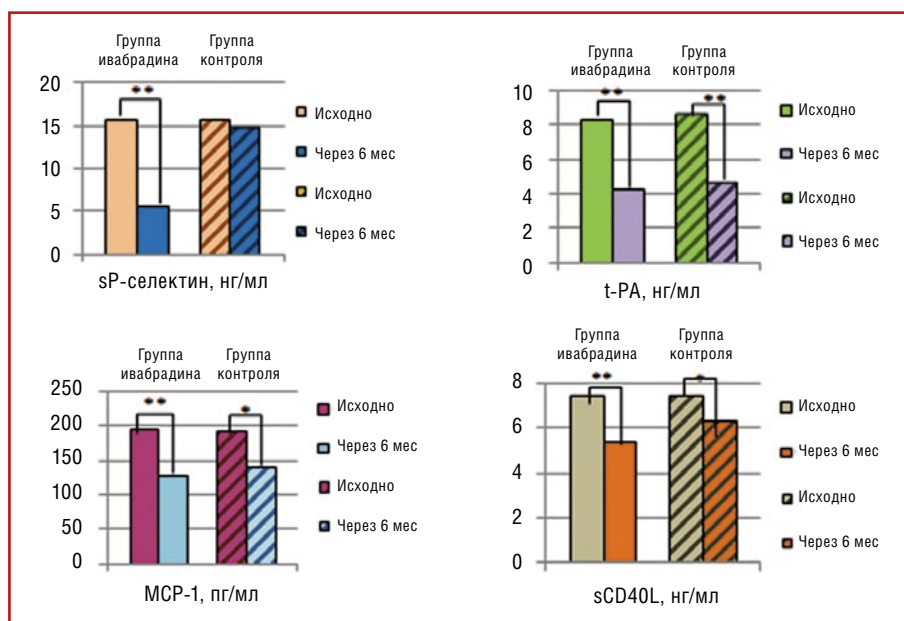


Рис. Динамика биомаркеров под влиянием приема ивабрадина в течение 6 месяцев

лимитировано состоянием пациента (низкое АД, ухудшение бронхиальной проводимости).

Относительно недавно в практике врачей появился препарат, который обладает специфическим брадикардическим действием, — **ингибитор If-каналов ивабрадин**. Несмотря на свою «молодость» препарат подробно изучен в крупных хорошо спланированных клинических исследованиях разных дизайнов и в России (АЛЬТЕРНАТИВА, ЛИНКОР), и международных (BEAUTIFUL, REDUCTION, SIGNIFY, SHIFT).

Возможности ивабрадина

Большая часть больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения в рутинной клинической практике не получает полноценной антиишемической и антиангинальной терапии в силу объективных трудностей и ограничений в назначении лекарственных средств, в первую очередь БАБ [7]. Также при выборе того или иного препарата следует учитывать, помимо его непосредственного антиангинального эффекта, дополнительные свой-

ства, которыми обладают отдельные препараты.

В частности, если говорить о ивабрадине, то это способность препарата положительно влиять на биохимические маркеры повреждения сердечно-сосудистой системы и уменьшать выраженность эндотелиальной дисфункции. Несмотря на то, что механизм действия ивабрадина напрямую не предполагает подобных влияний, имеется ряд экспериментальных и клинических работ, свидетельствующих о достаточно широком спектре положительных эффектов данного препарата, таких как обратное развитие ремоделирования левого желудочка, уменьшение фиброза, выраженности активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатно-адреналовой системы, улучшение функции эндотелия [8–11].

С этих позиций несомненный интерес представляют результаты открытого проспективного контролируемого исследования без применения плацебо по изучению фармакодинамических эффектов ингибитора If-каналов ивабрадина в составе комбинированной

терапии у больных стабильными формами ИБС с последующим фармако-экономическим анализом, проведенного на нашей кафедре.

В исследование были включены 43 больных ИБС, стенокардией напряжения I–III функционального класса. Все больные получали комплексную антиишемическую и антиангинальную терапию: антиагреганты (100%), статины (84,3%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — иАПФ (73,8%), БАБ (86%), антагонисты кальция (35%), нитраты (37,2%). Больные произвольным образом были распределены в две группы: больным 1-й группы (n = 22) к базисной терапии добавили ингибитор If-каналов ивабрадин (Кораксан, Servier, Франция) в начальной дозе 5,0–7,5 мг 2 раза в день; больные 2-й группы продолжали принимать подобранную терапию без изменений. Среднесуточная доза ивабрадина составила $14,54 \pm 3,05$ мг, длительность наблюдения — 6 мес.

Методы контроля эффективности и безопасности терапии включали электрокардиографию в покое, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (СМ ЭКГ), пробу с дозированной физической нагрузкой на тредмиле, суточное мониторирование АД (СМАД), Эхо-КГ, оценку качества жизни по опросникам SF-36.

Из биохимических маркеров повреждения сердечно-сосудистой системы определяли sP-селектин, тканевой плазминогеновый активатор (t-PA), моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1) и растворимую изоформу лиганда CD40 (sCD40L). Исследования проводили в лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ. Использовали набор для исследования концентрации цитокинов и растворимых адгезионных молекул человека в биологических жидкостях производства Bender MedSystem (Австрия).

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ

SPSS (17,0 for Windows). Сравнение данных проводилось с использованием t-теста для парных выборок (сравнение в группе до и после) и t-теста для непарных выборок (сравнение между двумя группами). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$; различия расценивали как тенденцию при $0,05 \leq p \leq 0,1$.

Результаты исследования показали, что добавление ивабрадина к проводимой, но недостаточно эффективной антиангинальной и антиишемической терапии больных ИБС, стабильной стенокардией позволяет улучшить функциональное состояние больных, оправдано с точки зрения соотношения эффективности и безопасности. Фармакодинамические эффекты ивабрадина в составе комбинированной терапии у больных стабильными формами ИБС заключаются в снижении количества приступов стенокардии на 75,4% ($p < 0,05$), ФК стенокардии на 16,7% ($p < 0,05$), среднесуточной ЧСС с $75,65 \pm 5,81$ до $63,5 \pm 7,1$ уд./мин ($p < 0,05$), а также степени и длительности эпизодов депрессии сегмента ST. По результатам тестов с дозированной физической нагрузкой на тредмиле выявлено достоверное увеличение выполненной нагрузки с $5,86 \pm 2,43$ до $7,68 \pm 1,98$ METs ($p < 0,05$), а также ее длительности с $4,13 \pm 1,79$ до $6,9 \pm 1,84$ мин ($p < 0,05$).

Важное значение имеет доказанное влияние ивабрадина на биохимические маркеры, свидетельствующие о повреждении сердечно-сосудистой системы. Влияние ивабрадина на биомаркеры повреждения сердечно-сосудистой системы представлено в табл. 3. В большей степени в группе ивабрадина снижился уровень sP-селектина — на 64%, степень снижения t-PA составила 48%, MCP-1 — 34,5%, sCD40 L — на 27,6% ($p < 0,01$ во всех случаях). В группе контроля также отмечена положительная динамика исследованных биомаркеров, однако степень изменений была меньше, чем в группе ивабрадина, и для sP-селектина статистически недостоверной: —5,8%; 45,2%; 26,7% и 15,8% соответственно (рис.). Выявлена прямая корреляционная связь между степенью снижения ЧСС в группе ивабрадина и динамикой sP-селектина ($r = 0,63$), t-PA ($r = 0,57$), MCP-1 ($r = 0,55$) и sCD40 L ($r = 0,41$). Значимых корреляционных связей между этими показателями в группе контроля получено не было.

Фармакоэкономический анализ двух режимов терапии показал, что несмотря на то, что добавление ивабрадина в зна-

чительной степени удорожает прямые затраты на лечение, такая комбинация является оправданной и экономически более выгодной [12].

Заключение

Таким образом, использование лекарственных средств, снижающих выраженность симптомов стабильной ИБС, хоть и не ведет к увеличению длительности жизни или снижению числа сердечно-сосудистых событий, однако является важным и необходимым компонентом улучшения качества жизни пациентов.

При выборе препаратов и режимов их дозирования необходимо учитывать множество факторов, определяющих индивидуальные особенности каждого конкретного пациента, наличие коморбидных заболеваний и состояний.

Фармакодинамические эффекты ивабрадина заключаются не только в урежении ЧСС, антиангинальных и антиишемических эффектах. Он также позволяет устранять негативные последствия повышенной ЧСС, в частности, снижать активность биохимических маркеров повреждения сердечно-сосудистой системы, что расширяет возможности его применения.

Включение ивабрадина в комбинированную антиангинальную и антиишемическую терапию больным с ИБС является экономически обоснованным подходом. ■

Литература

1. Российский статистический ежегодник-2014, Федеральная служба государственной статистики.
2. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease, 2013.
3. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2013 г. <http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Management of stable angina. (Clinical guideline 126.) 2011. <http://guidance.nice.org.uk/CG126>.
5. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // J Am Coll Cardiol. 2012; 60: e44–164.
6. Jones Daniel A., Timmis A., Wragg A. Novel drugs for treating angina // BMJ. 2013; 347: f4726 doi: 10.1136/bmj.f4726 (Published 9 September 2013).
7. Гурова А. Ю., Дурнецова О. С., Морозова Т. Е., Цветкова О. А. Возможности бета-адреноблокаторов у больных с сочетанной патологией // КардиоСоматика. 2011. Т. 2, № 4. С. 48–54.
8. Мусихина Н. А., Гапон Л. И., Утешева А. Б., Петелина Т. И., Колесникова С. Н. Церебральный кровоток, функциональная активность эндотелия у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией на фоне терапии ивабрадином в комбинации с периндоприлом // Тер. архив. 2012, № 12. С. 30–34.
9. Custodis F., Baumhäkel M., Schlimmer N. et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // Circulation. 2008; 117 (18): 2377–2387.
10. Drouin A., Gendron M. E., Thorin E., Gillis M. A., Mahlberg-Gaudin F., Tardif J. C. Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice // Br J Pharmacol. 2008; 154 (4): 749–757.
11. Busseuil D., Shi Y., Metreau M. et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces diastolic dysfunction and cardiac fibrosis // Cardiology. 2010; 117 (3): 234–242.
12. Дурнецова О., Морозова Т. Клинико-экономические аспекты применения ингибитора If-каналов ивабрадина в составе комплексной терапии у больных стабильными формами ишемической болезни сердца // Врач. 2012. № 7. С. 44–48.



**ЭКО
БЕЗОПАСНОСТЬ**
ВЫСШАЯ ШКОЛА
МЕДИЦИНЫ

Тел. (812) 325-03-05

edu.ecosafety.ru



Уважаемые коллеги! Предлагаем вам до конца 2015 года

**ПОЛУЧИТЬ (ПРОДЛИТЬ)
У НАС СЕРТИФИКАТЫ СПЕЦИАЛИСТОВ**

и тем самым застраховать себя до конца 2020 года от сложностей, связанных с переходом на новую систему последипломного медицинского образования.



По окончании курса выдаются документы государственного образца.

ЗАДАТЬ ВОПРОС, ОТПРАВИТЬ ЗАЯВКУ НА ОБУЧЕНИЕ:
ТЕЛ.: +7 (812) 325-03-05 (с 10:00 до 18:00) E-MAIL: EDU@ECOSAFETY.RU

Бета-адреноблокаторы в терапии артериальной гипертензии

А. А. Семенкин, доктор медицинских наук, профессор

Г. И. Нечаева¹, доктор медицинских наук, профессор

М. И. Шупина, кандидат медицинских наук

Н. И. Фисун, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. В статье дается анализ имеющихся данных по клинической эффективности препаратов из группы бета-адреноблокаторов при лечении больных артериальной гипертензией, обсуждаются их метаболические эффекты и возможности использования в рамках комбинированной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бета-адреноблокаторы, клиническая эффективность, метаболические эффекты, комбинированная терапия.

Abstract. The article provides analysis of the available data on clinical efficiency of preparations of beta-blocker group, in treatment of patients with arterial hypertension. Their metabolic effects and possibilities of their application in the frameworks of combined therapy are discussed.

Keywords: arterial hypertension, beta-blockers, clinical efficiency, metabolic effects, combined therapy

Повышение артериального давления является хорошо известным сердечно-сосудистым фактором риска [1]. В связи с этим основная цель терапии артериальной гипертензии (АГ) заключается в максимальном снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. В последних европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии подчеркивается, что эта цель достигается не только за счет снижения артериального давления, но и коррекции всех модифицируемых факторов риска, предупреждения, замедления темпа прогрессирования и/или уменьшения поражения органов-мишеней, лечения ассоциированных и сопутствующих заболеваний [2].

Несмотря на сходную антигипертензивную эффективность [3], имеющиеся в распоряжении врача основные группы антигипертензивных препаратов (диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина) и их отдельные представители неодинаково влияют на дополнительные компоненты сердечно-сосудистого риска [4–6].

В ряде статей и отдельных клинических рекомендациях высказываются сомнения относительно использования бета-адреноблокаторов в качестве препаратов первого выбора для лечения неосложненной АГ [7, 8], в связи с чем данный вопрос требует особого рассмотрения.

Бета-адреноблокаторы и прогноз при артериальной гипертензии

В литературных источниках имеются противоречивые данные относительно влияния бета-адреноблокаторов на прогноз больных АГ. Так, по результатам большого метаанализа Bradley и соавт. делают заключение, что при лечении АГ бета-адреноблокаторы не влияют на общую, сердечно-сосудистую смертность, осложнения ишемической болезни сердца (ИБС) и менее эффективны в отношении мозгового инсульта в сравнении с другими группами антигипертензивных препаратов [7]. Отсутствие положительного влияния бета-адреноблокаторов на риск сердечно-сосудистых осложнений и даже его повышение у больных без ИБС, но с наличием факторов риска (96% имели артериальную гипертензию) было выявлено по данным анализа регистра REACH, включившего более 18 000 пациентов [9]. В исследовании LIFE блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой систе-

мы (РААС) был достоверно эффективнее бета-адреноблокатора — атенолола по предотвращению конечной сердечно-сосудистой точки (сердечная смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт) [10], а по данным исследователей ASCOT BPLA комбинация атенолола с тиазидным диуретиком была достоверно менее эффективна в отношении снижения общей смертности, коронарных осложнений и мозговых инсультов, чем ингибитора АПФ и блокатора кальциевых каналов [11].

С другой стороны, по данным еще одного крупного метаанализа терапии бета-адреноблокаторами как препаратами первого выбора больных АГ не уступает основным группам антигипертензивных препаратов в отношении сердечно-сосудистых осложнений и особенно эффективна у больных с недавно перенесенным инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью [12].

Приведенные разногласия, по-видимому, могут быть связаны с включением в большинство сравнительных исследований более старых и менее селективных бета-адреноблокаторов и, соответственно, использованием этих данных в метаанализах, а также с особенностями дизайнов и критериев включения данных исследований. Тем не менее, эта группа препаратов продолжает относиться к основным в большинстве современных рекомендаций [2].

¹ Контактная информация:
profnechaeva@yandex.ru

Метаболические эффекты бета-адреноблокаторов

Другим широко обсуждаемым аспектом использования бета-адреноблокаторов являются их негативные метаболические эффекты. Имеется большое количество данных о неблагоприятном влиянии данной группы препаратов на углеводный и липидный обмен. Крупные исследования, такие как ARIC, LIFE, ASCOT BPLA, PEACE, показали, что использование бета-блокатора в качестве препарата сравнения или как компонента комбинированной терапии ассоциируется с повышением риска развития сахарного диабета [11, 13–15]. Это подтверждается и выводами метаанализа, объединившего данные более 90 000 больных АГ [16]. Опять же в большинстве случаев в этих исследованиях использовался бета-адреноблокатор — атенолол. Негативное влияние на углеводный обмен продемонстрировано и для метопролола. В исследовании GEMINI терапия метопрололом приводила к достоверному ухудшению контроля гликемии у больных АГ и сахарным диабетом [17], а в исследовании COMET — к большему увеличению частоты развития сахарного диабета в сравнении с карведилолом у больных сердечной недостаточностью [18]. Механизмы нарушений углеводного обмена при использовании бета-блокаторов связывают с неселективным воздействием традиционных бета-блокаторов на бета2-адренорецепторы, что приводит к вазоконстрикции и снижению потребления глюкозы мышцами за счет ограничения кровотока, нарушению секреции инсулина поджелудочной железой, изменениям активности липопротеинлипазы и увеличению массы тела [19].

Повышение риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с развитием сахарного диабета на фоне проводимой терапии, было продемонстрировано в ряде исследований. Так, в исследовании Almgren и соавт. с длительным периодом наблюдения (25–28 лет) за больными АГ, получавшими преимущественно бета-блокаторы и диуретики, риск сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, мозговой инсульт) и общая смертность были достоверно выше у лиц с вновь развившимся сахарным диабетом независимо от эффективности контроля уровня артериального давления [20]. При этом среднее время от момента развития сахарного диабета до кардиальных осложнений составляло около 9 лет. Учитывая эти данные и относительно короткую продолжительность

основных исследований по антигипертензивной терапии (4–5 лет), потенциальное неблагоприятное влияние негативных метаболических эффектов такой терапии на сердечно-сосудистый прогноз в ходе их проведения не может быть в полной мере оценено.

Отрицательное влияние низкоселективных бета-адреноблокаторов на липидный обмен также хорошо известно [4]. Оно проявляется в снижении липопротеидов высокой плотности и повышении уровня триглицеридов, что может быть связано с потенцированием инсулинорезистентности за счет периферической вазоконстрикции, снижением активности липопротеинлипазы, замедлением скорости основного обмена с последующей прибавкой массы тела.

Нарушения углеводного и липидного обмена не описаны для высокоселективных бета-адреноблокаторов, как, например, для бисопролола (оригинальный препарат — Конкор). Имеются работы, демонстрирующие отсутствие негативного влияния бисопролола на уровень гликемии и липидов крови у здоровых добровольцев и при различной сердечно-сосудистой патологии [21–26].

Таким образом, высокоселективные бета-адреноблокаторы обладают потенциальным преимуществом за счет отсутствия негативного влияния на дополнительные факторы риска у больных артериальной гипертензией.

Бета-адреноблокаторы в рамках комбинированной антигипертензивной терапии

Достижение целевого уровня артериального давления является основным условием эффективной антигипертензивной терапии. Низкая частота достижения оптимального уровня артериального давления на монотерапии хорошо известна, и необходимость комбинированной терапии для большинства больных АГ подчеркивается в современных рекомендациях [2]. При выборе комбинации антигипертензивных препаратов желательно соблюдение определенных условий: препараты должны потенцировать основной и нивелировать нежелательные побочные эффекты друг друга.

Комбинация бета-адреноблокатора с тиазидным диуретиком является наиболее старой и изученной во многих исследованиях [27]. Продemonстрирована хорошая гипотензивная эффективность подобной комбинации [11, 27]. Однако также как и низкоселективные бета-адреноблокаторы, тиазидные диуретики обладают негативными мета-

болическими эффектами в отношении углеводного и липидного обмена [4, 19], что нежелательно, особенно у лиц с исходно имеющимися нарушениями. Комбинация тиазидного диуретика с бета-адреноблокатором использовалась в исследовании ASCOT BPLA. Несмотря на сходный гипотензивный эффект в сравнении с более современной комбинацией ингибитора АПФ с антагонистом кальция, она была менее эффективной по влиянию на прогноз больных. В группе бета-адреноблокатора с тиазидным диуретиком регистрировалось повышение уровня триглицеридов и снижение холестерина липопротеинов высокой плотности и на 30% чаще развивался вновь возникший сахарный диабет [11].

Блокаторы РААС (ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов) являются препаратами с доказанными положительными метаболическими эффектами [4, 19] и потенциально в комбинированной терапии могут нивелировать таковые бета-адреноблокаторов. Известно, что блокада адренорецепторов приводит к снижению выработки ренина в почках, в свою очередь, блокада РААС снижает активность симпатической нервной системы, следствием этого является низкая гипотензивная эффективность подобной комбинации, и она не может считаться оптимальной для лечения АГ [28], однако широко используется у больных с сердечной недостаточностью.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция, такие как амлодипин, являются периферическими вазодилаторами, что в комбинации может приводить к снижению влияния бета-адреноблокаторов на тонус периферических артерий и усилению их гипотензивного эффекта. С другой стороны, за счет вазодилатации дигидропиридиновые антагонисты кальция могут активировать симпатическую нервную систему — эффект, который будет устраняться адреноблокаторами. В дополнение к этому антагонисты кальция являются метаболически нейтральными препаратами [4, 19], доказано их положительное влияние на сердечно-сосудистый прогноз [2] и на обратное развитие поражений органов-мишеней артериальной гипертензии [6]. Эти характеристики обосновывают широкое использование данной комбинации у больных артериальной гипертензией. Особенно привлекательной подобная комбинация может быть у больных с сочетанием АГ и стабильной ИБС, принимая во внима-

ние наличие антиангинального действия у обоих препаратов.

В настоящее время в арсенале врачей появился новый комбинированный препарат антагониста кальция амлодипина и оригинального бета-адреноблокатора бисопролола — Конкор АМ. Преимущества фиксированных комбинаций препаратов в одной таблетке доказаны. По результатам исследования Еган и соавт. использование фиксированной комбинации, в отличие от свободной комбинации тех же препаратов, приводит к значительному улучшению контроля уровня артериального давления [29], а по данным метаанализа Сирта и соавт. к повышению приверженности больных терапии [30]. Более низкая стоимость и удобство применения такой лекарственной формы является дополнительным фактором, обеспечивающим лучшую приверженность больных, а соответственно, и эффективность терапии.

Заключение

Таким образом, при выборе терапии артериальной гипертензии необходимо оценивать не только гипотензивную эффективность, но и дополнительные эффекты антигипертензивных средств. На сегодняшний день бета-адреноблокаторы остаются одной из основных групп препаратов для лечения больных артериальной гипертензией. Предпочтение должно отдаваться препаратам с высокой бета1-селективностью, одним из представителей которых является бисопролол. Появление на рынке фиксированных комбинаций современных препаратов может существенно повысить эффективность и приверженность больных антигипертензивной терапии. ■

Литература

- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*. 2002; 360 (9349): 1903–1913.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. 2013; 34 (28): 2159–2219.
- Neal B., MacMahon S., Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials // *Lancet*. 2000; 355: 1955–1964.
- Brook R. D. Mechanism of Differential Effects of Antihypertensive Agents on Serum Lipids // *Curr Hypertens Rep*. 2000; 2: 370–377.
- Ram C. V. Beta-blockers in hypertension // *Am J Cardiol*. 2010; 106 (12): 1819–1825.
- Klingbeil A. U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // *Am J Med*. 2003; 115 (1): 41–46.
- Bradley H. A., Wiyonge C. S., Volmink V. A. et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first line therapy for hypertension? // *J Hypertens*. 2006; 24: 2131–2141.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.
- Bangalore S., Steg G., Deedwania P. et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease // *JAMA*. 2012; 308 (13): 1340–1349.
- Dahlöf B., Devereux R. B., Kjeldsen S. E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. 2002; 359 (9311): 995–1003.
- Dahlöf B., Sever P. S., Poulter N. R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. 2005; 366 (9489): 895–906.
- Law M. R., Morris J. K., Wald N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *BMJ*. 2009; 338: b1665.
- Gress T. W., Nieto F. J., Shahar E., Wofford M. R., Brancati F. L. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus // *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *NEJM*. 2000; 342 (13): 905–912.
- Lindholm L. H., Ibsen H., Borch-Johnsen K. et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study // *J Hypertens*. 2002; 20 (9): 1879–1886.
- Vardeny O., Uno H., Braunwald E. et al. Opposing effects of β blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors on development of new-onset diabetes mellitus in patients with stable coronary artery disease // *Am J Cardiol*. 2011; 107 (12): 1705–1709.
- Bangalore S., Parkar S., Grossman E., Messerli F. H. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus // *Am J Cardiol*. 2007; 100 (8): 1254–1262.
- Bakris G. L., Fonseca V., Katholi R. E. et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2004; 292 (18): 2227–2236.
- Torp-Pedersen C., Metra M., Charlesworth A. et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) // *Heart*. 2007; 93 (8): 968–973.
- Karnes J. H., Cooper-DeHoff R. M. Antihypertensive medications: benefits of blood pressure lowering and hazards of metabolic effects // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009; 7 (6): 689–702.
- Almgren T., Wilhelmsson L., Samuelsson O. et al. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up // *J Hypertens*. 2007; 25 (6): 1311–1317.
- Kovacic D., Marinsek M., Gobec L. et al. Effect of selective and non-selective beta-blockers on body weight, insulin resistance and leptin concentration in chronic heart failure // *Clin Res Cardiol*. 2008; 97 (1): 24–31.
- Heinemann L., Heise T., Ampudia J. et al. Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective beta-blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity // *Eur J Clin Invest*. 1995; 25: 595–600.
- Haneda T., Ido A., Fujikane T. et al. Effect of bisoprolol, a beta 1-selective beta-blocker, on lipid and glucose metabolism and quality of life in elderly patients with essential hypertension // *Jpn J Geriatr*. 1998; 35: 33–38.
- Frithz G., Weiner L. Effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in essential hypertension // *Eur J Clin Pharmacol*. 1987; 32 (1): 77–80.
- Шилов А. М., Авшалумов А. Ш., Марковский В. Б. и др. Кардиоселективные бета-блокаторы, артериальная гипертензия и ожирение в практике врача первичного звена // *Лечащий Врач*. 2008. № 7. С. 68–72.
- Saku K., Liu K., Takeda Y. et al. Effects of lisinopril and bisoprolol on lipoprotein metabolism in patients with mild-to-moderate essential hypertension // *Clin Ther*. 1995; 17 (6): 1136–1146.
- Hansson L., Lindholm L. H., Ekblom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study // *Lancet*. 1999; 354: 1751–1756.
- Richards T. R., Tobe S. W. Combining other antihypertensive drugs with β -blockers in hypertension: a focus on safety and tolerability // *Can J Cardiol*. 2014; 30 (5 Suppl): S42–46.
- Egan B. M., Bandyopadhyay D., Shaftman S. R. et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year // *Hypertension*. 2012; 59 (6): 1124–1131.
- Gupta A. K., Arshad S., Poulter N. R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis // *Hypertension*. 2010; 55 (2): 399–407.

Клинико-фармакологические ниши применения антиагрегантов

А. М. Шилов, доктор медицинских наук, профессор
А. С. Скотников¹, кандидат медицинских наук
Е. С. Шульгина

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

Резюме. Рассмотрены подходы к антиагрегантной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Определены клинико-фармакологические ниши применения антиагрегантов — кишечнорастворимых и буферных форм ацетилсалициловой и салициловой кислот.

Ключевые слова: антиагреганты, клинико-фармакологические ниши, коморбидность, фармакокинетика, гидроксид магния.

Abstract. Approaches to antiaggregant therapy of patients with cardiovascular diseases were considered. Clinicopharmacological niches of antiaggregant use- gastro-resistant and buffer forms of acetylsalicylic and salicylic acids were defined.

Keywords: antiaggregants, clinicopharmacological niches, comorbidity, pharmacokinetics, magnesium hydroxide.

Обилие сердечно-сосудистых заболеваний, широко распространенных в структуре соматической патологии, а также неопровержимость их главенствующей роли в прогрессировании коморбидности вот уже многие годы диктуют практической медицине свою значимость. В связи с огромным спектром заболеваний у одного человека, мы видим так называемую вынужденную полипрагмазию, фиксируем нежелательные явления фармацевтических субстанций, устанавливаем возможные варианты взаимодействий лекарств с учетом ферментных систем, генотипа и других особенностей каждого больного, а затем рекомендуем пациенту очередной препарат...

Между тем выбор и назначение лекарственных средств, осуществляемые ежедневно каждым врачом, — это часть медицинского искусства, одна из наиболее изящных и утонченных сторон врачевания. Грубостандартизованный, небрежный, поспешный и «конвейерный» подход к назначению больным медикаментов, подчеркнем, являющихся сложными химическими соединениями, обладающими не только положительными, но и отрицательными свойствами (подчас в большей степени), недопустим и ошибочен. В идеале такая практика должна приравняться к невежеству, а на деле — она является своеобразной нормой, которую большинство из участников врачебного сообщества не замечает. Зато ее очень хорошо чувствуют на себе пациенты.

Проблема неоспорима и не решается как одной, так и двадцатью статьями, — потребуется много больше: во-первых, ее понимание и осознание, во-вторых, время на приобретение опыта, а в-третьих, конкретные инструкции по каждому направлению медикаментозной терапии, по каждой фармакологической группе, по каждому лекарственному препарату. В качестве одного из возможных примеров рассмотрим обширную группу средств, влияющих на первичный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Как хорошо известно, при повреждении того или иного сосуда запускается каскад реакций, направленных на формирование первичного тромбоцитарного тромба. Цепочка

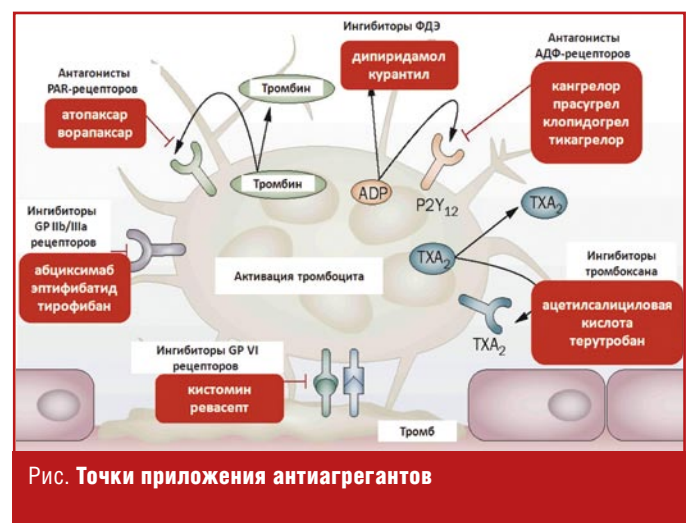


Рис. Точки приложения антиагрегантов

процессов включает в себя адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов, где адгезия — это первичная реакция на возникновение дефекта эндотелия (прилипание тромбоцитов к субэндотелиальным структурам), активация — изменение формы тромбоцитов и секреция биологически активного содержимого гранул, а агрегация — изменение формы и слипание тромбоцитов. Многочисленность представителей данной группы обусловлена большим количеством рецепторов на мембране тромбоцита — их основной точки приложения, активация которых приводит к тому или иному процессу.

Так, стимуляция рецепторов PAR-1 (protease activated receptors) усиливает гемостаз, тромбоз и воспаление; активация рецепторов P2 Y12 приводит к усилению агрегации тромбоцитов и интенсификации адгезии тромбоцитов к поврежденной стенке сосуда; возбуждение рецепторов к тромбоксану A₂ — к вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов и спазму артерий; а гликопротеиновых рецепторов GPIIb, GPIIa и GPV — к взаимодействию с фибриногеном, тромбином, коллагеном и организации первичного тромбоцитарного тромба (рис.).

Каждая фармакологическая группа обладает своими уникальными механизмами действия и включает в себя несколько собственно лекарственных препаратов, отличных друг от друга

¹ Контактная информация: skotnikov.as@mail.ru

по ряду клинико-фармакологических характеристик, но схожих по основным мишеням и клиническим ситуациям, при которых показано их назначение.

К наиболее частым кардиологическим показаниям антиагрегантов относятся острый коронарный синдром (ОКС) и инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ОКС и инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; нестабильная стенокардия; постинфарктный кардиосклероз; стабильная стенокардия напряжения; ревматический митральный порок с мерцательной аритмией и эпизодами системной эмболии на фоне приема оральных антикоагулянтов (при МНО 2,0–3,0); пролапс митрального клапана; транзиторные ишемические атаки; сочетание механических протезов клапанов сердца с мерцательной аритмией, инфарктом миокарда, расширением левого желудочка, поражением эндокарда, низкой фракцией выброса; биологические протезы клапанов и синусовый ритм при отсутствии инфаркта миокарда, расширения левого желудочка, поражения эндокарда, низкой фракции выброса.

Кардиохирургическими показаниями являются ангиопластика с последующим стентированием или без него, а также аортокоронарное шунтирование.

Антиагреганты широко применяются в неврологии с целью лечения ишемического инсульта, установленного с помощью компьютерной томографии (КТ) и продолжительностью более трех часов; профилактики некардиоэмболического ишемического инсульта или транзиторных ишемических атак; терапии асимптомного и рецидивирующего стеноза сонных артерий; профилактики ишемических инсультов, связанных с атеросклерозом аорты и ее ветвей, открытым овальным окном, наличием тромбов в дуге аорты; профилактики кардиоэмболического ишемического инсульта или транзиторных ишемических атак при мерцательной аритмии при малом риске их развития (CHA₂DS₂-VASc ≤ 1); профилактики церебральных ишемических эпизодов и проведения каротидной эндартерэктомии.

Кроме того, антиагреганты назначают при ишемической болезни сосудов нижних конечностей; реконструктивных операциях на них; с целью предотвращения тромбозов при сахарном диабете (СД) и антифосфолипидном синдроме; а также для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Как следует из общности показаний, хоть антитромбоцитарная эффективность лекарственных средств, влияющих на первичный гемостаз, и различна для каждого из представителей разбираемой группы, однако в целом она достаточно высока для уверенного снижения частоты возникновения тромбозов разных локализаций. И все же поговорим о каждой группе отдельно.

Ингибиторы аденозиндезаминазы и фосфодиэстеразы

Ингибитор аденозиндезаминазы тромбоцитов дипиридамола и ингибитор фосфодиэстеразы тромбоцитов пентоксифиллин препятствуют разрушению цАМФ, приумножают его концентрацию в тканях, уменьшают агрегацию тромбоцитов, увеличивают скорость выхода тромбоцитов из костного мозга и удлиняют срок их жизни.

Положительными сторонами этих препаратов также являются участие в активации фибринолиза и снижении концентрации плазменного фибриногена, что позволяет считать их лекарственными средствами, косвенно влияющими на вторичный коагуляционный гемостаз, а также умеренный вазодилатирующий эффект, способствующий дополнительному снижению артериального давления (АД) у пациентов с сочетанной сосудистой патологией [1].

Кроме того, с накоплением цАМФ — мощного биологического противовоспалительного агента связана способность дипиридамола и пентоксифиллина регулировать величину провоспалительного потенциала нейтрофилов, Т-лимфоцитов, макрофагов и т. д., уменьшая интенсивность системного воспаления.

Торможение агрегации тромбоцитов и эритроцитов опосредованно способствует улучшению микроциркуляции, что вкупе с сосудорасширяющим эффектом препаратов объясняет появление у них свойств антиоксидантов. При этом пентоксифиллин в большей степени проявляет возможность дилатации коронарных и периферических артерий, а дипиридамола — церебральных сосудов [2].

Точками приложения пентоксифиллина должны являться нарушения микроциркуляции и трофики тканей различных периферических локализаций (сосуды нижних конечностей, сетчатки и сосудистой оболочки глаза, внутреннего уха и т. д.).

Следует помнить, что назначение дипиридамола при развившейся ишемической болезни сердца (ИБС) нежелательно, т. к. препарат способствует феномену «межкоронарного обкрадывания», расширяя преимущественно непораженные сосуды сердца и ухудшая кровоснабжение ишемизированного участка миокарда.

Таким образом, клинико-фармакологическими нишами дипиридамола являются лечение тромбозов мелких сосудов, лечение и профилактика острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому и атеротромботическому типу, предотвращение тромбозомболических осложнений (в первую очередь, кардиоэмболических инсультов) при механических искусственных клапанах сердца и ревматическом митральном пороке, а также в связи с гемодиализом.

С другой стороны, избыток цАМФ (особенно в условиях повышенных концентраций катехоламинов), создавая очаги ритмической активности, способствует реализации проаритмогенного эффекта, который обусловлен замедлением входящего кальциевого тока, торможением нарастания деполяризации и уменьшением скорости проведения возбуждения по сердцу [3].

Дипиридамола и пентоксифиллин противопоказаны при остром инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, распространенном стенозирующем атеросклерозе коронарных артерий, субаортальном стенозе аорты, декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН) и тяжелой артериальной гипертензии. Выраженный антитромбоцитарный эффект данных препаратов также ограничивает их применение в клинических ситуациях, сопровождающихся геморрагическим синдромом или риском кровотечения из той или иной локализации.

Ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa

Ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa абиксимаб, эптифибатид и тирофибан неконкурентно блокируют конечный путь агрегации, который заключается в перекрестном связывании гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов под влиянием фибриногена [4].

Обладая умеренным влиянием на последний этап гемостаза — фибринолиз, они также предотвращают связывание первичного тромба с этим адгезивным протеином. Быстрота наступления антитромбоцитарного и фибринолитического эффектов, а также длительность последних являются основными отличительными особенностями данной фармакологической группы [5].

Негативной стороной применения ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa являются высокий риск развития кровотечения и удлинения его времени, а также риск тромбоцитопении, в связи с которой при их назначении следует кон-

тролировать параметры коагулограммы и число тромбоцитов. Кроме того, безальтернативность парентеральных форм этих препаратов ограничивает сферу их применения, сужая ее до стационарного этапа оказания медицинской помощи [6].

Таким образом, эптифибатид, абиксимаб и тирофибан нашли возможность своего применения при нестабильной стенокардии и ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST) как до решения вопроса о необходимости реваскуляризационных вмешательств, так и после проведения чрескожной реваскуляризации миокарда (ЧКВ). Ввиду того, что хирургическое удаление атеросклеротической бляшки запускает механизмы агрегации тромбоцитов, основная цель ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa — профилактика внутрикоронарного тромбоза при высоком риске реокклюзии оперированного сосуда [7].

Блокаторы рецепторов аденозиндифосфата (АДФ)

Блокаторы рецепторов АДФ или тиенопиридины, среди которых наиболее востребованы тиклопидин, прасугрел, элиногрел и клопидогрел, необратимо блокируют АДФ-активированную агрегацию тромбоцитов без воздействия на циклооксигеназу (ЦОГ). Они обладают мощным и длительным антитромбоцитарным эффектом, превосходящим по силе большинство известных антиагрегантов. Вместе с тем скорость наступления этого эффекта на фоне приема терапевтических (75 мг) доз клопидогрела невелика, а потому лечение больных, как правило, начинают с однократных нагрузочных доз (300 или 600 мг). Также некоторое неудобство пациенту и врачу может доставить более высокая стоимость клопидогрела по сравнению с «соплеменниками», а также контроль над числом лейкоцитов и тромбоцитов, который следует проводить каждые две недели на протяжении первых трех месяцев лечения блокаторами рецепторов АДФ.

В то же время обширная доказательная база и высокий профиль безопасности в отношении нежелательных явлений в области желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), объясняемый стимуляцией образования простагличлина и простагличлинов E1 и D2, а также выраженным ангиогенезом, обеспечивающим регенерацию поврежденных слизистых оболочек желудка и кишечника, укрепили, прежде всего, клопидогрел на одной из ведущих позиций врачебного рейтинга популярности антиагрегантов [8].

Необходимо отметить, что желудочно-кишечные расстройства и аллергические реакции чаще сопровождают прием тиклопидина, нежели клопидогрела, в связи с чем применение первого не должно быть длительным. Учитывая параметры безопасности и памятуя о превосходстве тиенопиридинов по выраженности антитромбоцитарного эффекта, клинико-фармакологическими нишами тиклопидина могут являться терапия острого инфаркта миокарда (ранние этапы и реабилитационный период), лечение ОНМК, тяжелый периферический атеросклероз, перемежающаяся хромота, а также состояния после протезирования клапанов сердца и шунтирования сосудов.

Учитывая вышесказанное, прежде всего преимущества в безопасности клопидогрела позволили добавить его к ацетилсалициловой кислоте (АСК) с целью проведения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), которая показана всем больным ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST), независимо от выбора стратегии их ведения (инвазивно или консервативно) сроком на 12 месяцев [9]. Максимально возможная длительность двойной антитромбоцитарной терапии пока не определена, а поэтому ее продолжение может обсуждаться в случаях имплантации стента, выделяющего лекарство, в левой основной коронарной артерии; сахарного диабета (СД) 2-го типа; при условии низкого риска кровотечения,

определенного по шкале CRUSADE [10]. Применение тиклопидина в сочетании с АСК является сопоставимо эффективным клопидогрелу в предупреждении кардиоваскулярных событий, однако вызывает большее случаев нейтропении и кровотечения, а двукратный прием и позднее начало действия тиклопидина делают эту комбинацию проигрышной.

Предпочтение клопидогрелу следует отдавать при необходимости неопределенно долгой терапии больных, перенесших ишемический инсульт, острый инфаркт миокарда и ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST; в случаях профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий (ФП) (риск CHA2 DS2-VASc ≤ 1); при окклюзионной болезни периферических артерий; а также при аспиринорезистентности и непереносимости АСК.

Однако в клинической практике довольно широко распространены случаи, когда клопидогрел не демонстрирует достаточного антитромбоцитарного эффекта или вовсе не оказывает влияния на пациента и его прогноз. Резистентность к клопидогрелу обусловлена большим количеством составляющих (гендерных, социальных, фармакологических и т. д.), но путей ее преодоления не так много. Среди них — увеличение нагрузочной и поддерживающих доз клопидогрела, соблюдение которых не всегда возможно по ряду причин в соматическом статусе коморбидного больного.

Другим способом преодоления невосприимчивости к клопидогрелу является назначение прасугрела, который ингибирует тромбоциты с низкой вариабельностью эффекта между пациентами. Противопоказаниями к назначению прасугрела являются острое патологическое кровотечение; транзиторное нарушение мозгового кровообращения или инсульт в анамнезе, что обусловлено более высокой частотой геморрагических событий, особенно у пожилых лиц, перенесших ранее ОНМК [11].

Таким образом, курс терапии прасугрелом должен быть назначен в связи с планированием выполнения ЧКВ у пациентов молодого и среднего возраста с низким риском кровотечения, не получавших ранее терапию P₂Y₁₂-блокаторами.

Относительно новыми лекарственными средствами, как и тиенопиридины, влияющими на P₂Y₁₂-рецепторы тромбоцитов, являются производные циклопентил-тиазолопиримидина — тикагрелор и кангрелор. Одними из ключевых особенностей данных препаратов являются быстрое начало действия, короткий период полувыведения и обратимый характер связывания с соответствующими рецепторами, что удобно в неотложных ситуациях, а также в случаях вынужденной отмены препарата незадолго до внепланового аортокоронарного шунтирования (АКШ) и реваскуляризации [12] (кроме ранней ЧКВ [13]). С другой стороны, короткий период полувыведения диктует необходимость назначения тикагрелора (имеется только пероральная форма) в поддерживающей дозе дважды в сутки, что, вероятно, несколько снижает комплаиенс пациентов по сравнению с однократным приемом препарата.

Следующими дискуссионными моментами, свойственными приему тикагрелора, являются одышка, желудочковые паузы, брадикардия и повышение уровней креатинина и мочевой кислоты преходящего характера, генез которых может быть связан с временным подавлением захвата аденозина и увеличением его концентрации, с участием тикагрелора в пуриновом обмене, а также обратимостью связи с рецепторами P₂Y₁₂ [13].

Из данных ограничений следует осторожность и избирательность его назначения, особенно пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхиальной аст-

мой (БА), подагрой, атриовентрикулярными блокадами, хронической почечной недостаточностью (ХПН) и, конечно же, эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ. Нужно заметить, что профиль безопасности тикагрелора в отношении геморрагических осложнений принципиально не отличается от большинства антиагрегантов, однако для препарата со столь высоким уровнем ингибирования функции тромбоцитов вероятность развития кровотечения сравнительно невелика [14].

Таким образом, клинико-фармакологической нишей для применения тикагрелора являются ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST вне зависимости от применяемой стратегии ведения (инвазивная или консервативная), а также 12-месячная ДАТ в комбинации с АСК у пациентов, перенесших ОКС.

«Визитной карточкой» кангрелора являются его высокий профиль безопасности, а также мгновенное мощное антитромбоцитарное действие и такое же стремительное прекращение этого эффекта уже через полчаса после внутривенной инфузии препарата.

Основное отличие элиногrelа от всех уже существующих ныне антиагрегантов заключается в возможности как внутривенного, так и перорального введения при крайне высокой антитромбоцитарной активности, но при наличии гепатотоксичности [15].

Таким образом, на сегодняшний день кангрелор и элиногрел сравнительно мало изучены, но не вызывает сомнения, что местом их применения должны стать urgentные клинические ситуации, связанные с безотлагательным проведением ЧКВ и АКШ.

Ингибиторы рецепторов, активируемых протеазами 1 (PAR-1)

Фактов из жизни представителей данной подгруппы известно пока мало. Атопаксар и ворапаксар предотвращают связывание первичного тромба с тромбином, блокируя тромбиновые рецепторы, а также демонстрируют дозозависимое ингибирование агрегации тромбоцитов в исследованиях *in vitro*. В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что эти препараты проявляют свой антитромбоцитарный эффект (инактивация более 90% тромбоцитов!) без увеличения времени кровотечения даже на фоне проводимой ДАТ (АСК и клопидогрел) [16].

Клинические исследования продолжаются, а сфера потенциального применения атопаксара и ворапаксара пока очерчена как «профилактика сердечных приступов, инсульта или экстренной коронарной реваскуляризации».

Ингибиторы тромбоксана A₂ (TXA₂)

К препаратам этой группы относятся АСК, а также специфический антагонист рецепторов TXA₂, предназначенный для орального приема и обладающий пролонгированным действием, — терутробан. По данным одних авторов, при более низкой кровоточивости антиагрегантная активность терутробана эквивалентна влиянию комбинации АСК и клопидогрела при исследовании *ex vivo* крови больных, перенесших ишемический инсульт или имеющих стеноз сонных артерий, превосходя дезагрегантную активность монотерапии АСК [17].

Препарат в эксперименте подавлял АДФ и коллаген-стимулированную агрегацию тромбоцитов так же эффективно, как и клопидогрел [18]. Однако по другим данным — его эффективность значительно уступает АСК [19].

Как и терутробан, остальные препараты из его группы (ифетробан, сулотробан, раматробан), в настоящий момент отсутствуют на фармацевтическом рынке, находясь на разных стадиях клинических исследований.

Наибольшую доказательную базу среди всех антиагрегантов безусловно имеет АСК (более 200 исследований, 220 тысяч пациентов), которая является признанным «золотым стандартом» антитромбоцитарной терапии и наиболее востребованным препаратом данного сегмента. В силу своей универсальности и эффективности именно АСК в дозах 75–150 мг в сутки предназначена как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Она показана всем пациентам как группы высокого риска, так и уже страдающим атеросклеротическими заболеваниями, в то время как остальные антитромбоцитарные препараты должны назначаться в конкретных клинических ситуациях.

Антитромбоцитарный эффект АСК заключается в необратимом ингибировании циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов, катализатора синтеза эйкозаноидов — метаболитов арахидоновой кислоты. Угнетение активности ЦОГ-1 сопровождается снижением образования и концентрации TXA₂, ответственного за выделение серотонина, аденозина дифосфата и других тромбоцитарных факторов, тем самым предотвращается активация и агрегация тромбоцитов. Блокируются также дополнительные эффекты TXA₂: увеличение размеров атеросклеротических бляшек под влиянием тромбоцитарного фактора роста и процесса тромбообразования, прогрессирование ишемии как следствие процесса агрегации тромбоцитов. В связи со стойкой инактивацией ЦОГ-1 функция тромбоцитов необратимо блокируется на весь срок их жизни.

Ежедневно пул тромбоцитов обновляется на 10%, а однократный прием малых доз АСК (не более 300 мг) позволяет полностью блокировать активность тромбоцитов, снижая риск развития побочных внетромбоцитарных эффектов. После прекращения приема АСК функциональная активность тромбоцитов восстанавливается через 7–10 дней.

В то же время более высокие дозы АСК оказывают значительно менее выраженный антитромбоцитарный эффект, т. к. в существенной степени блокируют образование ЦОГ-1 клетками эндотелия, что сопровождается уменьшением продукции простагландина I и повышением активации тромбоцитов.

Клинико-фармакологическая ниша АСК очень широка и включает в себя вторичную профилактику большинства сердечно-сосудистых заболеваний и их тромботических осложнений, а также первичную профилактику кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий у пациентов, имеющих такие факторы риска, как курение, ожирение, гиперлипидемия, АГ и СД.

Что касается безопасности АСК, то существует ряд ограничений к ее назначению и это, в первую очередь, развитие эрозивно-язвенных поражений желудка. В основе их развития лежит снижение образования простагландинов в слизистой оболочке желудка вследствие ингибирования ЦОГ-1 АСК. Простагландины обеспечивают резистентность слизистой к различным повреждающим агентам, к таким как соляная кислота, пепсин и желчные кислоты. Они стимулируют секрецию гидрокарбонатов и слизи, активизируют пролиферацию клеток, регулируют местный кровоток.

Этот нежелательный эффект АСК неотъемлем от ее механизма действия и свойственен всем без исключения ее формам, в том числе парентеральным, ректальным, быстрорастворимым, кишечнорастворимым и буферным. Исходя из патогенеза эрозивно-язвенных дефектов, ассоциированных с приемом АСК, данное лекарственное средство гипотетически способно приводить к их образованию даже в дозах ниже 75 мг в сутки.

Дополнительными повреждающими факторами являются повышение проницаемости слизистой желудка для ионов

водорода и натрия на фоне приема АСК, способность последней стимулировать апоптоз клеток эпителия, а также местное раздражение слизистой оболочки ЖКТ при пероральном приеме АСК. Кроме того, на фоне снижения синтеза простагландинов наблюдается очевидное снижение регенеративных способностей слизистой оболочки желудка и замедление эпителизации и рубцевания уже имеющихся язвенных дефектов.

Основа контингента пациентов, принимающих АСК, — это пожилые люди, как правило, перенесшие сосудистую катастрофу или находящиеся под ее непосредственной угрозой. Описывая «портрет» таких больных, невозможно отрицать наличие у них длительной артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушения метаболизма углеводов, а также мультифокального атеросклероза. Хроническая ишемия гастродуоденальной области, как одна из его локализаций, у больных с сочетанной патологией, через механизм подавления факторов защиты, вырабатываемых в желудке, способствует гиперацидности желудочного содержимого — независимого и, бесспорно, дополнительного фактора в развитии эрозий и язв слизистой оболочки ЖКТ.

Таким образом, можно заключить, что в условиях коморбидности на предрасположенную к язвообразованию слизистую регулярно воздействуют препараты, оказывающие дополнительный системный и местный гастротоксичный эффект. С учетом того, что большинство больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий обречено получать антитромбоцитарную терапию пожизненно, вопрос комплексной безопасности сотен тысяч пациентов выходит на первый план.

Защищенные формы АСК

Среди препаратов АСК, обладающих способностью несколько уменьшать свое местное воздействие на ЖКТ, присутствуют кишечнорастворимые (КР) и ошелачивающие буферные (забуференные) формы. Механизмы их защитного действия предельно просты. Так, многослойная лаковая или пленочная кишечнорастворимая (энтеросолюбильная) оболочка первой формы позволяет высвобождать АСК не в желудке, а в щелочной среде кишечника, а гидроксид магния, не способный к всасыванию в ЖКТ, в составе второй формы (Кардиомагил), в свою очередь, нейтрализует раздражающее действие назначенной дозы АСК.

Величины их защитного эффекта на слизистую ЖКТ практически эквивалентны, а прием данных препаратов по сравнению с АСК в чистом виде характеризуется некоторым снижением количества субъективных жалоб на изжогу, боль в области желудка и чувство его переполнения. В то же время, несмотря на положительную клиническую динамику, применение кишечнорастворимых или буферных форм АСК, по данным ряда научных работ, не уменьшает риск возникновения у этих пациентов кровотечений из ЖКТ [20–22].

Кроме того, не следует забывать о возможности повреждений тонкого и толстого кишечника под действием АСК, которые также могут осложняться перфорациями, кровотечениями и стриктурами [23, 24]. Таким образом, совершенно очевидно, что пациентам из группы высокого риска возникновения осложнений со стороны ЖКТ (а таких большинство), несмотря на высокий профиль безопасности отдельных антиагрегантов в целом и защищенность конкретных форм АСК в частности, с профилактической целью всегда следует назначать гастропротекторные препараты.

Испытанным способом заживления эрозивно-язвенных поражений ЖКТ после бесконтрольного и безразборчивого приема антитромбоцитарных лекарственных средств,

а также гораздо более действенным методом профилактики геморрагических событий желудочно-кишечной локализации на фоне проведения антиагрегантной терапии является применение препаратов из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) [25].

Посредством угнетения активности протонного насоса в стимулированных париетальных клетках желудка, ИПП уменьшают выделение соляной кислоты, профилируют первичное формирование эрозий и язв слизистой ЖКТ, предотвращают их рецидивы у больных, продолжающих принимать антиагреганты. Следует принимать во внимание, что ИПП последних поколений не вступают в межлекарственные взаимодействия (в т. ч. с антиагрегантами) на уровне биотрансформации в системе цитохромов P450. Ввиду пожизненного приема антиагрегантов большинство сосудистых больных нуждается в ИПП и максимально пролонгированной гастропротекции.

В связи с этим курс ИПП может быть очень продолжительным (месяцы и годы), однако конкретные рекомендации на данный счет в настоящее время отсутствуют. В то же время единичные клинические исследования и здравый смысл подсказывают, что длительность курсов профилактического приема ИПП должна составлять от 26 до 52 недель [26], а в случае проведения ДАТ, вероятно, и больше. Вопреки расхожим мнениям, долгосрочное применение ИПП не сопряжено с увеличением риска побочных эффектов.

Ранее с целью гастропротекции предпринимались попытки назначения аналогов простагландина и блокаторов H_2 -рецепторов. Однако было доказано, что длительная терапия мизопростолом хоть и предотвращает развитие язв желудка и двенадцатиперстной кишки, индуцированных антиагрегантами, уменьшая при этом риск возникновения опасных для жизни кровотечений, но плохо переносится, часто вызывая диарею и кишечные колики [27–29]. Ранитидин и фамотидин в стандартных дозах оказывают умеренное протекторное влияние на развитие язв двенадцатиперстной кишки при лечении производными АСК, но при этом не снижают частоту образования язв желудка, что остается серьезной проблемой [30, 31].

Итак, клинико-фармакологические ниши защищенных форм АСК аналогичны таковым у самой АСК, однако данные препараты с целью первичной и вторичной профилактики сосудистых событий показаны исключительно в период стабильного компенсированного течения кардио- и цереброваскулярных заболеваний и не подходят для антитромбоцитарной терапии как в лечении ОКС (в т. ч. ДАТ), так и в ходе оказания медицинской помощи при других urgentных ситуациях.

Общность показаний АСК и ее защищенных форм объясняется практически полной эквивалентностью их фармакокинетических показателей. После приема внутрь препараты АСК достаточно полно всасываются в верхнем отделе тонкого кишечника. Абсорбированная часть очень быстро гидролизуетея специальными эстеразами, поэтому период полувыведения ($T_{1/2}$) всех форм АСК составляет не более 15–20 мин. В организме АСК, как истинный «кислый» лекарственный препарат, циркулирует в связи с альбумином, при этом связывание с белками плазмы равняется 66–98% в зависимости от дозы АСК. Распределяется АСК в тканях в виде аниона салициловой кислоты (СК).

Время полужизни СК в плазме крови повышается при увеличении дозы, так как происходящие метаболические процессы частично имеют кинетику насыщения для всех реакций с образованием салицилмочевой кислоты, а также салицилфенольных глюкуронидов. При употреблении АСК в терапевти-

Таблица 1

Фармакокинетика АСК (300 мг) в составе различных антиагрегантов

Показатель	АСК КР 300 мг	АСК 150 мг × 2 (Кардиомагнил)	АСК 100 мг × 3
Максимальная концентрация ($C_{\text{макс}}$), мкг/мл	1,41 ± 0,92	3,41 ± 1,16	2,45 ± 0,93
Время достижения максимальной концентрации ($T_{\text{макс}}$), ч	4,66 ± 0,12	0,49 ± 0,17	0,79 ± 0,22
Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация/время» (AUC_{0-12}), мкг × ч/мл	2,05 ± 1,25	3,11 ± 0,82	2,92 ± 0,79
Период полувыведения ($T_{1/2}$), ч	2,32 ± 1,44	0,29 ± 0,12	0,32 ± 0,14

Таблица 2

Фармакокинетика СК (300 мг) в составе различных антиагрегантов

Показатель	АСК КР 300 мг	АСК 150 мг × 2 (Кардиомагнил)	АСК 100 мг × 3
Максимальная концентрация ($C_{\text{макс}}$), мкг/мл	10,77 ± 4,36	14,34 ± 6,64	11,95 ± 4,93
Время достижения максимальной концентрации ($T_{\text{макс}}$), ч	6,36 ± 2,49	1,47 ± 0,54	1,62 ± 0,49
Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация/время» (AUC_{0-12}), мкг × ч/мл	50,34 ± 23,29	42,98 ± 22,61	36,58 ± 20,23
Время пребывания препарата в организме (MRT_{0-12}), ч	Нет данных	3,12 ± 0,78	3,29 ± 0,75
Период полувыведения ($T_{1/2}$), ч	5,99 ± 2,59	2,49 ± 0,93	3,05 ± 1,12

ческих дозах от 600 до 1200 мг время полужизни СК в плазме крови составляет 3–4 часа.

Объем распределения (V_d) составляет 0,2 л/кг при применении низких (кардиологических) доз, 0,3 л/кг — при применении средних терапевтических доз и 0,5 л/кг — при применении токсических доз. Объем распределения АСК не связан с полом и также повышен у пожилых больных. Максимальная концентрация ($C_{\text{макс}}$) АСК достигается примерно через 2 часа. При биотрансформации в печени образуются метаболиты, обнаруживаемые во многих тканях и моче. Экскреция салицилатов осуществляется преимущественно путем активной секреции в канальцах почек. Биодоступность (F) АСК составляет порядка 70%, что обусловлено пресистемной элиминацией.

Сравнение фармакокинетических показателей приема 300 мг АСК и СК в составе различных препаратов представлено в табл. 1 и 2 соответственно.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, при практически полной сопоставимости показаний и фармакодинамических характеристик, основные формы АСК, назначенные в одинаковых дозах, имеют фармакокинетические отличия.

Так, $C_{\text{макс}}$ АСК кишечнорастворимых (КР) форм на 42,4% ниже данного показателя у классической АСК и на 58,7% ниже, чем у ее буферной формы. Эти различия очень интересны, т.к. низкодозовые препараты АСК, как упоминалось ранее, необратимо блокирующие тромбоциты на весь период их жизни и быстро выводимые из организма, можно считать препаратами короткого действия. Из этого следует, что чем выше у них $C_{\text{макс}}$, тем более выражены как терапевтические, так и токсические эффекты (данная закономерность особенно актуальна для препаратов с коротким периодом полужизни).

На первый взгляд, препараты АСК с низкой $C_{\text{макс}}$ должны обладать более высоким профилем безопасности, однако следует помнить, что выраженность побочных эффектов АСК, в первую очередь, зависит не от $C_{\text{макс}}$, а от величины ее связывания с альбуминами, а вернее, — от количества свободных (несвязанных) АСК и ее метаболитов. Поэтому в обычных условиях, вне дефицита общего белка и его фракций, когда связывание АСК с альбуминами достигает 98%, выбор антиагрегантного препарата не должен быть основан на разнице в $C_{\text{макс}}$.

Кроме того, объем распределения (V_d) АСК в дозах 75 мг и 150 мг в составе буферных форм (0,2 л/кг) сопоставим с V_d альбуминов, равному (0,14 л/кг), а потому риск реализации токсических эффектов на фоне высокой $C_{\text{макс}}$ крайне мал.

В то же время справедливости ради следует отметить, что при патологических состояниях, обусловленных либо низким уровнем альбуминов (хроническая почечная и печеночная недостаточность различной этиологии, ожоги, опухоли), либо влиянием на способность белков плазмы к связыванию (хирургические вмешательства, применение ингаляционных анестетиков), концентрация свободной фракции АСК возрастает, а выраженность ее фармакологических эффектов (в т.ч. нежелательных) увеличивается.

Таким образом, в перечисленных ситуациях, с позиции безопасности, несколько поступаясь антиагрегантным эффектом, более правильно отдать предпочтение АСК-содержащим антиагрегантам, обладающим меньшей $C_{\text{макс}}$. Однако, выбирая АСК для пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), отталкиваясь от $C_{\text{макс}}$, не стоит забывать, что и здесь есть «подводные камни»: даже преходящее незначительное увеличение свободной фракции АСК и СК приведет к компенсаторному повышению их внутреннего почечного клиренса, что в условиях сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на фоне коморбидности нежелательно. Данные аргументы подчеркивают необходимость контроля и поддержания постоянства концентраций альбуминов, а также подтверждают значимость белковых фракций в гомеостазе с позиций клинической фармакологии.

Разные формы АСК различаются также по времени достижения максимальной концентрации ($T_{\text{макс}}$), принципиальное значение которой заключается в определении врачом времени назначения лекарственного препарата, пик действия которого в идеале должен прийти на прогнозируемое время максимально выраженного патологического процесса. Зачастую $T_{\text{макс}}$ совпадает со временем максимального терапевтического эффекта, однако для ряда препаратов, в т.ч. для антиагрегантов группы АСК, это правило не действует: их $T_{\text{макс}}$ в среднем составляет 2–2,5 часа, а значимые клинические эффекты развиваются через несколько суток.

Важно отметить, что $T_{\text{макс}}$ АСК КР, как правило, несколько больше, поскольку, вследствие покрытия таблеток кислотоустойчивой оболочкой, АСК высвобождается не в желудке, а в щелочной среде двенадцатиперстной кишки. Таким образом, абсорбция АСК КР замедлена на 3–6 часов по сравнению с таблетками без данной оболочки.

Согласно данным, представленным в табл. 1, $T_{\text{макс}}$ буферных форм АСК на 37,9% меньше данного показателя стандартной АСК и на 89,5% меньше, чем $T_{\text{макс}}$ АСК КР. В условиях длительного регулярного приема АСК данные различия не представля-

ют большой значимости, однако, если смоделировать ситуацию, при которой пациенту, по той или иной причине ранее прекратившему прием антиагрегантов, в короткие сроки потребуются полноценная антитромбоцитарная терапия, то препаратом логичного выбора должна стать буферная форма АСК.

Подобная динамика отмечается также в фармакокинетике СК — первичного метаболита АСК, образующегося под воздействием гидролаз путем отщепления ацетильной группы. Превращение АСК в СК не зависит от принятой дозы АСК, а активность эстераз, участвующих в этом процессе, не связана с возрастом и полом пациента и не может быть увеличена повторными дозами АСК.

При схожести тенденций, касающихся наиболее высоких $C_{\text{макс}}$ СК у буферных форм и $T_{\text{макс}}$ СК у кишечнорастворимых форм (табл. 2), фармакокинетика СК отличается от фармакокинетики АСК по такому показателю, как площадь под фармакокинетической кривой (AUC_{0-12}). Фармакокинетика как основного вещества, так и его активного метаболита в составе сравниваемых защищенных форм АСК должна быть максимально биоэквивалентна таковой у стандартной формы препарата. На деле же их кривые «концентрация/время» расходятся, что объясняет разницу в AUC_{0-12} данных лекарственных средств. AUC_{0-12} отражает количество вещества, поступившее в кровь после однократного введения препарата.

Как видно из табл. 1 и 2, в процентном эквиваленте, при равнозначных режимах дозирования, AUC_{0-12} АСК буферной формы на 34,1% больше, чем AUC_{0-12} АСК в кишечнорастворимой форме, и на 6,2% больше, чем AUC_{0-12} АСК в стандартной форме.

В свою очередь, AUC_{0-12} СК кишечнорастворимой формы на 14,6% больше, чем AUC_{0-12} СК из буферной формы, и на 27,3% больше, чем AUC_{0-12} СК из стандартной формы АСК. Таким образом, за одинаковый временной период и при равнозначности доз буферная форма обеспечивает поступление в кровь наибольшего количества АСК, а кишечнорастворимая форма — ее активного первичного метаболита (СК).

Говоря об элиминации препаратов, следует сравнить их периоды полувыведения ($T_{1/2}$) — время, необходимое для снижения концентрации лекарственных средств в плазме крови на 50%. Кроме того, что $T_{1/2}$ позволяет определить кратность назначения препаратов и время их полного выведения из организма, с помощью него можно также рассчитать время установления равновесной концентрации (C_{ss}), т. е. максимально стабильного клинического эффекта. При завершении терапии препарат обычно полностью покидает организм через 4–5 своих $T_{1/2}$, а в случае продолжения терапии примерно через это же время наступает его C_{ss} . Период полувыведения АСК в среднем составляет 15–20 минут, а его активного метаболита СК — значимо дольше, 3–4 часа. Это означает, что, в целом, полная элиминация и установление C_{ss} наступают для АСК через 60–100 минут, а для СК — через 12–20 часов.

$T_{1/2}$ АСК буферной формы на 87,5% меньше, чем $T_{1/2}$ АСК кишечнорастворимой формы, и на 9,4% меньше, чем $T_{1/2}$ АСК стандартной формы. Полная элиминация и установление C_{ss} наступают для АСК буферной формы через 1,16–1,45 часа, для АСК кишечнорастворимой формы — через 9,28–11,6 часа, а для АСК стандартной формы — через 1,28–1,6 часа. Подобная динамика прослеживается и в отношении СК.

Так, $T_{1/2}$ СК буферной формы на 58,4% меньше, чем $T_{1/2}$ АСК кишечнорастворимой формы, и на 18,4% меньше, чем $T_{1/2}$ АСК стандартной формы. Соответственно, полная элиминация и установление C_{ss} наступают для АСК буферной формы через 9,96–12,45 часа, для АСК кишечнорастворимой

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ОКТЯБРЬ XXI РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

12–14 октября 2015 года

Москва, пр-т Вернадского, д. 84

РАНХиГС

Тел.: 8 (926) 213-25-52

E-mail: fin.fin@ru.net

V МОСКОВСКИЙ ФОРУМ «ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ: СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ»

14–16 октября, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9

(Здание Правительства Москвы)

ИнфоМедФармДиалог

Тел.: (495) 797-6292

www.imfd.ru

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

XIV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»

20–22 октября, Москва, Проспект Мира, д.150

(отель «Космос»)

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

НОЯБРЬ IX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ. ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ»

6 ноября, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9

(Здание Правительства Москвы)

ИнфоМедФармДиалог

Тел.: (495) 797-6292

www.imfd.ru

XIV МОСКОВСКАЯ АССАМБЛЕЯ

«ЗДОРОВЬЕ СТОЛИЦЫ»

19–20 ноября, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9

(Здание Правительства Москвы)

ИнфоМедФармДиалог

Тел.: (495) 797-6292

www.imfd.ru

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

реклама

формы — через 23,96–29,95 часа, а для АСК стандартной формы — через 12,2–15,25 часа.

Видимое невооруженным взглядом, большее время нахождения в организме АСК и СК кишечнорастворимой формы можно интерпретировать как преимущество у низкокомплайентных пациентов, склонных пропускать очередной прием антиагреганта, который, согласно исследованиям хроничности АСК, целесообразнее всего выполнять в вечерние часы. Однако, с другой стороны, более короткий срок пребывания в организме АСК и СК буферной формы делает очевидным меньшую реализацию их возможных системных нежелательных явлений.

Подводя промежуточные итоги, можно заключить, что кишечнорастворимые формы длительно и размеренно работают на низких концентрациях АСК и СК, а буферные формы — относительно коротко и быстро на высоких. Тем не менее, после проведенного сопоставления, кривую «концентрация/время» обычной АСК (как по АСК, так и по СК) в большей степени повторяет кривая именно буферной формы (Кардиомагил), а в меньшей — кишечнорастворимой.

После проведенного сравнения может показаться, что буферные формы несколько уступают кишечнорастворимым по профилю безопасности, однако это не так. Как было упомянуто ранее, побочные эффекты АСК и СК не связаны с процессом их абсорбции и обусловлены, прежде всего, низкодозовым селективным ингибированием ЦОГ-1, а затем и ряда простагландинов, несущих регуляторную функцию. Поэтому долгое нахождение АСК и СК, которые способны очень быстро, еще при первом прохождении через печень — на уровне воротной вены, инактивировать тромбоциты на весь их жизненный цикл, в ослабленном многими факторами риска организме коморбидного больного зачастую нежелательно. Кроме того, разработка буферных форм, содержащих в себе гидроокись магния ($Mg(OH)_2$), позволила закрыть вопрос устранения местного раздражающего, а в последующем — язвеногенного, эффекта АСК на слизистую оболочку ЖКТ.

Невсасывающийся гидроксид магния является мягким основанием, которое в виде водного раствора («магнезиальное молоко») широко используется в гастроэнтерологии для снижения кислотности желудочного сока. При этом, несмотря на свою мягкость, $Mg(OH)_2$ нейтрализует кислоты в 1,37 раза больше, чем гидроксид натрия ($NaOH$), и в 2,85 раза больше, чем гидрокарбонат натрия ($NaHCO_3$). Гидроксид магния является наиболее быстродействующим антацидным агентом, действуя быстрее гидроксида алюминия ($Al(OH)_3$) и не влияя на всасываемость АСК в желудке [32].

Трудно утверждать о способности 15,2 мг и даже 30,39 мг $Mg(OH)_2$, дополняющих 75 мг и 150 мг АСК соответственно, значимо адсорбировать соляную кислоту, полноценно снижать протеолитическую активность желудочного сока, весомо повышать pH среды, комплексно инактивировать пепсин, адекватно обволакивать слизистую ЖКТ. Все перечисленное — клинично-фармакологическая ниша больших доз $Mg(OH)_2$ в лечении кислотозависимых заболеваний ЖКТ. Миссия этого небольшого количества гидроксида магния в составе буферной формы предельно проста и заключается в устранении потенциально возможного местного негативного эффекта соответствующей дозы АСК.

Однако, помимо нейтрализующего эффекта, гидроксид магния даже в небольших концентрациях оказывает антиспастическое действие: улучшает запирательную функцию кардиального отверстия пищевода, стимулирует перистальтику желудка, воздействует на кишечные пептиды, повышая

экскрецию желчи, а также усиливает перистальтику кишечника, способствуя устранению запоров функционального генеза [33]. Также $Mg(OH)_2$ обладает гастропротективным эффектом, который, прежде всего, обусловлен повышением образования простагландинов в стенке желудка, усилением секреции бикарбонатов, увеличением гликопротеинов желудочной слизи, местной вазодилатацией, локальным усилением микроциркуляции и улучшением регенерации эпителия [34].

Таким образом, возвращаясь к особенностям фармакокинетики буферных форм АСК, находим им объяснение в компонентах лекарственного препарата, способствующих более быстрому выведению салицилатов из организма. При этом, памятуя слова учителей, вспоминаем постулаты В. Х. Василенко: «... для уменьшения язвеногенного действия и желудочных кровотечений следует принимать ацетилсалициловую кислоту только после еды, таблетки рекомендуется тщательно измельчать и запивать большим количеством жидкости (лучше молоком или минеральными щелочными водами)» и М. Д. Машковского: «... за рубежом таблетки ацетилсалициловой кислоты выпускаются часто из мелкокристаллического порошка с ошелачивающими (буферными) добавками...», а затем проводим параллели. ■

Литература

1. Verro P., Gorelick P.B., Nguyen D. Aspirin Plus Dipyridamole Versus Aspirin for Prevention of Vascular Events After Stroke or TIA. A MetaAnalysis // *Stroke*. 2008; 39: 1358.
2. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J., Koudstaal P.J., Algra A. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial // *Lancet*. 2006; 367 (9523): 1665–1673.
3. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. М.: Бином-пресс, 2007.
4. Грацианский Н. А. Место эптифибатида в лечении больных коронарной болезнью сердца // *Клиническая фармакология и терапия*, 2006. № 3. С. 24–31.
5. The EPILOG investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization // *N Engl J Med*. 1997; 336: 1689–1696.
6. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes // *N Engl J Med*. 1998; 339: 436–443.
7. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction // *N Engl J Med*. 1998; 338: 1488–1497.
8. Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F. et al. On Behalf of the CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes // *Circulation*. 2003; 107: 966–972.
9. Eisenstein E. L., Anstrom K. J., Kong D. F., Shaw L. K., Tuttle R. H., Mark D. B., Kramer J. M., Harrington R. A., Matchar D. B., Kandzari D. E., Peterson E. D., Schulman K. A., Califf R. M. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation // *JAMA*. 2006, Dec 5: E1–E10.
10. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) investigators. Effects of dopydogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // *N. Engl. J. Med*. 2001; 345: 494–498.
11. Wiviott S. D., Braunwald E., McCabe C. H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S., Neumann F. J., Ardissino D., De Servi S., Murphy S. A., Riesmeyer J., Weerakkody G., Gibson C. M., Antman E. M. TRITON-TIMI 38 Investigators // *N Engl J Med*. 2007; 357: 2001–2015.
12. Wallentin L., Becker R. C., Budaj A. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N Engl J Med*. 2009; 361.
13. Serebruany V. L., Atar D. The PLATO trial: do you believe in magic? // *European Heart Journal*. 2010, 31, 764–767.

14. Сумароков А. Б., Бурячковская Л. И., Учитель И. А. Кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами // CardioСоматика. 2011; 3: 29–35.
15. Ramaraj R., Movahed M. R., Hashemzadeh M. Novel antiplatelet agent ticagrelor in the management of acute coronary syndrome // J Int Cardiology. 2011; 24 (3): 199–207.
16. Goto Sh., Yamaguchi T., Ikeda Y. Safety and exploratory efficacy of the novel thrombin receptor (PAR-1) antagonist SCH530348 for NSTEMI ACS // J Atheroscler Thromb. 2010; 17: 156–164.
17. Boussier M. G., Amarenco P., Chamorro A. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial // Lancet. Vol. 377, Iss. 9782, p. 2013–2022.
18. Hennerici M. G., Bots M. L., Ford I. Rationale, design and population baseline characteristics of the PERFORM vascular project: an ancillary study of the prevention of CV events of ischemic origin with terutroban // Cardiovasc. Drugs Ther. 2010; 24: 175–180.
19. Fiessinger J., Bounameaux H., Cairols M. On behalf of the TAIPAD Investigators. Thromboxane antagonism with terutroban in peripheral arterial disease: the TAIPAD study. // J. Thromb. Haemost. 2010, 8, 2369–2376.
20. De Abajo F. J., Garcia Rodriguez L. A. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations // BMC Clin Pharmacol. 2001; 1: 1.
21. Kelly J. P., Kaufman D. W., Jurgelson J. M. et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product // Lancet. 1996; 348: 1413–1416.
22. Garcia Rodriguez L. A., Hernandez-Diaz S., de Abajo F. J. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies // Br J Clin Pharmacol. 2001; 52: 563–571.
23. Smale S., Tibble J., Sigthorsson G., Bjarnason I. Epidemiology and differential diagnosis of NSAID-induced injury to the mucosa of the small intestine // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2001. 15. P. 723–738.
24. Schneider A. R., Benz C., Riemann J. F. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large bowel // Endoscopy. 1999. 31. P. 761–767.
25. Muller P., Simon B. The action of the proton pump inhibitor pantoprazol against acetylsalicylic acid-induced gastroduodenopathy in comparison to ranitidine. An endoscopic controlled double blind comparison // Arzneimittelforschung. 1998. 48. P. 482–485.
26. Yeomans N., Lanas A., Labenz J. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin // Am J Gastroenterol. 2008; 103: 2465–2473.
27. Silverstein F. E., Graham D. Y., Senior J. R. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Ann. Intern. Med. 1995. 123. P. 241–249.
28. Agrawal N. M., Van K. E., Erhardt L. J., Geis G. S. Misoprostol coadministered with diclofenac for prevention of gastroduodenal ulcers. A one-year study // Dig. Dis. Sci. 1995. 40. P. 1125–1131.
29. Raskin J. B., White R. H., Jackson J. E. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens // Ann. Intern. Med. 1995. 123. P. 344–350.
30. Taha A. S., Hudson N., Hawkey C. J. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs // N. Engl. J. Med. 1996. 334. P. 1435–1439.
31. Swift G. L., Heneghan M., Williams G. T. et al. Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage in patients on long-term non-steroidal anti-inflammatory drugs // Digestion. 1989. 44. P. 86–94.
32. Кузес В. Г., Остроумова О. Д. Кардиомагнил. Новый взгляд на ацетилсалициловую кислоту: пособие для врачей. М., 2004.
33. Остроумова О. Д. Возможности применения кардиомагнила у пациентов с сахарным диабетом // Русский медицинский журнал. 2004; 12 (5): 350.
34. Сыркин А. Л., Добровольский А. В. Кардиомагнил — новая эффективная форма ацетилсалициловой кислоты // Русский медицинский журнал. 2005. № 2. С. 92–93.



14 Европейский конгресс терапевтов

Москва
Крокус Экспо
2015
14–16 Октября

14th European Congress of Internal Medicine
«Внутренняя медицина без границ»

Организаторы

Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Европейская федерация внутренней медицины (EFIM)

В программе Конгресса

Примут участие ведущие ученые в области внутренних болезней из более 30 европейских стран

Подробнее на сайте:
www.efim2015.org

16+ Реклама

140 лет со дня рождения М.П. Кончаловского

Национальный конгресс терапевтов

2015

14–16 октября 2015 года

Москва Крокус Экспо

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

www.congress2015.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.ru
www.rnmot.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.ru
www.rnmot.ru

16+ Реклама

Таблица

Сравнительная характеристика антиангинальных препаратов*

Препарат	Механизм действия	Гемодинамические эффекты	Основной критерий оценки	Противопоказания
β-блокаторы	Блокируют β-адренергические рецепторы	Снижают ЧСС, АД, сократительную способность миокарда	Первая линия антиангинальных препаратов	Реактивные заболевания дыхательных путей, брадикардия, слабость синусового узла, АВ-блокада II и III степени, гипотензия, острая сердечная недостаточность
Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридины, к примеру, амлодипин; недигидропиридины, к примеру, дилтиазем)	Ингибируют кальциевые каналы L-типа	Дигидропиридины: снижают АД. Недигидропиридины: снижают ЧСС и АД	Первая линия антиангинальных препаратов	Дигидропиридины: гипотензия. Недигидропиридины: брадикардия, левожелудочковая недостаточность
Нитраты длительного действия	Действуют в качестве донатора NO, который дилатирует коронарные артерии и общее периферическое сопротивление венозных сосудов	Снижает АД	В случае, когда β-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов противопоказаны, непереносимы или не в состоянии контролировать симптомы	Совместное использование с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил) противопоказано из-за риска развития резкой гипотензии
Никорандил	Двойной механизм действия. Во-первых, действует как донор NO, который дилатирует коронарные артерии и общее периферическое сопротивление венозных сосудов. Во-вторых, открывает АТФ-чувствительные калиевые каналы в гладкомышечных клетках сосудов, приводя к системной и коронарной вазодилатации	Снижает АД	В случае, когда β-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов противопоказаны, непереносимы или не в состоянии контролировать симптомы	Как и нитраты, одновременное использование с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил) противопоказано. Выраженная артериальная гипотензия, кардиогенный шок, левожелудочковая недостаточность
Ивабрадин	Блокирует If-каналы пейсмекерных клеток в СА-узле, что замедляет ЧСС, не затрагивая миокардальную сократительную способность или периферическое сопротивление сосудов	Не действует на АД, но снижает ЧСС в покое и при нагрузке	В случае, когда β-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов противопоказаны, непереносимы или не в состоянии контролировать симптомы	Брадикардия (ЧСС < 60), СССУ, блокада сердца, фибрилляция предсердий, ОИМ, гипотензия (< 90/50 mm Hg). Сильные ингибиторы системы CYP3A4, значительные взаимодействия могут произойти с такими препаратами, как ингибиторы ВИЧ протеазы, макролиды и фенитоин, которые ингибируют или индуцируют эти ферменты. Тяжелые нарушения со стороны печени и почек
Ранолазин	Ингибирует поздний ток натрия в клетки миокарда. Это предотвращает перегрузки кальцием и улучшает метаболическую активность миокарда	Незначительно влияет на ЧСС и АД	В случае, когда β-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов противопоказаны, непереносимы или не в состоянии контролировать симптомы	Наличие пролонгированного QT (> 500 мс) или прием любых препаратов, удлиняющих QT, включая антиаритмические препараты Ia класса (к примеру, хинидин), класса III (к примеру, соталол), 25 сильных ингибиторов CYP3A4 ферментов. Тяжелые нарушения со стороны печени и почек
Триметазидин	Производное пиперазина, которое как полагают, действует за счет снижения окисления жирных кислот в миокарде со сдвигом к более эффективному аэробному гликолизу	Незначительно влияет на ЧСС и АД	В случае, когда β-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов противопоказаны, непереносимы или не в состоянии контролировать симптомы	Болезнь Паркинсона, паркинсоноподобные симптомы, другие двигательные нарушения, синдром беспокойных ног. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Для пожилых пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) начальная доза должна быть снижена и должно вестись отслеживание побочных эффектов

* Т. Е. Морозова, О. С. Дурнецова, О. А. Вартамова, С. С. Андреев. Рациональный выбор дифференцированной антиангинальной (антиишемической) терапии при стабильной ишемической болезни сердца // *Лечащий Врач*. 2015. № 7.

Таблица

Выбор антиангинальных (антиишемических) препаратов при стабильных формах ИБС и сопутствующих заболеваниях*

Сопутствующие факторы, состояния или заболевания	β_1 -адреноблокаторы	Антагонисты кальция		Изабрадин	Нитраты	Молсидомин	Ранолазин	Никорандил	Триметазидин
		недигидропиридиновые	пролонгированные дигидропиридиновые						
Стенокардия напряжения	+++	+++	++	++	++	++	++	++	++
Безболевая ишемия миокарда	+++	++	++	++	++	++	++	++	++
Вазоспастическая стенокардия	—	+++	+++	+	++	+	+	+	++
Микрососудистая стенокардия (коронарный синдром X)	+++	++	++	++	++	++	++	++	++
Инфаркт миокарда в анамнезе	+++	+	+	++	++	++	++	++	++
Артериальная гипертония	+++	+++	+++	0	0	0	0	0	0
Артериальная гипотония	—	—	—	+++	—	0	0/—	—	+++
ЧСС ≥ 70 в 1 мин; синусовая тахикардия, в особенности при физической нагрузке	+++	++	+	+++	+	++	+	++	++
AV-блокада II и III ст. (кроме больных с ИЭКС)	—	—	++	—	0	0	0	0	0
Синусовая брадикардия или дисфункция синусового узла (кроме больных с ИЭКС)	—	—	+++	—	+	+	+	0	++
Обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии	+++	++	—	0	—	0	—	—	0
Хроническая сердечная недостаточность	+++	—	0/—	++	+	—	+	—	+
Цереброваскулярная болезнь	++	0	+++	0	—/?	—	0	+	0/+
Атерогенная дислипидемия	++	+	++	0	0	0	0	0	0
Стенозирующее поражение периферических артерий	++	+	+++	0	0	0	0	0	0
Хроническая обструктивная болезнь легких	+++	+++	++	++	0	0	0	0	0
Бронхиальная астма	—	+++	+++	++	0	0	0	0	0
Сахарный диабет	—/+	0	0	0	0	0	0	0	0
Глаукома	+++	0	0	0	—	0	—	—	0
Двигательные расстройства: болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, мышечная ригидность, синдром беспокойных ног	++	—/+ (при синдроме беспокойных ног)	—/+ (при синдроме беспокойных ног)	0	0	0	0	0	—
Желудочно-пищеводный рефлюкс	+	—	—	0	—	0	—	—	0
Запоры	+	—	0	—	0	—	—	0	0
Диарея	—	0	0	—	0	0	0	0	0

Примечание. (+++) — препарат, доказанно улучшающий течение сопутствующей патологии, является препаратом выбора; (++) — препарат, положительно влияющий на течение сопутствующей патологии; (+) — оказывает благоприятное действие, назначение его может быть рассмотрено; (—) — оказывает неблагоприятное действие, назначение не рекомендуется; (0) — отсутствие существенного эффекта; (?) — недостаточно данных или они противоречивы; (*) — только высокоселективные, например небиволол; ИЭКС — имплантированный электрокардиостимулятор (искусственный водитель ритма).

* Т. Е. Морозова, О. С. Дурнецова, О. А. Вартанова, С. С. Андреев. Рациональный выбор дифференцированной антиангинальной (антиишемической) терапии при стабильной ишемической болезни сердца // Лечащий Врач. 2015. № 7.

Нарушение ритма и проводимости при дисплазии соединительной ткани сердца у работников железнодорожного транспорта

И. В. Андрющенко, кандидат медицинских наук
Е. В. Малинина¹

ГБОУ ВПО ТГМУ МЗ РФ, Владивосток

Резюме. Установлено, что пролапс митрального клапана и аномальные хорды левого желудочка более чем в 90% случаев сопровождались различными нарушениями ритма и проводимости сердца. Некоторые формы аритмий требуют медикаментозной коррекции, в связи с чем важна ранняя диагностика аритмий при дисплазии соединительной ткани сердца.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани сердца, аритмогенные свойства, пролапс митрального клапана, аномальные хорды левого желудочка.

Abstract. It was defined that the mitral valve prolapse and anomalous chords of the left ventricle were accompanied by different disorders of rhythm and conductivity of heart more than in 90% of cases. Some forms of arrhythmia require medical correction, therefore, early diagnostics of arrhythmias in cardiac connective tissue dysplasia is critical.

Keywords: cardiac connective tissue dysplasia, arrhythmogenic properties, mitral valve prolapse, anomalous chords of the left ventricle.

Синдром дисплазии соединительной ткани сердца (ДСТС) объединяет многочисленную группу аномалий соединительнотканного каркаса сердца и заслуживает особого внимания ввиду его большой распространенности и значимости клинико-функциональных проявлений. Широкое распространение, прогрессирующее течение и полиорганность поражения при дисплазии соединительной ткани делают ее существенной медико-социальной проблемой. Синдром ДСТС привлекает пристальное внимание исследователей также в связи с риском развития серьезных осложнений, таких как инфекционный эндокардит, тромбоэмболии, аритмии, которые могут являться причинами внезапной смерти больных [1]. Наряду с этим частота встречаемости (от 50% до 90%) и широта спектра аритмий сердца при наследственной ДСТС остаются до сих пор сложной проблемой аритмологии. Последнее десятилетие XX столетия ознаменовалось рождением нового направления — генетической кардиологии, интегрирующей концепции и технологии молекулярной генетики для познания этиологии, патогенеза и механизмов клинического полиморфизма нарушений сердечного ритма и проводимости. С позиций клинической патофизиологии среди значительного количества гипотез патогенеза нарушений сердечного ритма и проводимости при ДСТС наиболее рациональными являются следующие.

1. Гипотеза вегетативной, нейропсихогенной и эндокринной дисрегуляции, которая формирует дисфункцию синоатриального узла, активирует суправентрикулярные и желудочковые центры латентного автоматизма, меняет рефрактерность проведения импульса по атриовентрикулярному соединению и системе Гиса—Пуркинье. Установлено, что клетки, которые расположены в створках митрального кла-

пана, при ДСТС в условиях гиперкатехолемии и симпатикотонии формируют спонтанную автоматическую импульсацию, проводящуюся на ближайшие отделы миокарда предсердий. Клетки атриовентрикулярного соединения и митрального клапана имеют эмбриологическое родство, поэтому даже при постоянной эктопической активности могут быть причиной реализации различных видов суправентрикулярных аритмий сердца.

2. Эндогенный патофизиологический механизм «механической стимуляции» триггерной активности при ДСТС. Система наведения может сработать в любой точке миокарда и проводящей системы при натяжении хорд, папиллярных мышц, провисающих створок митрального или трехстворчатого клапанов. Возможно возникновение ситуации, когда в результате рефлекторного спазма коронарной артерии, преимущественно при провисании задней створки митрального клапана, формируется локальная ишемия миокарда, следствием которой является активация центра латентного автоматизма. Многочисленными исследованиями установлено, что аномальные («ложные») хорды левого желудочка, простирающиеся от задненижней стенки до межжелудочковой перегородки, являются аритмогенным морфологическим субстратом для пароксизмальной желудочковой тахикардии и желудочковой экстрасистолы [2, 3].

3. Генетически детерминированное соединительнотканное ремоделирование клапанного аппарата сердца (пролапс митрального, трехстворчатого клапана, легочных вен) или отдельных камер (предсердий, желудочков) довольно часто является основой аритмогенного морфологического субстрата эндогенных электрогенетических механизмов *macro re-entry* или *micro re-entry*, а также триггерной пейсмекерной активности. Термин «ремоделирование сердца» введен в клиническую практику более 20 лет назад и используется в современной медицине для обозначе-

¹ Контактная информация: vahnenco_elena@mail.ru

ния процесса, возникающего под действием наследственных и приобретенных патологических факторов, приводящего к нарушению биологического развития тканей и к структурно-геометрическим изменениям предсердий и желудочков. Структурно-функциональное ремоделирование при наследственной ДСТС является довольно сложной и не до конца изученной проблемой современной кардиологии и аритмологии. К сегодняшнему дню в отечественной медицине имеются лишь единичные исследования, посвященные электромеханическому ремоделированию левого желудочка при наследственной ДСТС [4]. Возникновение и бурное развитие представлений о ДСТС стало возможным благодаря широкому внедрению в медицинскую практику ЭхоКГ-исследования. Чувствительность и специфичность метода составляет 87–96% и 87–100% соответственно. Среди висцеральных маркеров недифференцированной дисплазии соединительной ткани к настоящему времени наиболее изученными являются пролапс митрального клапана (ПМК) и аномально расположенные хорды желудочков (АХЖ) [3, 5]. Под пролапсом понимают прогибание одной или обеих створок митрального и/или других клапанов сердца в направлении проксимально расположенной камеры сердца (рис.). Применительно к ПМК речь идет о прогибании створок в полость левого предсердия. Первичный ПМК — самостоятельный синдром, сформировавшийся в результате врожденного нарушения фибриллогенеза. Идентифицирован ген аутосомно-доминантного миксоматозного ПМК (157700), локализованный на коротком плече 16-й хромосомы [6]. Гистологически у большинства лиц с ПМК выявляется миксоматозное повреждение клапанных структур сердца и проводящей системы сердца. При этом определяются диффузное поражение фиброзного слоя, деструкция и фрагментация коллагеновых волокон, усиленное накопление гликозаминогликанов во внеклеточной матрице, избыточное накопление коллагена III типа. В итоге значительно снижается плотность миксоматозно измененной ткани. Лишенные нормальной плотности, с нарушенной архитектурой коллагеновых фибрилл, «избыточные» миксоматозные створки пролабируют в полость левого предсердия даже при нормальном уровне внутрижелудочкового давления [1, 6]. Миксоматозная дегенерация створок и хорд прогрессирует с возрастом, являясь одной из основных причин перфорации створок и/или разрыва хорд митрального клапана у лиц старшего возраста [7].

ПМК часто сопровождается митральной регургитацией (МР), выявляемой с помощью доплер-ЭхоКГ. Чем выше степень провисания створок, тем вероятнее развитие МР, которая определяет тяжесть течения ПМК. Кроме того, риск развития других осложнений ПМК, таких как внезапная смерть, инфекционный эндокардит, желудочковые аритмии, возрастает с увеличением степени МР.

У больных ПМК часто наблюдаются различные нарушения ритма и проводимости. По данным разных авторов, желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) встречается в 18–90% случаев, наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС) — в 16–80%, синоаурикулярные блокады — в 3,2–5%, атрио-вентрикулярные блокады — в 0,9–9% случаев [2, 4, 8, 9]. Установлено, что пациенты с идиопатическим ПМК и ЭхоКГ-критериями и/или аномальной тракцией папиллярных мышц 8 мм и более имеют повышенный риск возникновения желудочковой аритмии. У больных с ПМК на фоне выраженной аномальной тракции папиллярных мышц желудочковые экстрасистолы высоких градаций

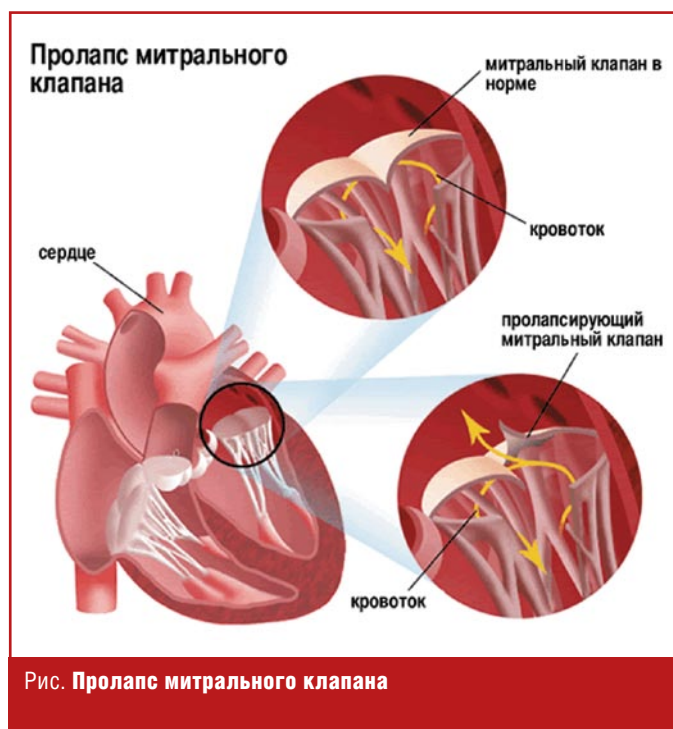


Рис. Пролапс митрального клапана

по Лауну регистрируется в 50% случаев. Вероятно, выраженная аномальная тракция папиллярных мышц вызывает электрофизиологическую нестабильность локального участка миокарда левого желудочка, предрасполагающую к желудочковым аритмиям. Возникновение наджелудочковых экстрасистол связывают с увеличением и изменением электрической активности клеток левого предсердия, подвергающегося раздражению в период систолы пролабирующей створкой митрального клапана и/или струей митральной регургитации.

Неоднозначная клиническая симптоматика недифференцированных ДСТС, отсутствие четких диагностических критериев, противоречивые представления о механизмах формирования выявляемых синдромов свидетельствуют о необходимости изучения таких наиболее частых проявлений дисплазии соединительной ткани, как ПМК и АХЖ.

Целью настоящей работы было изучение аритмогенных свойств ДСТС у работников железнодорожного транспорта. Частота нарушений ритма и проводимости сердца оценивалась по результатам холтеровского мониторинга ЭКГ. Поводом для госпитализации обследованных служило выявление аритмий на ЭКГ во время профосмотра.

Материалы и методы исследования

При анализе историй болезни кардиологического отделения за 3 года выявлено 46 пациентов, имеющих ДСТС. 43,5% обследованных имели ПМК, 56,5% — аномальные хорды левого желудочка (АХЛЖ). Наиболее часто ДСТС выявлялись в возрастных группах 26–29 лет (32%), 35–39 лет (26,1%) и 30–34 лет (13%). Достоверно чаще ДСТС регистрировались у мужчин (91,3% случаев), нежели у женщин, что, по-видимому, обусловлено превалированием мужского контингента обследуемых. Пролапс митрального клапана выявили у 80% мужчин и 20% женщин, наиболее часто — в 60% случаев он регистрировался в возрастной группе 30–39 лет. Аритмии и нарушения проводимости при ПМК обнаруживают достаточно часто, по данным различных авторов, от 50% до 70% случаев [8–11]. Диапазон выявляемых

аритмий отличается разнообразием (желудочковая и предсердная экстрасистолия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, постоянная и пароксизмальная формы фибрилляции предсердий, желудочковые тахикардии, атриоventрикулярные блокады, синдром слабости синусового узла и Вольфа–Паркинсона–Уайта [2, 8].

Аномальные хорды левого желудочка в подавляющем большинстве случаев также регистрировали у мужчин (92,6% случаев) в возрастной группе 20–29 лет у 55,6% обследованных, в возрастной группе 30–39 лет — в 25,9% случаев. Установлено, что АХЛЖ способны увеличивать риск развития электрической нестабильности миокарда [9].

Обсуждение

Согласно данным литературы психовегетативные расстройства являются наиболее частыми внесердечными симптомами ПМК. К ним относятся: астенические расстройства, повышенная психомоторная возбудимость, необоснованная тревога и страх [10, 12–14]. На основании проведенного анализа встречаемости клинических симптомов у пациентов с ДСТС установлено, что в клинической картине доминировали жалобы на общую слабость и утомляемость (17,4%), учащенное сердцебиение (15,2%), колющие или давящие боли в области сердца (8,7%), головокружение (6,5%) и вегетативные пароксизмы (6,5%). Бессимптомный вариант ДСТС наблюдался у 63% обследованных. Гораздо реже и с одинаковой частотой (в 2,2% случаев) у больных имели место обмороки, одышка, перебои в работе сердца, головные боли. Из сопутствующих поражений внутренних органов на фоне ДСТС наблюдались: нефроптоз (4,3%), спонтанные геморрагии (10,9%), нейроциркуляторная дистония (4,3%).

При физикальном обследовании у 90% больных с ПМК регистрировался систолический шум на верхушке сердца. При ЭхоКГ систолическое смещение передней створки митрального клапана наблюдалось у 75% больных: без регургитации у 55% больных, с регургитацией у 20% больных. Систолическое смещение обоих створок имело место у 20% пациентов с ПМК: без регургитации у 80%, с регургитацией у 20%. У всех обследованных обнаружена I степень выбухания митрального клапана.

Частота нарушений ритма и проводимости оценивалась по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ. Наиболее часто регистрировались одиночные желудочковые (28,3%) и предсердные (26,1%) экстрасистолы, синдром ранней реполяризации желудочков — 23,5% и укорочение интервала PQ (19,6%). Гораздо реже встречались: синусовая тахикардия (10,9%), синусовая аритмия (6,5%), синдром слабости синусового узла (4,3% — у мужчин в возрастной группе 30–39 лет), сложные нарушения ритма и проводимости (более двух — 15,2%).

Выводы

Таким образом, нарушения ритма при ДСТС касаются всех классификационных механизмов аритмий и встречаются более чем в 90% случаев. Среди широкого спектра различных нарушений ритма и проводимости сердца особенно часты желудочковые и суправентрикулярные экстрасистолы, вегетативная дисфункция синусового узла и синдром укорочения интервала PQ, свидетельствующий о наличии добавочных проводящих путей. Высокая частота сочетания добавочных проводящих путей и ПМК, по-видимому, не являются случайным совпадением часто встречающихся аномалий, а должны рассматриваться как взаимосвязанные

явления, свойственные ДСТС. Некоторые формы аритмий способны значительно ухудшать качество жизни пациентов и, следовательно, требуют медикаментозной коррекции. В связи с вышесказанным ранняя диагностика нарушений ритма и проводимости при ДСТС приобретает особое значение. Всем пациентам с ПМК и ЛХЛЖ следует проводить ЭКГ-исследование, а при наличии жалоб на сердцебиение и перебои — 24-часовое мониторирование ЭКГ. Доказанная аритмогенность ДСТС имеет большое практическое значение для обследуемого контингента клиники, работающей в системе железнодорожной медицины. Между тем вопросы принятия решений о профессиональной пригодности лиц с ПМК и ложными хордами левого желудочка при медицинском отборе для освоения профессий повышенного риска, обеспечивающих безопасность движения поездов, остаются недостаточно разработанными. Совершенно понятно, что более жесткий отбор при приеме на работу, связанную с обеспечением безопасности движения железнодорожного транспорта, мог бы в последующем предотвратить много личных трагедий, связанных с необходимостью отстранения от профессиональной деятельности из-за появления и прогрессирования симптомов нарушений ритма и проводимости у лиц с ДСТС. ■

Литература

1. Трисветова Е. Л., Бова А. А. Малые аномалии сердца // Клин. мед. 2002. 1: 9–15.
2. Мартынов А. И., Степура О. Б., Остроумова О. Д. и др. Результаты суточного мониторирования артериального давления у лиц с пролабированием митрального клапана и аномально расположенными хордами // Тер. арх. 2000; 4: 34–40.
3. Сумароков А. В., Домницкая Т. М., Овчаренко К. И. и др. Аномально расположенные хорды в полости левого желудочка в комплексе проявлений малых аномалий соединительной ткани // Тер. Архив. 1998; 10: 143–145.
4. Яковлев В. М., Карпов Р. С., Белан Ю. Б. Нарушение ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. Омск: Изд-во «Агентство Курьер», 2001. 160 с.
5. Татаркин А. А. Синдром соединительнотканной дисплазии. Владивосток, 2007.
6. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб: ЭЛБИ, 2009. 713 с.
7. Мутафьян О. А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков. СПб: Издательский дом СПб МАПО, 2005. 480 с.
8. Гизатулина Т. П., Кузнецов В. А., Кузнецова Н. И. и др. Суточное распределение желудочковых экстрасистол в связи с наличием добавочной хорды в левом желудочке и пролапса митрального клапана // Кардиология. 1995; 35 (2): 55–59.
9. Земцовский Э. В. Соединительнотканная дисплазия сердца. СПб, 2000.
10. Мартынов А. И., Смулевич А. В., Степура О. В. и др. Пролабирование митрального клапана как психосоматическая проблема. Обзор // Тер. арх. 2000; 10: 27–30.
11. Миллер О. Н., Бондарева З. К. Прединдикторы возникновения желудочковых тахикардий у больных с пролапсом митрального клапана // Рос. кардиол. журн. 1997; 3: 8–13.
12. Смольнова Т. Ю., Буянова С. Н., Савельев С. В. и др. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин // Клин. мед. 2003; 8: 42–48.
13. Фомин В. В. Варианты клинического течения пролапса митрального клапана // Клин. мед. 2000; 2: 57–61.
14. Домницкая Т. М., Алехин М. Н., Сидоренко Б. А. и др. Использование М-режима тканевого доплеровского исследования для оценки локальной диастолической функции левого желудочка у детей с аномально расположенными хордами сердца // Кардиология. 2000; 5: 39–41.

Возможности достижения максимального эффекта при контролируемом лечении ревматоидного артрита в реальной практике

Н. В. Чичасова, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Приведены современные стратегические подходы к лечению ревматоидного артрита (РА), новые диагностические критерии и рекомендации по лечению пациентов. Показано, что приверженность больного лечению и регулярность приема препаратов уменьшает число обострений РА и сокращает время достижения ремиссии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, диагностика, лечение, стратегия, метотрексат.

Abstract. Modern strategic approaches to rheumatoid arthritis (RA) treatment were given, as well as the new diagnostic criteria and recommendations on patients' treatment. Patient's commitment to the treatment and stability of preparation taking was shown to reduce the number of RA exacerbations, and the time of remission achievement.

Keywords: rheumatoid arthritis, diagnostics, treatment, strategy, methotrexate.

Ревматоидный артрит (РА) — болезнь с неизвестной этиологией, чрезвычайно сложным многокомпонентным патогенезом, в связи с чем терапия в течение многих лет осуществлялась, по сути, эмпирически. За последние 50 лет в лечении РА произошли кардинальные изменения. Были внедрены и с успехом применяются новые синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) — метотрексат (МТ), лефлуномид (Леф), которые отличаются от ранее используемых солей золота, Д-пеницилламина, алкилирующих цитостатиков явно лучшей переносимостью и, соответственно, возможностью длительного применения. В XXI веке в практику вошло использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), способных надежно подавить воспаление и прогрессирование деструкции суставов.

Изменились стратегические подходы к лечению РА. Четко сформулированы принципы контролируемого лечения РА («Treatment to target», «T2T», «Лечение до достижения цели»), сформулированные комитетом европейских экспертов и опубликованные в 2010 г. [1]:

A. Лечение РА должно базироваться на постоянном контакте больного и врача.

B. Первичная задача лечения больного с РА — максимально длительное сохранение качества жизни путем контроля симптомов, предупреждения деструкции, нормализации функции и социальной адаптации.

C. Подавление воспаления — наиболее важный путь к достижению этой цели.

D. Лечение до достижения цели («Treatment to target») путем измерения активности болезни и коррекции терапии для оптимизации исходов РА.

Весьма примечательно, что первый принцип этой программы говорит о необходимости контакта между врачом и пациентом. Об образовании больных и привлечении их к процессу лечения, как возможности сократить время для достижения цели лечения — ремиссии или низкой активности РА, речь пойдет ниже. Рекомендации по лечению РА говорят о необходимости жесткого контроля («tight»-контроль) за течением РА:

1) необходимость ежемесячных осмотров больных при наличии умеренной/высокой активности болезни для своевременной коррекции терапии, при достижении цели лечения осмотры могут быть реже — раз в 3–6 месяцев;

2) констатация улучшения (по мнению больного или врача) не является

достаточным результатом лечения, цель терапии — достижение низкой активности, предпочтительнее — ремиссии;

3) следует максимально объективизировать оценку активности; впечатления врача или больного не являются ориентирами при оценке эффекта терапии, следует опираться на объективную оценку различных параметров активности, таких как количество пораженных суставов, оценка активности по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), острофазовые тесты крови;

4) следует скрупулезно оценивать результат терапии: например, DAS28 2,7 не равно DAS28 2,6 (критерий ремиссии); это означает, что надо корректировать (наращивать) терапию, стремясь к достижению ремиссии.

Таким образом, тактика лечения РА предполагает выбор препарата с учетом сопутствующих заболеваний, коррекцию лечения в зависимости от эффективности и переносимости. Преимущества контролируемого лечения РА были продемонстрированы в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) TIGORA [2, 3], которое сравнило результаты 18-месячного лечения двух групп больных РА: в 1-й группе лечение проводилось со строгим ежемесячным контролем изменения активности РА по индексу активности болезни (DAS) («tight»-

Таблица 1

Частота развития эффекта БПВП по данным РКИ

Параметр	БПВП		Плацебо		Разница между БПВП и плацебо (%)
	Число больных	%	Число больных	%	
Всего	1178	43	262	10	33
Пол:					
мужской	371	46	72	15	31
женский	807	41	190	8	33
Общая оценка артрита больным (ВАШ):					
< 50 мм	222	39	42	5	34
> 50 мм	943	44	212	11	33
ФК (Steinbrocker):					
I–II	710	43	166	13	30
III	194	38	96	4	34
Длительность РА:					
< 1 года	312	52	10	20	32
1–2 года	148	43	9	22	21
2–5 лет	245	44	36	14	30
5–10 лет	213	39	72	7	32
> 10 лет	260	35	135	9	26

тактики (использование комбинации БПВП, эскалация их дозы, использование внутрисуставных введений глюкокортикоидов). Авторы при анализе этих результатов пришли к выводу, что контроль за лечением обеспечивает наилучшие результаты вне зависимости от выбора БПВП. Эти данные были подтверждены в ряде зарубежных и отечественных исследований [4–7].

Новые диагностические критерии Американского колледжа ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) 2010 года [8] позволяют диагностировать РА на ранней стадии. Это позволяет назначать БПВП при раннем РА, что и отмечено в международных и отечественных рекомендациях по использованию при РА БПВП и ГИБП [9, 10]. Раннее назначение БПВП на сегодняшний день является обыденным. Хорошо известно, что отсрочка с назначением БПВП приводит к худшим исходам РА. При анализе 14 РКИ была оценена частота развития эффекта у 1435 больных (886 получали различные БПВП и 549 — плацебо) при различной длительности РА (табл. 1), учитывались демографические факторы (пол, возраст), функциональный класс (ФК) по Steinbrocker, клинико-лабораторные параметры активности болезни (боль, число болезненных суставов (ЧБС), число воспаленных суставов (ЧВС), СОЭ, опросник оценки здоровья — Health Assessment Questionnaire (HAQ) и др.) [11]. При любой длительности РА различия в частоте развития эффекта между активным лечением и плацебо были примерно одинаковы — около 30%. По мере увеличения длительности РА эффективность БПВП снижалась с 52% «ответчиков» (< 1 года) до 35% «ответчиков» (> 10 лет) (табл. 1). По данным метаанализа 12 РКИ при раннем назначении отмечалось достоверное уменьшение рентгенологического прогрессирования разрушения суставов — стандартизованное среднее различие между началом и концом наблюдения составило $-0,19$ (95% CI $-0,34; -0,004$), что на 33% меньше по сравнению с более поздним началом терапии БПВП (рис. 1) [12]. Такие же результаты получены нами при анализе появления новых эрозий у больных с различными сроками начала терапии БПВП (рис. 2) [7]: в первые 6 месяцев РА, во вторые 6 месяцев РА и при назначении БПВП в сроки более 12 месяцев РА. Минимальное увеличение среднего числа эрозий отмечалось при назначении БПВП в сроки до 6 месяцев РА: соответственно через 5, 10 и 15 лет — $7,6 \pm 3,12$; $12,42 \pm 7,84$; $13,76 \pm 10,53$.



Рис. 1. При промедлении с началом лечения увеличивается вероятность развития структурных изменений (разрушение суставов)

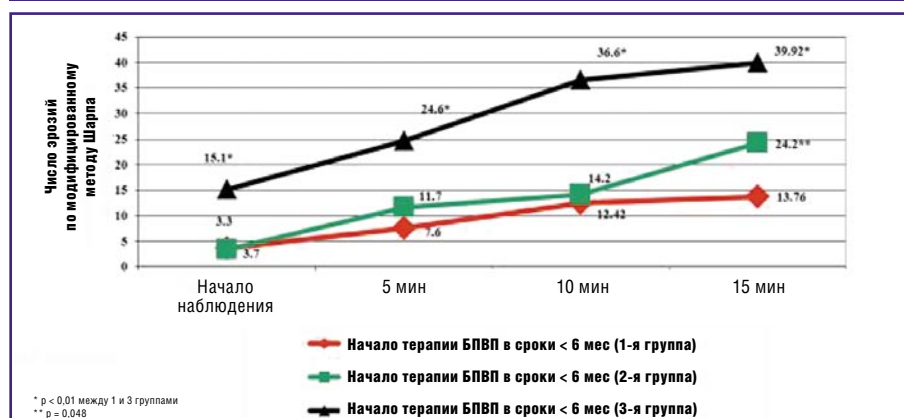


Рис. 2. Среднее число эрозий через 5, 10 и 15 лет РА в зависимости от сроков начала терапии БПВП

контроль) и в соответствии с динамикой DAS корректировалась терапия («интенсивная» группа). Во 2-й группе лечение проводилось «рутинным способом» без такого жесткого контроля. К концу исследования ремиссия была достигну-

та у 65% больных 1-й группы и только у 16% больных 2-й группы. Увеличение числа эрозий было меньше в 1-й группе. Контролируемое лечение («интенсивная» группа) сопровождалось более частой коррекцией терапевтической

При назначении базисных препаратов во второе полугодие РА количество эрозий до 10 лет болезни несколько выше, чем в первой группе ($p > 0,05$), и только к 15 годам различие в деструкции мелких суставов становится близким к достоверному ($p = 0,048$). Задержка с назначением БПВП до 1–3 лет приводит к заметно более выраженному увеличению числа эрозий в анализируемые сроки, соответственно — $24,6 \pm 16,81$; $36,6 \pm 19,22$ и $39,02 \pm 24,6$ (между 1-й и 3-й группой на всех этапах $p < 0,01$). Предотвращение деструкции суставов предотвращает и развитие необратимой утраты функции больного. Так, по данным наблюдательного исследования трудоспособности большой когорты больных, включенных в Норфолкский регистр ($n = 384$), при регрессионном анализе было получено, что у пациентов с началом терапии в первые 6 месяцев РА через 5 лет риск нарушения функции был в 2 раза меньше, чем у больных с отсроченным началом лечения [13]. В табл. 2 приведен относительный риск нарушения функции через 5 лет болезни, оцененный по индексу HAQ, в зависимости от сроков начала БПВП. По нашим данным [7] раннее получение БПВП (в первые 6 месяцев болезни) способствует полному сохранению функции (функциональный класс I) через 15 лет соответственно у 60% и 50% больных (рис. 3). В работе Д.Е.Каратеева, Е.Л.Лучихиной и Е.Л.Насонова, представленной на Конгрессе Европейской антиревматической лиги 2005 года [14], было показано, что назначение лефлуномида больным с ранним РА (средняя длительность $4,5 \pm 2,6$ мес) позволяет добиться ремиссии через 12 месяцев у 43,3% больных и еще у 26,7% больных 70% улучшения по критериям Американского колледжа ревматологов (рис. 4).

По последним рекомендациям Европейской антиревматической лиги 2013 года [9] и по отечественным рекомендациям [10] подтверждена первостепенная роль БПВП в лечении РА. При этом МТ является препаратом «первой линии» и должен назначаться всем пациентам с диагнозом РА (уровень доказательности А) и недифференцированным артритом (НДА) при высокой вероятности развития РА (уровень доказательности С) [10]. При недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ до смены терапии БПВП и назначения ГИБП следует перевести пациентов на парентеральную (подкожную) форму препарата (уровень доказательности В); у пациентов с РА с высокой активностью, которым

Таблица 2
Влияние отсрочки назначения БПВП на относительный риск развития нетрудоспособности (скорректированный в зависимости от тяжести болезни)

Сроки начала терапии БПВП	Число больных	Балл HAQ $\geq 1,00$ OR (95% CI)	Балл HAQ $\geq 1,50$ OR (95% CI)
< 6 месяцев РА	—	0,71 (0,34–1,44)	1,99 (0,91–4,37)
6–12 месяцев РА	47	1,98 (0,86–4,54)	2,63 (1,12–6,17)
> 12 месяцев РА	76	2,03 (1,10–3,75)	4,26 (2,16–8,40)

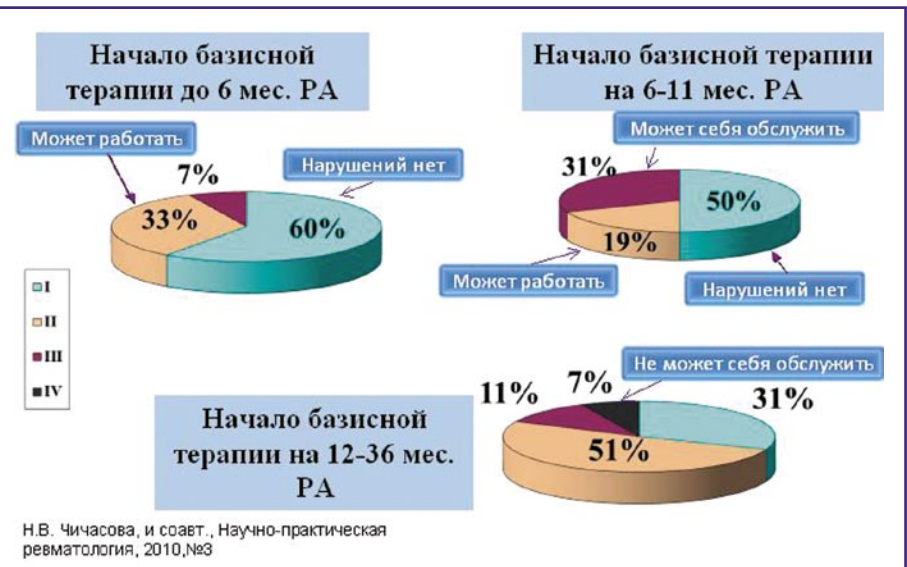


Рис. 3. Функциональный класс через 15 лет РА при контролируемом лечении

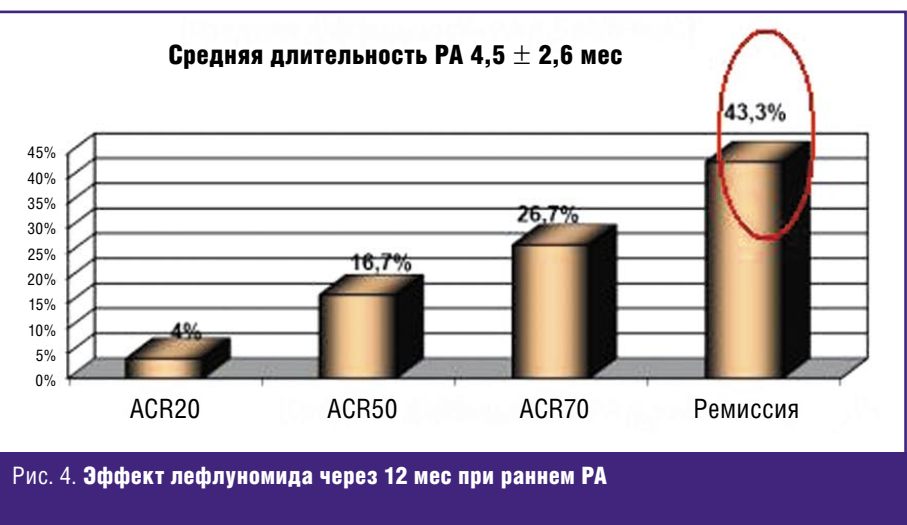


Рис. 4. Эффект лефлуномида через 12 мес при раннем РА

показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата (уровень доказательности С) [10].

МТ обоснованно считается препаратом, с которого следует начинать лечение РА. МТ является высокоэффективным препаратом, контролирующим активность и прогрессирование РА [15, 16]. Причем эффект МТ является дозозависимым [17, 18].

Рекомендации по использованию МТ, разработанные в соответствии с принципами доказательной медицины с исполь-

зованием систематического обзора литературы и учетом мнения 751 эксперта-ревматолога из 17 стран [19], включают:

1. Необходимость оценки факторов риска развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР), исследования сывороточных трансаминаз, альбумина, креатинина, клинического анализа крови, проведения рентгенологического исследования органов грудной клетки, тестов на ВИЧ-инфекцию, гепатит В/С и беременность.

2. Рекомендуемые дозы МТ и способ введения. При отсутствии противопо-

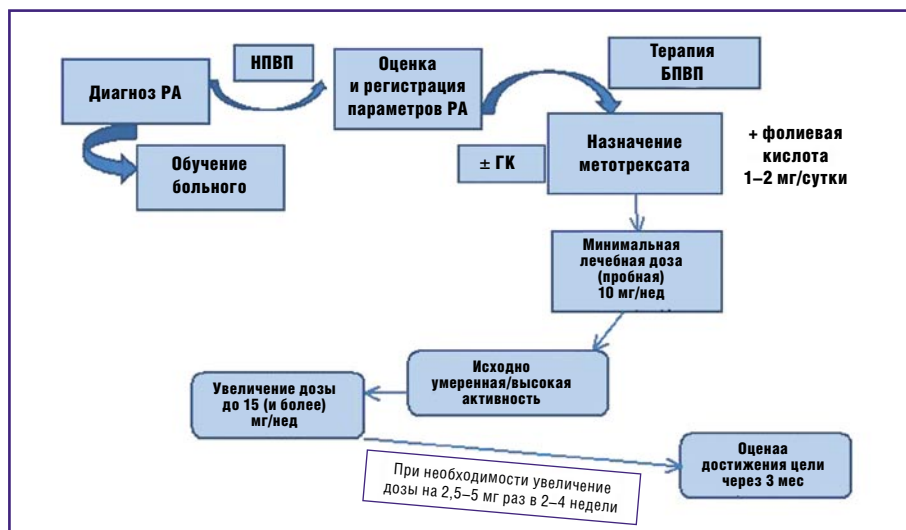


Рис. 5. Тактика лечения больного на ранней стадии РА

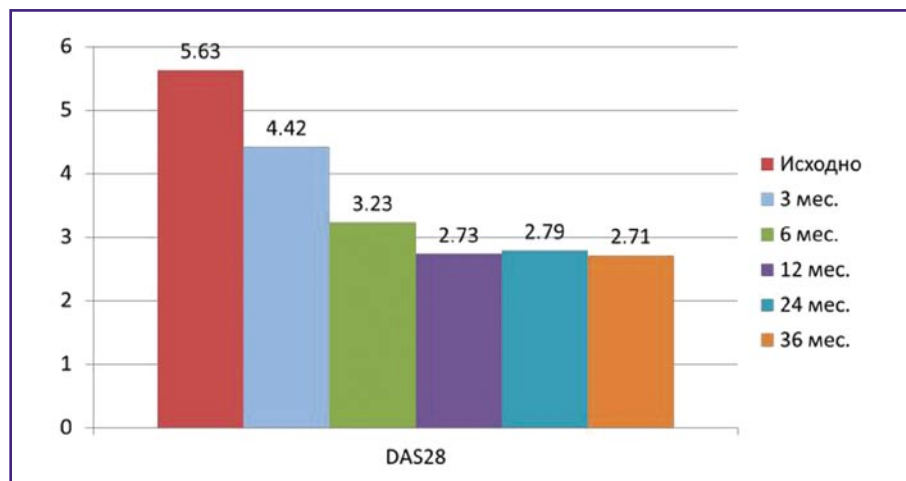


Рис. 6. Динамика DAS 28 (C03) на фоне лечения подкожной формой МТ больных с ранней стадией РА

казаний (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени, гематологические нарушения и др.) минимальная пробная терапевтическая доза МТ составляет 10 мг/неделю, но при лечении РА она должна быть сразу увели-

чена в течение первых недель лечения до 15 мг/нед, а далее доза корректируется (по 2,5–5 мг каждые 2–4 недели) до 25–30 мг/неделю в зависимости от успеха лечения и переносимости препарата (рис. 5).



Рис. 7. Обострения болезни достоверно чаще при отсутствии приверженности лечению и регулярности приема лекарств



Рис. 8. Развитие ремиссий при РА достоверно зависит от регулярности приема лекарств

У пациентов с высокой активностью РА, которые имеют показания для назначения высокой дозы МТ (≥ 15 мг), рекомендуется начинать лечение препаратом подкожным (п/к) введением [10], так как увеличение концентрации в сыворотке крови при увеличении дозы п/к формы имеет более линейный вид, чем фармакокинетическая кривая при использовании пероральной формы.

3. На фоне лечения МТ обязателен прием не менее 5–10 мг фолиевой кислоты в неделю (не ранее чем через 24 часа после приема МТ), что позволяет снизить риск НЛР [20].

Мониторинг переносимости МТ в начале лечения или при увеличении дозы МТ включает определение АЛТ/АСТ, креатинина, проведение общего анализа крови, что необходимо повторять каждые 1–1,5 месяца до достижения стабильной дозы МТ, затем — каждые 3 месяца; клиническую оценку НЛР следует проводить во время каждого визита пациентов. Лечение МТ следует прервать при повышении концентрации АЛТ/АСТ > 3 верхней границы нормы (ВГН); возобновить лечение в более низкой дозе после нормализации лабораторных показателей. При стойком увеличении уровня АСТ/АЛТ > 3 ВГН следует скорректировать дозу МТ; при сохранении увеличения уровня АСТ/АЛТ > 3 ВГН после отмены МТ следует провести соответствующие диагностические процедуры.

С учетом благоприятного профиля безопасности МТ его возможно использовать длительно. В 6-летнем исследовании было показано, что при использовании МТ в сравнении с другими средствами уменьшается риск преждевременной смерти (HR 0,3; 95% CI 0,2–0,7) [21]. В двух РКИ МТ показал отсутствие факторов риска кардиоваскулярных болезней и даже снижение такого риска при

лечении больных РА (OR 0,11; 95% CI 0,02–0,56) [22, 23]. По данным метаанализа и систематического обзора исследований по использованию БПВП в разных когортах больных, прослеженных 5–12 лет, МТ реже отменяется из-за НЛР, чем другие БПВП, исключая гидроксихлорохин [24, 25].

МТ может использоваться в периоперационный период, что не оказывает влияния на исход операции и частоту послеоперационных, в том числе инфекционных, осложнений [26–27]. МТ при планировании беременности у пациенток с РА и партнеров пациентов РА должен быть отменен как минимум за 3 месяца [28, 29].

Еще раз хочется обратить внимание практикующих врачей на необходимость обучения больных. В настоящее время этому придается большое значение. Было показано, что приверженность больного лечению и регулярность приема препаратов уменьшают число обострений РА и сокращают время до достижения ремиссии (рис. 7, 8) [30, 31]. В этой связи в странах Европы, в том числе и в России, проводятся школы для улучшения коммуникации между медицинским персоналом и больными и для объяснения больным принципов лечения РА — программа «Treatment to Target Connect». Согласно опросу больных в более чем 50% случаев врач не обсуждал с ними стратегию лечения. А опрошенные врачи объясняют нежелание такого обсуждения с больным отсутствием времени (21% респондентов), неспособностью некоторых больных понять это (48% респондентов), невозможностью больного принять решение (59% респондентов). Конечно, врач не имеет возможности на амбулаторном приеме подробно обсуждать с больным стратегические вопросы из-за нехватки времени. Поэтому привлечение больных в такие школы может существенно облегчить работу. ■

Литература

- Smolen J. S., Aletaha D., Bijlsma J. W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 631–637.
- Grigor C., Capell H., Stirling A. et al. Effect of treatment strategy of tight control of rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial // *Lancet*. 2004, 364: 263–269.
- Porter D. Targeting persistent disease activity in early RA: a commentary on the TICORA trial // *Int. J. Adv. Rheum*. 2005, 3: 2–6.
- Albers J. M., Paimela L., Kurki P. et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis*. 2001, 60, 453–458.
- Bijlsma J. W., Weinblatt M. E. Optimal use of the methotrexate: the advantages of tight control // *Ann. Rheum. Dis*. 2007, 66: 1409–1410.
- Verstappen S. M. M., Jacobs J. W., van der Veen M. J. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial) // *Ann. Rheum. Dis*. 2007, 66: 1443–1449.
- Чичасова Н. В., Каневская М. З. Исходы — длит. // Научно-практ. ревматол. 2010.
- Aletaha D., Neogi T., Silman A. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1580–1588.
- Smolen J. S., Landewe R., Breedveld F. C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update // *Ann Rheum Dis*. 2014, 73: 492–509.
- Насонов Е. Л., Мазуров В. И., Карамеев Д. Е. и соавт. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (часть 1) // Научно-практ. ревматология. 2014, № 5, 477–494.
- Lard L. R., Visser H., Speyer I. et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies // *Amer. J. Med*. 2001, V. 111: 446–451.
- Finckh A., Liang M., Mugica C. et al. Long-term impact of early treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a meta-analysis // *Arthr Care Res*. 2006; 55: 864–872.
- Wiles N. J., Lunt M., Barrett E. M. et al. Reduced disability at five years with early treatment of inflammatory polyarthritis. Results from a large observational cohort, using propensity models to adjust for disease severity // *Arthr Rheum*. 2001; 44: 1033–1042.
- Karateev D. E., Luchikhina E. L., Nasonov E. L. High frequency of clinical remission in patients with early rheumatoid arthritis treated with leflunomide // *Ann Rheum Dis*. 2005; Supl., Fr10179.
- Donanue K. E., Gartlenhar G., Jonas D. E. et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis // *Ann. Int. Med*. 2008, 148: 124–134.
- Salliot C., van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature research // *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1100–1104.
- Pincus T., Yazici Y., Sokka T. et al. Methotrexate as the «anchor drug» for the treatment of early rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheum*. 2003, 21 (Supl. 31): S178–185.
- Visser K., van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature // *Ann. Rheum. Dis*. 2009, 68: 1094–1099.
- Visser K., Katchamart W., Loza J. A. et al. Multinational evidence-based recommendations for a use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3 E Initiative // *Ann Rheum Dis*. 2009, 68: 1086–1093.
- Shea B., Swinden M. V., Tanjong Ghogomi E. et al. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, May 31; 5: CD000951. doi: 1002/14651858.CD000951.pub2.
- Choi H. K., Herman M. A., Seepers J. D., Robins J. M., Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study // *Lancet*. 2002; 359: 1173–1177.
- Assous N., Touze E., Meune C., Kahan A., Allanore Y. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: single-center hospital-based cohort study in France // *Joint one Spine*. 2007; 74: 66–72.
- Van Halm V. P., Nurmohamed M. T., Twisk J. W. et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case-control study // *Arthritis Res Ther*. 2006; 8: R w151.
- Maatzel A., Wong A., Strand V. et al. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying antirheumatic drugs // *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39: 975–981.
- Salliot C., van der Heijde D. Long term safety of methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis patients: a systematic literature research // *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1100–1104.
- Grennan D. M., Gray J., Loudon J., Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery // *Ann Rheum Dis*. 2001; 60: 214–217.
- Murata K., Yasuda T., Ito H. et al. Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery // *Mod Rheumatol*. 2006; 16: 14–19.
- Ostensen M., Hartmann H., Salvesen K. Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of the literature // *J Rheumatol*. 2000; 27: 1872–1875.
- Charakravarty E. F., Sanchez-Yamamoto D., Bush T. M. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes // *J Rheumatol*. 2003; 30: 241–246.
- Contreras-Yanez I., Ponce De Leon S., Cabiedes J. Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying antirheumatic drugs // *Am J Med Sci*. 2010; 340: 282–290.
- Pascual-Ramos V., Contreras-Yanez I., Villa A. R. et al. Medication persistence over 2 years of follow-up in cohort of early rheumatoid arthritis patients: association ship with disease activity and with disability // *Arthr Res Ther*. 2009; 11: R26.

Красная волчанка

Л. А. Юсупова¹, доктор медицинских наук, профессор

Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук

Е. И. Юнусова, кандидат медицинских наук

З. Ш. Гараева, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье раскрываются патогенетические аспекты красной волчанки, особенности клиники, гистоморфологической картины, дифференциальной диагностики и методы терапии больных.

Ключевые слова: дискоидная красная волчанка, клиника, дифференциальная диагностика, лечение.

Abstract. The article describes pathogenic aspects of lupus erythematosus, particularly clinics, histomorphological picture, differential diagnostics and therapy of patients.

Keywords: discoid lupus erythematosus, clinic, differential diagnostics, treatment.

Красная волчанка представляет собой хроническое мультифакториальное воспалительное заболевание соединительной ткани. Около 15–20% всех случаев красной волчанки развиваются в детском возрасте. Заболевание обычно проявляется в период от девяти до 15 лет. Распространенность составляет от 1:5000 до 1:10000. До пубертатного периода девочки болеют примерно так же часто, как и мальчики (соотношение 4:3), но затем соотношение возрастает до 9:1. Лица афроамериканского и азиатского происхождения болеют одинаково часто. Важную роль в этиологии красной волчанки играют иммуногенетические факторы. Это подтверждается высоким уровнем конкордантности у однояйцевых близнецов, а также связью с определенными антигенами в фенотипе комплекса гистосовместимости (HLA-DR2, DR3, B7, B8, DQ2, DRw52) и с врожденными дефектами комплемента (C4A/B, C2, C6 и C7), при которых титры антиядерных антител обычно не повышены. В качестве инициирующих факторов могут выступать воздействие ультрафиолетовых лучей (УФЛ), инфекции, гормональные факторы и медикаменты. Характерные аутоантитела могут появляться за годы до клинических признаков заболевания [1–5].

Генетически предрасположенность к красной волчанке (генотипическая стадия) становится клинически выраженной (фенотипической) под влиянием различных факторов внешней среды, среди которых наиболее доказанными являются медикаменты, вирусы, ультрафиолетовая радиация и, возможно, употребление табака, травмы, психические стрессы, охлаждение, беременность. Изредка красную волчанку провоцирует прием медикаментов (таких как изониазид, пеницилламин, гризеофульвин и дапсон). У пациентов с наличием первичного антифосфолипидного синдрома также может возникать красная волчанка. УФЛ, по-видимому, является наиболее важным фактором окружающей среды, провоцирующим красную волчанку. УФЛ, вероятнее всего, приводят к индукции аутоиммунных процессов и нарушению аутоотолерантности, потому что они вызывают апоптоз кератиноцитов, которые в свою очередь делают ранее скрытые пептиды доступными для механизмов иммунного надзора. УФЛ перемещают аутоантигены, такие как Ro/SS-A и связанные аутоантигены La/SS-B и кальретикулин, из места их нормальной локализации внутри эпидермальных кератиноцитов на поверхность клеток. У пациентов с красной волчанкой УФЛ вызывают повышенное выделение иммунных медиаторов, что способствует развитию

воспаления. Последними исследованиями установлено, что люди, курящие табак, имеют повышенный риск развития красной волчанки. Курящие пациенты с кожными формами красной волчанки плохо поддаются терапии антималярийными препаратами. Большую роль в индуцировании кожных проявлений красной волчанки играют фотосенсибилизирующие свойства медикамента, которые вызывают апоптоз кератиноцитов. Некоторые вирусы, например краснуха, цитомегаловирус и др., индуцируют поверхностную экспрессию Ro/SS-A и связанные с ним аутоантигены, вызывая индуцированный вирусами апоптоз. У 42% пациентов с дискоидной красной волчанкой (ДКВ) выявлены антитела к реовирусу. Симптомы, подобные красной волчанке, могут вызывать ряд факторов внешней среды, в частности силиконовые импланты грудных желез, пищевые добавки, содержащие аминокислоту L-канаванин, металлы (кадмий, ртуть, золото), кварц и трихлорэтилен. Причиной развития и обострения красной волчанки могут быть физические и психические стрессы [3, 6].

Общепринятой классификации красной волчанки не существует. Обычно различают две основные формы болезни: дискоидную (ограниченную и диссеминированную) и системную (острую, подострую, хроническую). При ограниченной красной волчанке на коже наблюдаются 1–3 очага, при диссеминированной — свыше 3. Между дискоидной и системной красной волчанкой (СКВ) имеется патогенетическая близость; в 2–7% случаев возможен переход из дискоидной в системную красную волчанку [7].

Дискоидная красная волчанка — хроническое заболевание, поражающее преимущественно кожу лица (чаще всего спинку носа, щеки, нижнюю губу), ушные раковины, наружный слуховой проход, волосистую часть головы, верхней части груди и спины («зона декольте») и пальцев рук. У некоторых пациентов возникает только периорбитальный отек и стойкая эритема. Разрешение очагов дискоидной красной волчанки приводит к появлению рубцовой атрофии и пигментации кожи. Основными клиническими симптомами ДКВ являются эритема, гиперкератоз и рубцовая атрофия кожи. Процесс начинается с появления одного или нескольких розовых или ярко-красных пятен, которые постепенно увеличиваются и превращаются в более или менее инфильтрированные бляшки. На их поверхности, начиная с центра, развивается гиперкератоз вначале фолликулярный, в форме небольших шипиков, в дальнейшем — разлитой. Постепенно почти вся поверхность бляшки покрывается плотными, с трудом удаляемыми чешуйками. Лишь на периферии остается свободная от роговых наслоений красная, нередко слегка

¹ Контактная информация: yulizadoc@hotmail.com

возвышающаяся в виде валика кайма. При снятии чешуек на их нижней поверхности обнаруживаются шипики. Соскабливание чешуек болезненно. Типична локализация этой формы красной волчанки на коже носа и щек, где она часто приобретает очертания бабочки. При локализации на красной кайме губ выявляются слегка инфильтрированные, резко отграниченные участки, окрашенные в фиолетово-красный цвет и покрытые небольшим количеством с трудом удаляемых чешуек; в местах перехода очагов поражения на слизистую оболочку образуется серовато-белая каемка. Характерным признаком очагов ДКВ на губах является постепенное распространение пятен и бляшек на кожу лица. В дальнейшем, начиная с центральной части, развивается атрофия. Иногда бляшки ДКВ на красной кайме губ представлены эрозиями, окруженными узкой полосой эритемы. В редких случаях стойкие высыпания ДКВ на лице могут трансформироваться в агрессивный плоскоклеточный рак. На волосистой части головы ДКВ начинается с эритем или эритематозных бляшек, которые постепенно превращаются в рубцовую атрофию с образованием в центральной части западающих белых гладких, лишенных волос пятен. Наличие перифолликулярной эритемы и легко удаляемых волос является симптомом активности болезни и позволяет определять эффективность терапии. Очаги рубцовой алопеции могут быть полностью гладкими, или на их поверхности сохраняются расширенные устья волосных фолликулов. В тяжелых случаях отмечаются субъективные симптомы в виде зуда и напряженности кожи. У половины пациентов ДКВ выявляются гематологические и серологические изменения, свидетельствующие об аутоиммунном патогенезе заболевания. ДКВ наблюдается чаще всего у взрослых молодых людей, женщины болеют в два раза чаще, чем мужчины [3, 8].

Диссеминированная красная волчанка является относительно редким вариантом ДКВ. При диссеминированной форме первоначально возникшие пятна не имеют тенденции ни к значительному росту, ни к инфильтрации. Достигнув определенной величины, они останавливаются в росте. На их поверхности также возникает гиперкератоз в виде белых, с трудом удаляемых чешуек, соскабливание которых вызывает болезненность. Количество очагов различно; они беспорядочно рассеяны на коже лица, изредка возникают на ушных раковинах, на коже верхней части груди и спины. В некоторых случаях отмечается выраженное поражение волосистой части головы с развитием обширной рубцовой алопеции. Через несколько недель или месяцев начинается разрешение очагов. Оно возникает в их центре, постепенно распространяется к периферии и заканчивается образованием рубцовой атрофии. При диссеминированной форме ДКВ атрофия обычно поверхностна, порой едва заметна, при ДКВ представляется в форме значительного истончения кожи, которая собирается в складки напоподобие папиросной бумаги и имеет белый цвет, или в форме грубых, несколько вдавленных в кожу, слегка пигментированных обезображивающих рубцов. При диссеминированной красной волчанке чаще выявляются лабораторные изменения в периферической крови: ускоренная СОЭ, лейкопения, антиядерные антитела к однопочечной ДНК.

Течение ДКВ отличается большой длительностью и склонностью к обострениям и рецидивам, которые часто возникают на местах ранее бывших поражений, на фоне рубцовой атрофии или в их окружности. У 95% пациентов, тем не менее, в течение всей жизни болезнь ограничивается только кожей. Общее состояние больных не нарушено. Основными симптомами, свидетельствующими о наличии системного процесса при дискоидной красной волчанке, являются лихорадка и артралгии, увеличение титра антиядерных антител, наличие антител к двуспиральной ДНК и компонентам комплекса (C1q), лейкопения, гематурия и протеинурия [3].

Помимо типичной различают другие клинические формы дискоидной красной волчанки.

Центробежная эритема Биетта (lupus erythematosus centrifugum superficialis) является поверхностным вариантом кожной формы красной волчанки и отличается отсутствием или малой выраженностью фолликулярного гиперкератоза и рубцовой атрофии. Характерны небольшое шелушение, точечные геморрагии, четкие границы, симметричность, рецидивирующий характер. Очаги обычно локализуются в средней зоне лица и напоминают бабочку. Эта форма встречается примерно у 3% больных ДКВ и 75% больных системной красной волчанкой. Клинически близка к центробежной эритеме розацеаподобной красной волчанки, при которой на фоне эритемы возникают множественные мелкие папулы, но без пустул.

Глубокая красная волчанка (lupus erythematosus profundus, Капоши—Ирганг) встречается редко. Проявляется одним или несколькими узловатостями в подкожной клетчатке. Кожа нормальной окраски или синюшно-красного цвета. Как правило, одновременно обнаруживаются типичные очаги ДКВ. Очаги глубоко расположены, безболезненны, резко отграничены, от 2 до 10 см в диаметре. Обычная локализация — лоб, щеки, плечи, бедра и ягодицы. Описана больная, у которой очаг развился на лице через 9 лет после появления ДКВ. Глубокая форма красной волчанки в 30% сочетается с дискоидной. Антинуклеарные антитела выявляются у 60–70% больных, иммунофлуоресценция иммуноглобулинов в коже — у 50% пациентов. После регрессирования очагов остаются глубокие атрофические изменения. Возможна кальцификация. Глубокая красная волчанка часто провоцируется травмой кожи. При разрешении узлов возможно появление участков атрофии кожи. Заболевание чаще всего появляется у женщин в возрасте от 20 до 45 лет. Гистологическая картина достаточно специфична, но требует дифференциальной диагностики с подкожной panniculitоподобной лимфомой (целесообразно использовать иммуногистохимию) [3, 7].

Папилломатозная красная волчанка (lupus erythematosus papillomatosus s. verrucosus). Ее очаги, покрытые роговыми наслоениями, приобретают бородавчатый характер и возвышаются над окружающей кожей. Редкая форма с локализацией на кистях, волосистой части головы значительно напоминает бородавчатый красный плоский лишай. Рассматривается как признак злокачественной трансформации.

Гиперкератотическая (веррукозная, гипертрофическая) красная волчанка (lupus erythematosus hyperkeratoticus) близка к папилломатозной. Очаги выглядят гипсовидными (lupus erythematosus gypseus) или напоминают кожный пор (lupus erythematosus corneus). Эту форму также считают начальной стадией рака. Характеризуется гиперкератотическими плотными бляшками, не сопровождающимися субъективными ощущениями. Бляшки на лице локализуются преимущественно на красной кайме губ, могут встречаться на волосистой части головы (здесь очень напоминают фолликулярный красный плоский лишай). Диагноз устанавливается на основании гистологической картины и прямой реакции иммунофлуоресценции [3, 7].

Опухолевая красная волчанка (lupus erythematosus tumidus) — очень редкая. Гиперкератоз выражен слабо, очаги отечны, значительно возвышаются над уровнем окружающей кожи, синюшно-красного цвета, покрыты множественными рубчиками.

Дисхромическая красная волчанка (lupus erythematosus dyschromicus) отличается депигментацией центральной зоны и гиперпигментацией периферической зоны очагов поражения.

Пигментная красная волчанка (lupus erythematosus pigmentosus) представлена пигментными пятнами с незначительно выраженным фолликулярным гиперкератозом.

Телеангиэктатическая красная волчанка (lupus erythematosus teleangiectaticus) — очень редкая форма, проявляющаяся сетчатыми очагами расширенных сосудов [7].

Ознобленная красная волчанка (Chilblain lupus erythematosus, Hutchinsson). Хроническая, не склонная к ремиссиям форма красной волчанки, характеризующаяся очагами ознобления на носу, щеках, ушных раковинах, кончиках пальцев рук, икрах и пятках стоп, особенно у женщин. Признаки ознобления появляются раньше очагов дискоидной красной волчанки на лице. Иногда выявляются признаки системной красной волчанки. Заболевание имеет выраженное клиническое сходство с саркоидозом (ознобленной волчанкой). У пациентов нередко выявляются криоглобулины и антифосфолипидные антитела [3].

Красная волчанка новорожденных. Большинство новорожденных с неонатальной красной волчанкой являются девочками, рожденными от матерей, имеющих Ro/SS-A антитела. У этих детей заболевание на лице проявляется выраженной периорбитальной эритемой («глаза енота»). Кожная сыпь в виде аннулярных эритематозных пятен и бляшек часто появляется на голове. У некоторых пациентов на конечностях отмечается телеангиэктазия и папулезный муциноз, на закрытых от инсоляции участках тела, например в печеночной зоне, телеангиэктазии и ангиомы. В течение 6 месяцев кожные высыпания постепенно исчезают, оставляя поверхностную атрофию. Нарушения пигментации и стойкие телеангиэктазии могут сохраняться в течение нескольких месяцев или лет. Половина матерей к моменту рождения детей остаются здоровы, но у многих постепенно могут возникать артралгии, другие умеренные признаки системного поражения. У детей в последующем имеется также риск возникновения заболеваний сердца, печени и тромбоцитопении. Почти все матери и новорожденные дети имеют строгую корреляцию с наличием Ro/SS-A антител. Риск рождения второго ребенка с неонатальной красной волчанкой составляет приблизительно 25% [3].

При наличии у больного себореи очаги красной волчанки покрываются массивными рыхлыми желтоватыми чешуйками (lupus erythematosus seborrhoicus).

При сходстве клинической картины красной волчанки с туберкулезной волчанкой выделяют такую ее форму, как lupus erythematosus tuberculoides; при наличии кровоизлияний в очагах поражения — lupus erythematosus hemorrhagicus. Казуистически редко на очагах красной волчанки могут возникать буллезные элементы (lupus erythematosus bullosus), иногда сгруппированные, как при герпетическом дерматите Дюринга (lupus erythematosus herpetiformis) [7].

Проявления красной волчанки в полости рта и на красной кайме губ могут быть длительное время изолированными. Выделяют 3 клинические формы (по Б.М. Пашкову и соавт.): эрозивно-язвенную, экссудативно-гиперемическую, типичную. Высыпания локализуются чаще на нижней губе в виде эритемы, отека, гиперкератоза, трещин, обильных наслоений чешуек. Очаги нередко переходят на соседние участки кожи, а также на слизистую рта (по типу эксфолиативного хейлита или экземы). К особенностям красной волчанки на красной кайме губ относят развитие вторичного glandулярного хейлита, который встречается у 25% больных при эрозивно-язвенной форме. Изолированные очаги в полости рта являются казуистикой: их можно обнаружить по линии смыкания зубов, на небе, деснах в виде резко очерченных высыпаний красного или красновато-синюшного цвета, незначительно возвышающихся над окружающими тканями, с белесоватым или слегка атрофическим центром. Они могут также проявляться в виде яркой отечной эритемы, склонной к эрозированию или изъязвлению. Субъективно больных беспокоит чувство жжения и болезнен-

ность при приеме пищи. Высыпания в полости рта обычно сочетаются с другими кожными проявлениями [3, 7].

Гистопатологическая картина кожных изменений при ДКВ является весьма характерной. Основными гистопатологическими симптомами являются: гидропическая дистрофия базального слоя эпидермиса; дегенеративные изменения в дерме, характеризующиеся отеком, гиалинизацией и фибриноидными изменениями, локализующимися преимущественно непосредственно под эпидермисом; очаговый инфильтрат, состоящий преимущественно из лимфоцитов и небольшого количества плазматических клеток и гистиоцитов, располагающийся в основном вокруг придатков кожи, которые могут быть атрофичными. На лице и волосистой части головы, где много сально-волосных структур, инфильтрат особенно выражен вокруг них. Проникая в сально-волосные структуры, инфильтрат в конце концов приводит к их разрушению. Гидропическая дистрофия нередко отмечается в базальном слое волосных фолликулов. Этот симптом может иметь важное диагностическое значение при отсутствии гидропической дистрофии базального слоя эпидермиса. Иногда умеренно выраженный инфильтрат, склонный к проникновению в эпидермис, обнаруживается в сосочковом слое дермы, а также в подкожной жировой клетчатке. Дополнительными гистопатологическими признаками красной волчанки, имеющими меньшее диагностическое значение, являются: атрофия и слабое окрашивание эпидермиса, относительный гиперкератоз и фолликулярный кератоз и сглаживание эпидермальных отростков. В свежих очагах поражения гиперкератоз может отсутствовать, утолщение базальной мембраны эпидермиса и иногда базальных мембран сосудов, преждевременный эластоз кожи открытых участков кожи. В некоторых случаях отмечается неравномерная гиперплазия эпидермиса и возникновение щелей и даже полостей между эпидермисом и дермой. Иногда, помимо фолликулярного кератоза, роговые массы определяются в устьях потовых желез. Гистопатологические изменения в эпидермисе при ДКВ следует дифференцировать с красным плоским лишаем, поскольку при обоих заболеваниях наблюдается гидропическая дистрофия базального слоя. Дермальные изменения при красной волчанке необходимо отличать от заболеваний, характеризующихся наличием очаговых лимфоцитарных инфильтратов в дерме. К этим заболеваниям Левер относит группу патологических процессов, которые он объединяет как «пять Л»: Lupus erythematosus, Lymphocytic lymphoma, Lymphocytoma cutis, Polymorphous light eruption (бляшечный вариант) и Lymphocytic infiltration of the skin of Jessner and Kanof [3, 8, 9].

Дифференциальная диагностика проводится с дерматозами, клинически или морфологически напоминающими красную волчанку: системной красной волчанкой, розацеа, полиморфным фотодерматозом, псориазом, себорейной экземой, лимфоцитомой, ознобленной волчанкой, туберкулезной волчанкой, эозинофильной гранулемой лица, эритематозной (себорейной) пузырчаткой (синдром Сенер—Ашера), лимфоцитарной инфильтрацией Jessner—Kanof, красным плоским лишаем, медикаментозными токсидермиями, дерматомиозитом, синдромом Лассюэра—Литтля и др. [3].

В первую очередь при постановке диагноза ДКВ следует исключить признаки системного заболевания, от чего зависят тактика лечения и прогноз для жизни больного. При СКВ, в отличие от ДКВ, фолликулярный кератоз отсутствует, а атрофия выражена незначительно. Для СКВ характерны артралгия, полисерозиты, эндокардит с поражением митрального клапана, поражения центральной нервной системы (хорея и эпилепсия), почек (волчаночный нефрит), тяжелые васкулиты. ЛЕ-клетки при СКВ в острой фазе заболевания обнаруживаются у 90–100%, при ДКВ — в 3–7%, что расценивается как неблагоприятный

фактор и угроза трансформации в СКВ. Антиядерные антитела при СКВ встречаются более чем у 95% больных, при ДКВ — у 30–40% больных. В прямой реакции иммунофлюоресценции (РИФ) волчаночная полоса в зоне дермоэпидермального соединения у больных ДКВ обнаруживается в 70% случаев только в очагах поражения в стадии инфильтрации и гиперкератоза. При СКВ эти отложения присутствуют как в пораженной коже (у 90% больных), так и в здоровой на вид коже. На открытых участках — у 70–80% больных, на закрытых от солнца участках кожи — у 50% пациентов. Аутоиммунная гемолитическая анемия, лейкопения и лимфопения с ускоренной СОЭ в крови, белок и цилиндры в моче — косвенные признаки возможности системного заболевания. При полиморфном фотодерматозе зимой наступает улучшение, не бывает высыпаний на волосистой части головы и красной кайме губ, слизистой рта; нет фолликулярного кератоза и атрофии кожи, нередко отмечается зуд [7].

Ограниченный псориаз, особенно при локализации на волосистой части головы и открытых участках тела, может напоминать ДКВ. Отсутствие снежно-белого свечения в лучах лампы Вуда, атрофии и фолликулярного кератоза, наличие характерной для псориаза триады симптомов (стеаринового пятна, терминальной пленки и точечного кровотечения), нередкий зуд помогают в проведении дифференциального диагноза.

Розацеа характеризуется появлением вначале нестойкой эритемы в области носа и щек, средней части лба, которая обостряется при эмоциональных стрессах, изменении температуры окружающей среды, приеме горячей пищи, алкоголя и т. п. Постепенно краснота приобретает стойкий характер, становится синюшно-красной, появляются телеангиэктазии. На фоне стойкого покраснения лица появляются небольшие узелки, в центре которых возникают пустулы. Возможно поражение глаз в виде кератита. Однако отсутствие фолликулярного кератоза, атрофии, высыпаний на красной кайме губ свидетельствует против красной волчанки.

Дерматомиозит проявляется эритемой, папулезными высыпаниями на открытых участках кожного покрова, а также телеангиэктазиями, что увеличивает его клиническое сходство с красной волчанкой. Однако нарастающая мышечная слабость, отсутствие фолликулярного кератоза говорят в пользу дерматомиозита. Кроме того, при дерматомиозите плоские папулы лилового цвета располагаются над межфаланговыми суставами (папулы Готтрона), в то время как при СКВ красно-лиловые бляшки локализуются над фалангами, а над суставами кожа не изменена.

Красный плоский лишай, особенно при его локализации в полости рта и на волосистой части головы с наличием рубцовой атрофии (синдром Литтля—Лассюэра), способен создать трудности в дифференциальной диагностике и потребовать патоморфологического исследования.

Когда гиперкератоз слабо выражен, а на первый план выходит инфильтрация очагов ДКВ, кожные поражения приобретают значительную плотность, заметно выступают над окружающей кожей, приобретают буроватый цвет и весьма напоминают туберкулезную волчанку. Однако отсутствие светлых буроватых узелков, выявляемых при диаскопии, а также наличие расширенных кровеносных сосудов по периферии очагов подтверждает наличие ДКВ.

Ангиолопоид Брока—Потрие (телеангиэктатический вариант саркоида Бека), проявляющийся на коже лица в виде одиночных очагов мягкой консистенции, красновато-буроватого цвета, с выраженными телеангиэктазиями на поверхности, имеет сходство с ДКВ. Обнаруживаемая при диаскопии диффузная желтовато-буроватая окраска позволяет отличить ангиолопоид от ДКВ.

Эозинофильная гранулема лица, лимфоцитарная инфильтрация Джесснера—Канофа, доброкачественная лимфоцитомы

кожи обычно представлены узелками величиной с горошину или инфильтративными бляшками буро-красного цвета мягкой или плотноэластической консистенции. Иногда наблюдаемое легкое шелушение увеличивает сходство со свежими очагами ДКВ и требует патоморфологического исследования [7].

Полиморфный фотодерматоз представляет собой реакцию кожи на ультрафиолетовое облучение. Начинается в весенне-летнее время, встречается только у взрослых людей. Высыпания проявляются через 4–24 часа после инсоляции и разрешаются через несколько дней после ее прекращения. Выделяют четыре типа высыпаний: папулезный, папуловезикулезный, бляшечный и диффузную эритему. Две последние формы требуют дифференциальной диагностики с диссеминированной красной волчанкой. В диагностике следует учитывать характер развития процесса, локализацию очагов только на открытых участках тела, их быстрое разрешение при прекращении инсоляции и результаты прямой РИФ, которая при полиморфном фотодерматозе всегда отрицательная [3].

Лимфоцитомы (псевдолимфомы, саркоид Шпиглера—Фендта, доброкачественный лимфаденоз Бефвершtedта, кожная лимфооплазия) является доброкачественной кожной реакцией. У 2/3 больных лимфоцитомы представляется в виде одного плотного узла, локализующегося на лице, реже отмечается несколько или множество сгруппированных очагов поражения. Они представлены узелками цвета нормальной кожи, розовыми или фиолетовыми, асимптомными, диаметром от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Диагноз устанавливается гистологически. Следует также иметь в виду В-клеточную лимфоцитарную лимфому, которая может характеризоваться появлением синюшных узелков на лице.

Эритематозный (себорейный) пемфигус (синдром Сенира—Ашера). Клиническая картина этого заболевания состоит из симптомов пузырчатки, красной волчанки и себорейного дерматита. Очаги поражения иногда очень похожи на ДКВ, но более экссудативны. Диагноз устанавливается на основании обнаружения пузырей и на результатах гистологического исследования пораженной кожи. Эритематозный пемфигус не оставляет рубцовой атрофии.

Периоральный дерматит возникает у людей, длительно смазывающих лицо мазями, содержащими кортикостероиды. Проявляется в виде мелких застойных синюшных или буроватых узелков, обычно вокруг рта, глаз, в нососечных складках. Постепенно формируется диффузное кирпично-красное изменение кожи лица, возникают телеангиэктазии, атрофия. При отмене кортикостероидных мазей отмечается резкое обострение процесса [3].

При сборе анамнеза необходимо уточнить профессию больного, частоту и длительность его пребывания под солнечными лучами или на морозе и ветре, расспросить о предшествующих приемах лекарственных препаратов, усиливающих действие солнечного света. К ним относятся антибиотики, особенно тетрациклинового ряда; гризеофулвин, сульфаниламиды, фторхинолоны, нестероидные противовоспалительные средства, гидралазин, эстрогены и контрацептивы на их основе и др. Обратить внимание на наличие у больного очагов хронической инфекции и интеркуррентных заболеваний, способных вызвать заболевание.

Общий анализ крови не имеет диагностической ценности, но позволяет судить о тяжести течения заболевания (ускоренная СОЭ, лейкопения и лимфопения, тромбоцитопения).

ЛЕ-клетки (волчаночные клетки) характеризуются наличием в цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов округлого бесструктурного образования, напоминающего лизированное ядро светло-фиолетового цвета, занимающего центральную часть клетки с оттесненным к периферии ядром. Патогномоничны для СКВ, но встречаются у 3–7% больных ДКВ.

Антинуклеарные антитела (АНА) и антитела к ядерным компонентам (ДНК нативной и денатурированной) La/SS-B и Ro/SS-A в сыворотке больных указывают на активацию иммунных процессов. АНА обнаруживают почти у 100% больных системной красной волчанкой, но могут встречаться и у 30–40% больных дискоидной красной волчанкой.

Прямая и непрямая РИФ позволяет выявлять фиксированные антитела в зоне базальной мембраны (тест волчаночной полосы). В прямой РИФ используется биопсийный материал больного, в непрямой — сыворотка больного и тест-система (кожа человека или пищевод кролика, морской свинки, крысы). Волчаночная полоса в зоне дермоэпидермального соединения у больных ДКВ обнаруживается в 70% случаев только в очагах поражения в стадии инфильтрации и гиперкератоза, но не в клинически неизменной коже [7].

Лечение красной волчанки требует тесного междисциплинарного взаимодействия. Терапия изначально сориентирована не на лабораторные показатели, а на соответствующее клиническое проявление заболевания. Общие принципы терапии для всех форм красной волчанки: последовательная фотозащита (необходимо избегать воздействия света, фактор фотозащиты > 25); показана при всех формах красной волчанки; отменить провоцирующие лекарства (если в анамнезе имеются прием лекарств высокого риска: гидралазин, хлорпромазин, метилдопа, пеницилламин и среднего риска: изониазид, фенитоин, этосуксимид, пропилтиоурацил); специфическая терапия: при отдельных формах красной волчанки. Женщинам с СКВ следует избегать приема лекарств, содержащих эстрогены. Целесообразность беременности необходимо подробно обсудить с каждой женщиной, поскольку существует возможность обострения красной волчанки во время беременности или в послеродовом периоде. У женщин с дискоидной и легкой системной красной волчанкой противопоказаний к беременности нет, если беременностью пришлось на период ремиссии. Если тест на Ro/SS-A или антифосфолипидные антитела положительный, необходимо проводить соответствующие профилактические мероприятия. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, интерфероны, противосудорожные препараты, гризеофульвин, пироксикам, пеницилламин, спиронолактон, статины также могут вызвать подострую кожную красную волчанку [3].

Медикаментозное лечение больных ДКВ включает антималарийные препараты и топические кортикостероиды. Гидроксихлорохин назначают в дозе 5–6 мг/кг/сут (или 2 таблетки по 200 мг для взрослого среднего веса). Получив ощутимый положительный эффект от лечения, следует постепенно снижать дозу до минимальной поддерживающей, продолжая прием в течение многих месяцев, до 2–3 лет. Учитывая возможное осложнение от приема антималарийных препаратов в виде ретинопатии, необходим регулярный (не реже 1 раза в 6 месяцев) офтальмологический контроль. Перед началом терапии необходимо определить активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы не должны получать гидроксихлорохин из-за риска тяжелого гемолиза. Кроме того, возможны гематологические нежелательные лекарственные реакции (апластическая анемия, лейкопения), повышение показателей трансаминаз, изменения пигментации и другие. Курение, будучи индуктором микросомального окисления ферментов печени, способно до 2 раз уменьшать эффективность противомаларийных препаратов. Прекращение приема поддерживающих доз в 2,5 раза увеличивает риск рецидива ДКВ [7, 10, 11].

Топические глюкокортикостероидные препараты назначают в виде простого нанесения на кожу без окклюзионной повязки минимум на 6–8 недель.

Учитывая важную роль в патогенезе красной волчанки индуцированного ультрафиолетовым облучением свободнорадикального повреждения мембран у больных красной волчанкой, показано включение в лечебный комплекс антиоксидантов (альфа-токоферол по 50–100 мг/сут интермиттирующими курсами: 1 неделю принимать, 1 — перерыв).

Системные кортикостероиды оказывают положительный эффект только в больших дозах, которые нельзя поддерживать длительное время, поэтому их назначения желательно избегать. Азатиоприн, применяемый при тяжелых аутоиммунных заболеваниях (системной красной волчанке, ревматоидном полиартрите), опасен осложнением в виде панцитопении, возникающей у 11% гетерозиготных и 0,3% гомозиготных лиц с мутациями энзима метилтрансферазы тиопурина. Другая нежелательная лекарственная реакция азатиоприна, из-за которой этот препарат не рекомендуется назначать больным красной волчанкой, связана с вызываемой им иммуносупрессией и риском неоплазий [7].

Лечение красной волчанки у беременных женщин проводят только топическими кортикостероидами I или II класса. Применение антималарийных препаратов противопоказано из-за возможности нарушения нормального внутриутробного развития плода. У 1–3% женщин, принимавших во время беременности гидроксихлорохин или хлорохин, рождались слепые или глухие дети.

Критериями эффективности лечения можно считать отсутствие прогрессирования заболевания, уменьшение клинических проявлений и субъективных симптомов, нормализацию лабораторных показателей. Тяжелое, упорное течение дерматоза и отсутствие эффекта от амбулаторного лечения являются показанием к госпитализации. Больным красной волчанкой следует соблюдать вторичную профилактику, заключающуюся в защите кожи от солнечного облучения, трудоустройстве, исключающем травматизацию кожи, и работу под открытым небом. У ряда пациентов через несколько лет может наблюдаться спонтанный регресс, однако по причине возможного развития системной красной волчанки (5–15%) необходим постоянный контроль заболевания. ■

Литература

1. Benseler S. M., Silverman E. D. Systemic lupus erythematosus // *Pediatr Clin North Am.* 2005. № 52. P. 443–467.
2. Arbuckle M. R., McClain M. T., Rubertone M. V. et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus // *N Engl J Med.* 2003. № 349. P. 1526–1533.
3. Родионов А. Н. Красная волчанка. Дерматокосметология. Поражения кожи лица и слизистых. Диагностика, лечение и профилактика. СПб: Наука и Техника. 2011. С. 569–610.
4. Blasco-Morente G., Notario-Ferreira I., Rueda-Villafraña B., Tercedor-Sánchez J. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by golimumab // *Med Clin (Barc).* 2014 Dec 24. P. 768–774.
5. Padilla-España L., Díaz Cabrera R., Del Boz J., Lozano Calero C. Congenital Lupus with Multiorgan Involvement: A Case Report and Review of Literature // *Pediatr Dermatol.* 2015 Feb 7. P. 1245–1250.
6. Кацмбас А. Д., Ломти Т. М. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний. М.: МЕДпресс-информ. 2008. С. 316–318.
7. Помекаев Н. С. Грибовидный микоз. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. С. 576–589.
8. Li C., Wang B., Zhang J., Tan X. Clinical features, treatment and follow-ups of childhood systemic lupus erythematosus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014. № 94 (41). P. 3259–3261.
9. Помекаев Н. С. Грибовидный микоз. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. С. 576–589.
10. Costedoat-Chalumeau N., Dunogué B., Leroux G. et al. A Critical Review of the Effects of Hydroxychloroquine and Chloroquine on the Eye // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015, Feb 12. P. 379–381.
11. Sallmann S., Fiebig B., Hedrich C. M., Heubner G., Gahr M. Systemischer Lupus erythematosus bei Kindern und Jugendlichen // *Z Rheumatol.* 2006. № 65. P. 576–578.

Эффективность комбинированной терапии метотрексатом и сульфасалазином у больных псориатическим артритом

О. Г. Филимонова¹, кандидат медицинских наук
О. В. Симонова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО КГМА МЗ РФ, Киров

Резюме. Изучена клиническая эффективность комбинированной терапии метотрексатом и сульфасалазином у больных псориатическим артритом.

Ключевые слова: псориатический артрит, комбинированная терапия, метотрексат, сульфасалазин.

Abstract. Clinical efficiency of combined therapy with methotrexate and sulfasalazin in patients with psoriatic arthritis was studied.

Keywords: psoriatic arthritis, combined therapy, methotrexate, sulfasalazin.

Псориатический артрит (ПсА) сравним с ревматоидным артритом по темпам прогрессирования, инвалидизации и ухудшению качества жизни (КЖ) пациентов [1–3]. Нередко с самого начала ПсА протекает с выраженным экссудативным компонентом в пораженных суставах, максимальной активностью воспалительного процесса, характеризуется быстропрогрессирующим течением с развитием стойкой функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата уже в течение первых двух лет болезни [4, 5]. В связи с этим лечение ПсА должно быть комплексным, включая препараты, способные не только подавлять активность, но и модифицировать течение болезни [6].

Наряду с появлением новых препаратов для лечения хронических эрозивных заболеваний суставов, в том числе биологических агентов, «золотым стандартом» базисной фармакотерапии ПсА является метотрексат. Его отличает к тому же наиболее выгодное соотношение эффективности и переносимости по сравнению с другими цитотоксическими препаратами [7, 8]. Результаты многих исследований сви-

детельствуют о положительном влиянии метотрексата не только на суставной, но и на кожный синдром [9–11], в то же время низкие дозы препарата не всегда достаточно эффективны в купировании активности и замедлении темпов прогрессирования заболевания [12].

Не вызывает сомнения клиническая эффективность сульфасалазина, особенно у больных с активным периферическим артритом [13, 14], у части больных он способствует разрешению псориатических эфлоресценций [15].

Один из способов повышения эффективности терапии ПсА — применение комбинации нескольких базисных препаратов уже на ранних этапах развития болезни [16]. При этом предполагается получение клинического эффекта через суммацию (при назначении препаратов одной группы) или сочетание различных механизмов действия препаратов, назначаемых в средних или минимальных дозах, без увеличения частоты нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [17]. Комбинированная терапия позволяет снизить риск резистентности к одному из препаратов [18]. Целью настоящего исследования было оценить клиническую эффективность комбинированной терапии метотрексата и сульфасалазина у больных ПсА.

Материалы и методы исследования

Обследовано 50 пациентов с достоверным диагнозом ПсА, согласно критериям CASPAR [19]. Первая группа (n = 20) в качестве базисной терапии получала комбинацию метотрексата 10–15 мг в неделю и сульфасалазина 2 г в сутки (все пациенты с предшествующей недостаточной эффективностью монотерапии метотрексатом или непереносимостью более высоких доз метотрексата). Вторая группа (n = 30) получала только метотрексат 10–15 мг в неделю. Критериями включения в исследование были: достоверный диагноз ПсА, наличие признаков активности заболевания, рентгенологическая стадия I–III, информированное согласие больного на проведение исследования и прием базисных препаратов. Критериями исключения являлись: ПсА без признаков активности, IV рентгенологическая стадия болезни, подозрение на вторичный амилоидоз почек, сопутствующая патология других органов и систем с функциональной недостаточностью, беременность и лактация, инфекционные заболевания, организационные сложности контроля за проводимой терапией. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Основу обследования больных составили общеклинические методы, приня-

¹ Контактная информация:
fioks24@mail.ru

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ПсА		
Клиническая характеристика	MT + CC (n = 20)	MT (n = 30)
Пол: женщины/мужчины	18/2	22/8
Возраст, М ± δ	51,3 ± 7,6	49,2 ± 8,0
Стаж суставного синдрома, М ± δ	9,2 ± 7,5	8,4 ± 7,7
Стаж псориаза, М ± δ	23,0 ± 13,7	16,1 ± 11,4
Стадия псориаза: • стационарная • прогрессирующая	5 15	9 20
Характер вульгарного псориаза: • очаговый • распространенный • атипичный • псориаз ногтей	7 13 — —	14 14 1 1
Полиартрит	17	23
Сакроилеит	4	2
Спондилоартрит	8	9
Степень активности: 1 2 3	2 14 4	4 22 4
Рентгенологическая стадия: I II III	1 14 5	8 16 6
Системные проявления	9	11
Примечание. MT — метотрексат, CC — сульфасалазин; * $p < 0,05$, статистическая значимость различий между группами согласно однофакторному дисперсионному анализу; n — число пациентов.		

тые в ревматологической практике: боль в суставах оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), выраженность и длительность утренней скованности, число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, суставной индекс, а также оценка больными своего самочувствия и утомляемости оценивались по ВАШ. Выраженность клинического эффекта у больных ПсА оценивали по динамике ACR — крите-

риев, модифицированных для ПсА [13]. Оценка псориатического поражения кожи проводилась с помощью индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) (от 0 до 72 баллов).

КЖ больных определяли по опроснику SF-36 (Short Form-36-Item Health Survey) с вычислением 8 основных показателей: ФФ — физическое функционирование, РФФ — ролевое физическое функционирование, Б —

боль, ОЗ — общее здоровье, Ж — жизнеспособность, СФ — социальное функционирование, РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ — психическое здоровье. Оценку функционального статуса проводили при помощи опросника HAQ (Health Assessment Questionnaire). Основные клинические параметры, показатели КЖ определяли до лечения, через 1, 3 и 6 месяцев терапии. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Кировской ГМА.

Для статистической обработки материала использовали специализированный статистический пакет SPSS 13.0. В группах вычисляли среднее арифметическое (М), среднеквадратическое отклонение (σ), среднюю ошибку среднего арифметического (m), доверительный интервал. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты

Как видно из табл. 1, в группах среди пациентов преобладали женщины со II степенью активности ПсА. Средний возраст больных, стаж псориаза и суставного синдрома достоверно не отличались. Большинство больных в группах имели полиартритический вариант суставного синдрома, вульгарный очаговый или распространенный псориаз в стационарной или прогрессирующей стадии. Рентгенологически в обеих группах выявлена преимущественно II стадия по Штейнброкеру. У всех пациентов до лечения было выявлено снижение функциональных возможностей периферических суставов.

Таблица 2

Динамика клинических показателей под влиянием терапии у больных ПсА (М ± σ)				
Показатель	До лечения		Через 6 мес	
	MT + CC (n = 20)	MT (n = 30)	MT + CC (n = 15)	MT (n = 29)
ЧБС	14,1 ± 10,5	17,3 ± 12,3	6,0 ± 7,1***	7,8 ± 8,3**
Суставной индекс	19,0 ± 10,2	16,3 ± 8,9	7,4 ± 8,3***	8,4 ± 8,1***
ЧПС	9,1 ± 9,0	11,1 ± 7,9	3,3 ± 5,5***	3,3 ± 4,3***
Боль по ВАШ	57,1 ± 18,4	57,5 ± 20,5	34,9 ± 22,8**	40,9 ± 18,6**
Скованность, мм	60,6 ± 24,1	59,1 ± 26,4	42,5 ± 26,7*	40,7 ± 22,7**
Длительность скованности, мин	161,3 ± 215,1	111,8 ± 88,6	96,1 ± 179,2*	67,5 ± 68,9**
Утомляемость, мм	63,4 ± 17,0	57,5 ± 20,4	51,2 ± 17,5*	48,6 ± 20,3*
Самочувствие, мм	48,8 ± 23,0	51,6 ± 15,5	39,1 ± 16,0	35,9 ± 16,9***
PASI, баллы	7,6 ± 5,5	5,6 ± 5,7	6,8 ± 4,6**	3,7 ± 3,7*
HAQ	0,88 ± 0,57	0,75 ± 0,47	0,66 ± 0,64*	0,51 ± 0,50**
Примечание. MT — метотрексат, CC — сульфасалазин; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; достоверность различий по отношению к показателям до лечения; n — число пациентов.				

Лечение проводили в условиях ревматологического отделения, после тщательного клинико-лабораторного обследования для уточнения диагноза и выявления противопоказаний.

У пациентов, получающих комбинированную терапию, положительная динамика параметров суставного синдрома наблюдалась уже к 1-му месяцу терапии. Наибольшего изменения претерпели такие показатели, как ЧБС и ЧПС, достоверно уменьшились и остальные показатели. В процессе поддерживающей терапии клинический эффект метотрексат + сульфасалазин сохранялся к 3-му и 6-му месяцу лечения практически по всем оцениваемым клиническим показателям (табл. 2), к тому же к концу наблюдения достоверно улучшился функциональный статус по НАQ.

В группе больных, получавших метотрексат, к 1-му месяцу терапии достоверно улучшились все показатели, кроме утомляемости. К 6-му месяцу терапии сохранялось достоверное улучшение по всем клиническим показателям, а также показателя НАQ.

Комбинированная базисная терапия приводила к снижению активности, а в ряде случаев к ремиссии заболевания у 20% пациентов, а в группе монотерапии метотрексатом — у 13,3%.

При оценке эффективности терапии согласно критериям ACR было выявлено, что через 1 месяц терапии ACR 20 имели 81,3% пациентов, получающих метотрексат + сульфасалазин, и 69% больных, принимающих метотрексат. Примерно половина пациентов, получающих базисную терапию, соответствовала критериям ACR 50. Через 3 месяца терапии ACR 20 имели 62,5% больных в группе метотрексат + сульфасалазин, 75,9% в группе метотрексат.

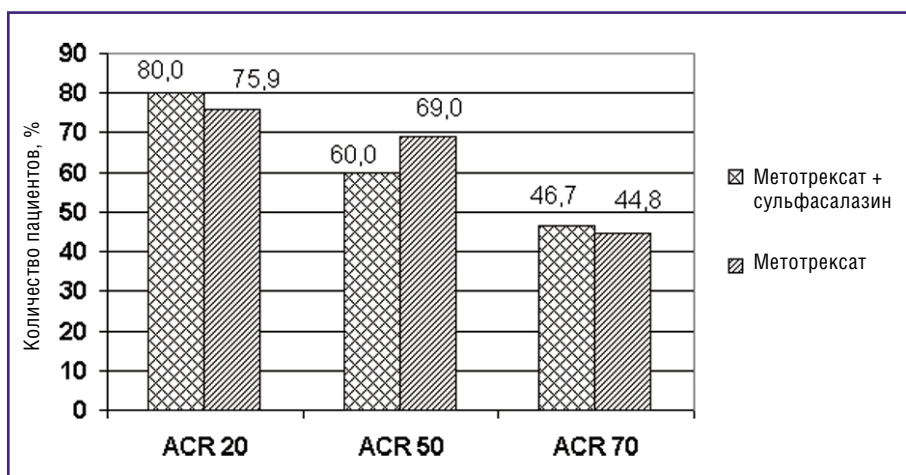


Рис. Клиническая эффективность комбинированной терапии и монотерапии метотрексатом через 6 месяцев лечения согласно критериям ACR у больных ПсА

К концу наблюдения (рис.) в группах больных, получающих базисную терапию, увеличилось число пациентов, имеющих улучшение ACR 70. В целом к 6-му месяцу терапии наибольшее число ответчиков было в группе метотрексат + сульфасалазин — 80,0%, несколько меньше в группе метотрексата — 75,9%.

Переносимость терапии во всех группах была удовлетворительной. НЛР отмечены у 6 человек в группе комбинированной терапии, у 7 — в группе метотрексата. Наиболее часто встречались диспептические расстройства и повышение трансаминаз. НЛР потребовали отмены препарата у 5 пациентов, получающих метотрексат + сульфасалазин, и только у 1 больного, получающего метотрексат. В других случаях они были выражены умеренно и проходили самостоятельно при уменьшении дозы лекарственных средств или увеличении интервала между приемами.

При изучении динамики показателей КЖ было установлено, что на фоне ком-

бинированной терапии к концу стационарного этапа лечения и 3-му месяцу терапии достоверное улучшение произошло только по показателям РФФ и ПЗ. К 6-му месяцу терапии также достоверно увеличились показатели ФФ, Б, Ж и СФ (табл. 3).

В группе больных, получающих метотрексат, к 1-му месяцу терапии улучшились показатели ОЗ, Ж и СФ, к 3-му и 6-му месяцу — все показатели, кроме РЭФ.

Обсуждение

В процессе терапии базисными препаратами отмечена положительная динамика клинических показателей, отражающих выраженность воспалительного процесса в суставах у большинства больных ПсА. Произошло уменьшение ЧБС и ЧПС, боли в суставах по ВАШ, утомляемости, выраженности и длительности утренней скованности. К концу 1-го месяца терапии наиболее эффективной оказалась комбинированная терапия, к 3-му

Таблица 3

Динамика показателей КЖ под влиянием терапии у больных ПА (M ± σ)

Показатель		До лечения		Через 6 мес	
		MT + CC (n = 20)	MT (n = 30)	MT + CC (n = 15)	MT (n = 29)
SF-36	ФФ	48,1 ± 26,0	47,1 ± 24,9	56,1 ± 31,6*	55,7 ± 29,1*
	РФФ	7,8 ± 19,8	19,0 ± 28,1	31,3 ± 42,8*	31,0 ± 43,1
	Б	39,4 ± 14,1	34,5 ± 17,1	50,4 ± 23,4*	49,7 ± 22,5**
	ОЗ	44,1 ± 13,2	39,8 ± 16,6	45,4 ± 19,2	49,2 ± 20,4**
	Ж	45,0 ± 14,1	34,5 ± 13,8	51,2 ± 19,6**	49,1 ± 20,7**
	СФ	53,9 ± 18,7	54,7 ± 21,8	58,8 ± 26,9*	66,2 ± 23,3*
	РЭФ	27,1 ± 44,3	42,5 ± 38,7	43,6 ± 43,9	48,3 ± 45,1
	ПЗ	47,8 ± 17,6	44,4 ± 17,7	56,0 ± 20,9*	60,3 ± 18,4***

Примечание. MT — метотрексат, CC — сульфасалазин; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; достоверность различий по отношению к показателям до лечения; n — число пациентов.

месяцу — терапия метотрексатом. К 6-му месяцу лечения высокоэффективны были оба вида базисной терапии, а также наблюдалось достоверное уменьшение кожного индекса PASI.

Эволюция прогрессирующей стадии псориаза в стационарную, купирование кожного синдрома наблюдались в обеих группах пациентов, получающих болезнь-модифицирующие препараты ($p < 0,05$), что соответствует данным литературы [7, 9, 11].

Имеются работы, посвященные изучению эффективности комбинированной терапии ПсА базисными препаратами с включением метотрексата. G. Provenzano и соавт. [20] оценивали эффективность комбинированной терапии инфликсимабом и метотрексатом в низких дозах у больных, ранее не отвечавших на монотерапию метотрексатом, комбинированную терапию метотрексатом и сульфасалазином, метотрексатом и циклоспорином. Исследователи наблюдали улучшение ACR 20 у 50% больных через 10 недель лечения и у 83,3% больных к 26-й неделе терапии. Клинический эффект на уровне ACR 70 регистрировался у 25% через 2,5 месяца и у 33,3% пациентов к 6-му месяцу лечения. В исследовании О. В. Симоновой, Б. Ф. Немцова [21] эффективность комбинированной терапии проспирином и метотрексатом по ACR 20 была более высокой уже на стационарном этапе (85,7%) и в процессе поддерживающей терапии (88%).

Возможности метода оценки КЖ как критерия эффективности лечения у больных ПсА используются зарубежными и отечественными авторами [21–24]. В данном исследовании изучены показатели КЖ у больных ПсА и их динамика под влиянием базисной терапии.

Было выявлено, что к 1-му и 3-му месяцу терапии большее улучшение по опроснику SF-36 было достигнуто в группе метотрексата. К концу наблюдения статистически значимое улучшение по большинству показателей наблюдалось в обеих группах пациентов, что косвенно указывает на полноту клинического эффекта. Показатель НАQ к 6-му месяцу наблюдения улучшался в обеих группах пациентов.

Таким образом, комбинированная терапия базисными препаратами метотрексатом и сульфасалазином приводит к клиническому улучшению по критериям ACR 20 у большинства больных ПсА (80% пациентов), уменьшает

индекс тяжести псориаза ($p < 0,05$), оказывает положительное влияние на КЖ больных, причем максимальное улучшение показателей происходит к 6-му месяцу терапии ($p < 0,05$). Однако в нашем исследовании она не превышает по эффективности монотерапию метотрексатом, но чаще требует отмены препаратов ($p < 0,05$). Это может быть связано с более тяжелым течением заболевания в группе пациентов, получающих метотрексат + сульфасалазин. Следовательно, комбинированная терапия может быть рекомендована больным ПсА с предшествующей недостаточной эффективностью монотерапии метотрексатом или непереносимостью более высоких доз метотрексата. ■

Литература

1. Lindqvist U. R., Alenius G. M., Husmark T. et al. The Swedish early psoriatic arthritis register — 2-year followup: a comparison with early rheumatoid arthritis // J Rheumatol. 2008. Vol. 35. № 4. P. 668–673.
2. Rahman P. Current Challenges in the Genetics of Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA 2009 Annual Meeting // J. Rheumatol. 2011. Vol. 38. № 3. P. 564–566 (217).
3. Sokoll K. B., Helliwell P. S. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis // J. Rheumatol. 2001. Vol. 28. P. 1842–1846.
4. Бадюкин В. В., Корсакова Ю. Л. Интенсивная терапия псориатического артрита. I. Влияние на основные синдромы заболевания // Научно-практическая ревматология. 2006. № 4. С. 70–79.
5. McHugh N. J., Balachrishnan C., Jones S. M. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study // Rheumatology. 2003. Vol. 42. P. 778–783.
6. Ritchlin C. T., Kavanaugh A., Gladman D. D. Treatment recommendations for psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. № 9. P. 1387–1394.
7. Бадюкин В. В. Клиника и диагностика псориатического артрита. В кн. Псориаз и псориатический артрит / Под ред. В. А. Молочкова. М.: Товарищество науч. изданий КМК. Авторская академия. 2007. С. 197–276.
8. Шостак Н. А., Клименко А. А. Современные подходы к диагностике и лечению псориатического артрита // Тер. архив. 2008. Т. 80. № 10. С. 82–87.
9. Ceronis A., Kavanaugh A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2010. Vol. 28 (Suppl 61). P. 132–137.
10. Malesci D., Tirri R., Buono R., LaMontagna G. Leflunomide of psoriatic arthritis: a

retrospective study of discontinuation rate in daily clinical practice compared with methotrexate // Clin. Exp. Rheumatol. 2007. Vol. 25. № 6. P. 881–884.

11. Marquerie L., Flipo R. M., Grardel B. et al. Use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with psoriatic arthritis // Rev. Rheum. 2002. Vol. 69. P. 498–504.
12. Бадюкин В. В. Современная терапия псориатического артрита // Consilium medicum. 2005. Т. 3. № 7. С. 181–188.
13. Braun J. Therapy of spondyloarthritis // Adv. Exp. Med. Biol. 2009. Vol. 649. P. 133–147.
14. Nash P., Clegg D. O. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs // Ann. Rheum. Dis. 2005. Vol. 64 (Suppl. 2). P. 74–77.
15. Clegg D. O., Reda D. J., Mejias E. et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study // Arthr. Rheum. 1996. Vol. 39. № 12. P. 2013–2020.
16. Насонов Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — современные рекомендации // Врач. 2007. № 1. С. 38–42.
17. Насонов Е. Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. М.: Филоматис, 2005. 196 с.
18. Бадюкин В. В., Корсакова Ю. Л., Барскова В. Г. и др. Терапия псориатического артрита инфликсимабом // Современная ревматология. 2009. № 1. С. 29–34.
19. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54. P. 2665–2673.
20. Provenzano G., Termini A., Le Moli C. et al. Efficacy of infliximab in psoriatic arthritis resistant to treatment with disease modifying antirheumatic drugs: an open pilot study // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 62. P. 4–9.
21. Симонова О. В., Немцов Б. Ф. Комбинированное лечение проспирином и метотрексатом больных псориатическим артритом // Тер. архив. 2005. Т. 77. № 8. С. 60–64.
22. Пчелинцева О. А., Коротаева Т. В., Корсакова Ю. Л. и др. Эффективность и переносимость лефлуномида при псориатическом артрите // Рус. мед. журнал. 2006. Т. 14. № 25. С. 1852–1858.
23. Cantini F., Niccoli L., Nannini C. et al. Frequency and duration of clinical remission in patients with peripheral psoriatic arthritis requiring second-line drugs // Rheumatology (Oxford). 2008. Vol. 47. P. 872–876.
24. Gladman D., Mease P., Ritchlin Ch. et al. Adalimumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis. Forty-Eight Week Data From the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial // Arthr. Rheum. 2007. Vol. 56 (2). P. 476–478.

Проблемы лечения боли при остеоартрозе: место нимесулида

Н. В. Чичасова, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Показана эффективность и безопасность применения селективных ингибиторов ЦОГ-2, в частности, нимесулида, при заболеваниях суставов. Нимесулид характеризуется отсутствием отрицательного влияния на суставной хрящ и положительно влияет на состояние эндотелия сосудов.

Ключевые слова: заболевания суставов, лечение, нестероидные противовоспалительные препараты, селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Abstract. Efficiency and safety of the use of selective COG-2 inhibitors were indicated, in particular, nimesulide, in joint diseases. Nimesulide is characterized by absence of negative effect on articular cartilage and has positive influence on the state of vascular endothelium.

Keywords: joint diseases, treatment, non-steroid anti-inflammatory preparations, selective COG-2 inhibitors.

Самым распространенным поражением суставов с нарушением функции больного является остеоартроз (ОА) [1, 2]. По влиянию на состояние здоровья ОА занимает среди всех заболеваний 4-е место у женщин и 8-е у мужчин. Риск утраты трудоспособности в группе больных гонартрозом сравним с таковым у пожилых пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и выше, чем при других болезнях у этой категории больных. По данным недавнего эпидемиологического исследования в рамках межрегиональной программы «Социальные и экономические последствия РЗ» (76136 чел. в 12 регионах РФ), распространенность остеоартроза в России составляет 13,3% [3].

Сложности ведения больных ОА в первую очередь обусловлены тем, что наиболее часто он развивается у лиц пожилого возраста, причем частота симптоматического ОА нарастает с каждым годом жизни. Высокая инвалидизация больных ОА коленных суставов служит причиной того, что ежегодная частота артропластических операций среди пациентов старше 65 лет в Европе составляет в среднем 0,5–0,7 на 1000 населения [4]. Известно, что развитие ОА у женщин приводит к уменьшению продолжительности жизни в среднем на 10–15 лет. Боль и ограничение функциональной активности суставов приводят к снижению качества жизни и повышению риска развития или прогрессирования сопутствующей патологии и смертности. Показано, что уменьшение продолжительности жизни у пожилого контингента в большей степени зависит от интенсивности боли, чем от наличия сопутствующих, потенциально угрожающих жизни заболеваний (например, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и др.). Именно коморбидность является одной из важнейших проблем лечения больных ОА [5]. Нарастающая частота пациентов с ОА, а также то, что примерно треть из них имеет ту или иную степень нетрудоспособности, определяют актуальность своевременно начатого и эффективного лечения ОА, что имеет большое социальное и экономическое значение. За последнее десятилетие неоднократно публиковались международные рекомендации по лечению ОА различной локализации, что отражает повы-

шенное внимание международных обществ и комитетов к проблеме лечения ОА [6–12].

Современная терапия ОА преследует две основные цели — уменьшение патологической симптоматики и предотвращение дальнейшего прогрессирования дегенеративных процессов в суставном хряще и субхондральной кости. Препараты, используемые в лечении ОА [6], подразделяют на следующие группы:

1. Симптоматические средства быстрого действия (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, ацетаминофен, опиоидные анальгетики, кортикостероиды и др.), которые оказывают влияние на клинические симптомы заболевания (боль, воспаление и др.).
2. Модифицирующие средства замедленного действия (глюкозамин, хондроитин, диацереин, гиалуроновая кислота, неомыляемые соединения авокадо и сои — SYSADOA), эффект которых проявляется более медленно по сравнению с симптоматическими средствами и длится после окончания их применения. Данные фармакологические агенты обладают хондромодифицирующим действием, предупреждая деградацию суставного хряща.

Хорошо известно, что именно обезболивание является первоочередной задачей клинициста в лечении ОА любой локализации. Боль при ОА является независимым предиктором прогрессирования болезни. Но проведение анальгетической терапии у лиц пожилого возраста осложняется наличием сопутствующей патологии, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5, 13].

Учитывая сложности лечения ОА, Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) провело анализ предложений различных экспертных групп для создания консенсуса по ведению больных ОА [12]. Необходимость создания консенсуса была связана и с разными подходами к лечению ОА на разных континентах. Не всегда, подчас преднамеренно, не рекомендовались способы лечения (в частности, медленнодействующими препаратами), подтвержденные клиническими исследованиями и данными метаанализов. Например, в рекомен-



Рис. 1а. Алгоритм ведения больных ОА ESCEO 2014

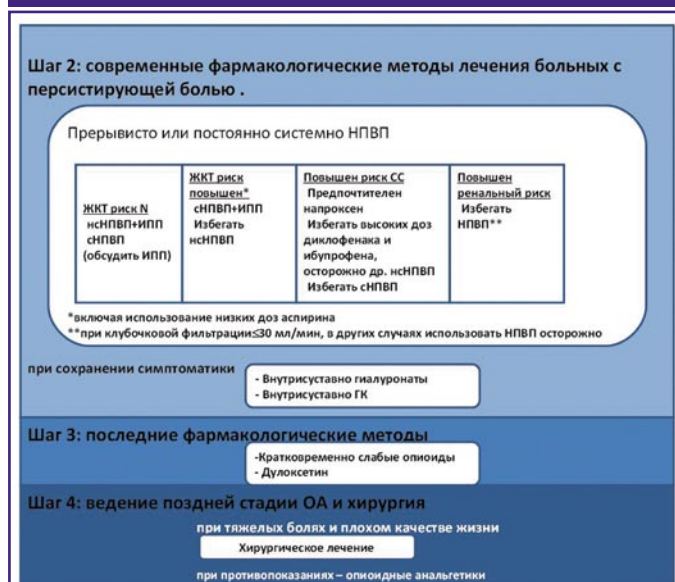


Рис. 1б. Алгоритм ведения больных ОА

зал, что подавляющее большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ) оценки его роли при хронической боли были продолжительностью не более 6 месяцев, а достоверный эффект зарегистрирован в 6-месячном исследовании только в отношении функции, но не боли [15]. Данные этого метаанализа согласуются с рекомендациями OARSI, отмечающими малый обезболивающий эффект парацетамола [9]. Кроме того, использование парацетамола увеличивает риск ЖКТ-осложнений и достоверного повышения аминотрансфераз [7].

Учитывая медленное развитие симптоматического эффекта медленнодействующих препаратов, НПВП остаются препаратами первой линии в лечении боли и воспаления у больных ОА. Они в идеале (что не всегда достижимо на практике) должны применяться короткими курсами, хотя и это не предохраняет от развития осложнения со стороны ЖКТ (рис. 2) [16] и не всегда обеспечивает стабильное обезболивание. С учетом «хондронегативного» действия большинства неселективных НПВП (нсНПВП) на метаболизм суставного хряща [17] предпочтительнее использовать селективные НПВП (сНПВП), что не всегда возможно при высоком риске СС-осложнений. Именно поэтому вопросы безопасности применения НПВП обсуждались на Экспертном совете с участием членов Ассоциации ревматологов России, Российского общества по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского кардиологического общества, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Ассоциации междисциплинарной медицины, Российской ассоциации паллиативной медицины. Результатом такого обсуждения было создание Клинических рекомендаций по рациональному применению НПВП в клинической практике 2015 [18].

В соответствии с Клиническими рекомендациями выбор препарата должен основываться с учетом факторов риска развития осложнений лечения. Следует учитывать неблагоприятные лекарственные взаимодействия у больных с коморбидностью, в первую очередь с гипотензивными препаратами (рис. 3) [19], эффект которых уменьшается при сочетанном применении с НПВП (кроме блокаторов мембран кальциевых каналов). Кроме того, НПВП способны усилить гипогликемический эффект препаратов, применяемых при сахарном диабете, необходимость применения у больных совместно с НПВП низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК), антикоагулянтов и глюкокортикоидов является высоким риском ЖКТ-осложнений (кровотечений) (рис. 4) [20].

Следует подчеркнуть, что степень селективности препарата в отношении ингибирования ЦОГ-2 не всегда связана с увеличением ЖКТ-безопасности препарата. Селективность эторикоксиба выше, чем других сНПВП, однако в сравнении с диклофенаком частота осложненных событий со стороны верхних отделов ЖКТ не различалась (рис. 5) [21], хотя общая частота нежелательных явлений этой локализации на эторикоксибе была достоверно меньше, чем на диклофенаке ($p < 0,0001$).

В клинической практике селективные ингибиторы ЦОГ-2 заняли прочное место, хотя до сих пор не весь потенциал их возможностей используется практическими врачами. Широко обсуждалась их потенциальная токсичность, в первую очередь в отношении ССС. По заключениям международных экспертов нежелательные явления со стороны ССС возникают при использовании любых НПВП. Применение нсНПВП также связано с увеличением риска

дациях Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) применение хондроитин сульфата (ХС) и глюкозамина (ГА) сульфат является условно рекомендуемым, а внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты не рекомендуется. Общество ESCEO собрало 13 экспертов (11 ревматологов: 8 из Европы, 2 из США и 1 из Канады, 1 эпидемиолог, 1 клинический научный работник), которые специализируются в проведении, анализе и интерпретации клинических исследований при ОА. Таким образом, был создан алгоритм ведения больных ОА (рис. 1а, 1б), в котором четко прослеживается осторожный подход к применению НПВП, подтверждается эффективность медленнодействующих ХС и ГА, внутрисуставного введения гиалуронатов. Примечательно, что эксперты в настоящее время считают, что назначение медленнодействующих препаратов («хондропротекторов») должно осуществляться уже на первых этапах лечения ОА. Предлагая парацетамол как препарат, с которого следует начинать обезболивание, авторы основываются на данных по его безопасности, хотя последний метаанализ [14] пока-

развития артериальной гипертензии (АГ) и увеличением риска острых сосудистых катастроф (инфаркта миокарда и инсульта). Кроме того [22]:

- краткосрочный прием (в течение 7 дней) НПВП удваивает вероятность ($OR = 2,1$) госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН);
- прием НПВП пациентами с заболеваниями сердца в анамнезе увеличивает (в 10 раз) вероятность ($OR = 10,5$) госпитализации по поводу СН по сравнению с пациентами, не принимающими НПВП ($OR = 1,6$);
- вероятность госпитализации по поводу СН связана с дозой НПВП;
- с приемом НПВП связано 19% госпитализаций по поводу СН;
- НПВП-индуцированная СН может иметь даже более важное медицинское значение, чем НПВП-гастропатия.

Нимесулид много лет используется в клинической практике в России. Препарат зарегистрирован и для лечения детей с соответствующим особо тщательным контролем по безопасности. Нимесулид относится к селективным ингибиторам ЦОГ-2, что доказано в исследованиях *in vitro* на молекулярных моделях [23] и *in vivo* [24].

По данным многолетнего эндоскопического контроля за переносимостью различных НПВП можно отметить, что нимесулид не отличается по безопасности от других селективных ингибиторов ЦОГ-2 (рис. 6) и явно уменьшает частоту повреждений слизистой верхних отделов ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП. Хорошую переносимость нимесулида в отношении ЖКТ отмечали как отечественные авторы (табл. 1) [25], так и зарубежные — по данным контролируемых исследований [26, 27], постмаркетингового изучения переносимости нимесулида в 17 странах у 118 831 385 больных [28, 29]. Весьма интересны данные когортного исследования по оценке риска развития поражения ЖКТ на фоне применения нимесулида и других НПВП, включившего 588 827 больных (табл. 2) [30]. Авторы отметили, что риск повреждения верхних отделов ЖКТ в пересчете на 1000 пациенто-лет с 2001 по 2008 год снизился с 4,45 до 2,21. Относительный риск (RR) (95% CI) для таких НПВП, как рофекоксиб, целекоксиб и нимесулид, был < 2 , для напроксена, ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба и мелоксикама — < 5 , для кетопрофена, пироксикама и кеторолака ≥ 5 . Интересен факт (табл. 2), что смена НПВП (что часто делается в реальной клинической практике) увеличивала относительный риск осложнений до 4,92.

Применение всех нсНПВП ведет к повреждению интерстиция почек. Поэтому в алгоритме лечения больных ОА 2014 г. [12] особо отмечена нежелательность назначения НПВП при явной почечной патологии. Фермент ЦОГ-2 в интерстиции почек отсутствует, поэтому назначение селективных ЦОГ-2 ингибиторов не влияет на уровень клубочковой фильтрации. Анализ сообщений о нежелательных реакциях со стороны почек за 10 лет применения нимесулида у 100 000 пациентов (с 1988 по 1997 гг.) продемонстрировал 11 сообщений, из которых только в четырех случаях проводилась монотерапия нимесулидом [31]. Исходя из этих данных, возможно применение нимесулида (как и других ингибиторов ЦОГ-2) при хронической почечной недостаточности 1–2 степени в неизмененных суточных дозировках, требуемых для подавления воспалительного процесса.



Рис. 2. Назначение НПВП короткими курсами не гарантирует защиту от развития кровотечений

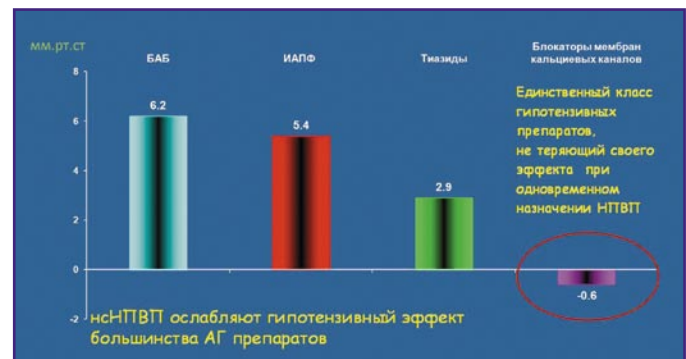


Рис. 3. Повышение АД на фоне одновременного применения НПВП и антигипертензивных препаратов

Таблица 1
Частота повреждений слизистой ЖКТ, выявленных при ЭГДС в Институте ревматологии РАМН за период 2000–2005 гг. (данные А. Е. Каратеева)

Препарат	Число больных	Частота патологии ЖКТ (% от общего числа больных)	
		Единичные эрозии	Множественные эрозии + язва
Неселективные НПВП			
Диклофенак	3088	13,6	17,5
Индометацин	401	14,5	17,7
Пироксикам	199	13,1	19,1
Ибупрофен	120	21,7	19,2
Селективные ингибиторы ЦОГ-2			
Нимесулиды	263	11,0	9,9
Мелоксикам	213	13,5	11,3
Целебрекс	145	6,3	7,3

нсНПВП во многих случаях оказывают негативное влияние на функцию печени, особенно диклофенак. Влияние сНПВП на печень сопоставимо с плацебо. Говоря о переносимости НПВП со стороны печени, особенно в связи с полемикой, периодически возникающей в печати, следует привести конкретные статистические данные:

А. При кратковременном использовании нимесулида повышение АСТ и АЛТ отмечается у 0,4% больных, при использовании его более 6 месяцев — у 1,5% больных (Boelsterli U. // Drug Saf., 2002, 25, 633–648), напомним, что прием диклофенака вызывает повышение АСТ и АЛТ примерно у каждого 5-го больного.

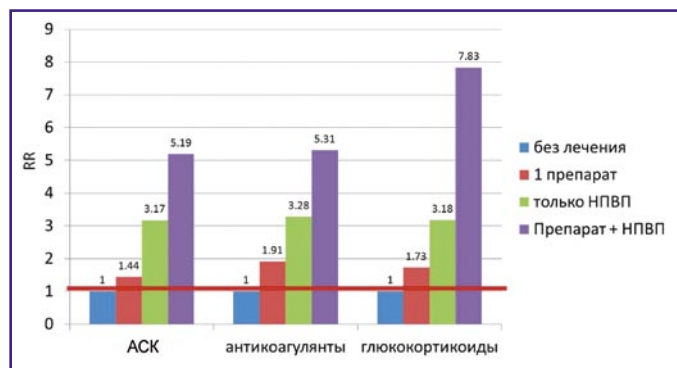


Рис. 4. Изменение риска (RR) серьезного повреждения ЖКТ (кровотечение) при комбинации НПВП с АСК, антикоагулянтами и глюкокортикоидами

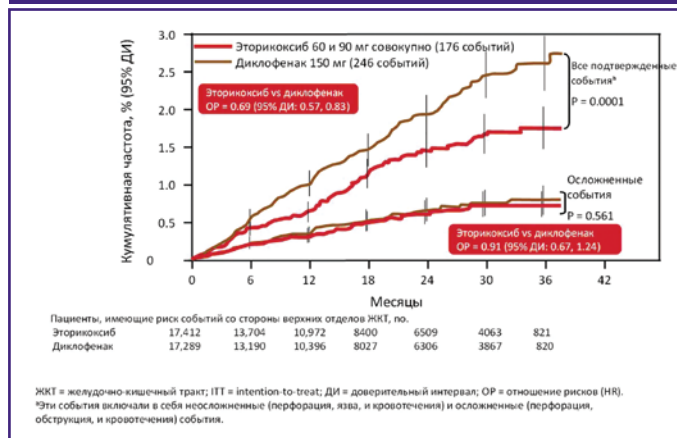


Рис. 5. Программа MEDAL: подтвержденные события со стороны верхних отделов ЖКТ (ITT)

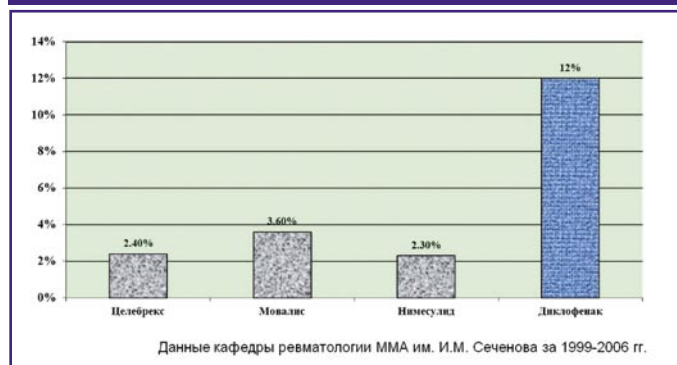


Рис. 6. Частота язвообразования (%) при лечении с НПВП в реальной врачебной практике в сравнении с диклофенаком

- В. По сообщению органов здравоохранения Финляндии с 1985 года по 2002 год во всем мире было зарегистрировано лишь 195 случаев непереносимости нимесулида со стороны печени ([www/pharmabiz.com](http://www.pharmabiz.com)).
- С. При регистрации нимесулида для использования в детской практике в Индии было проведено исследование его безопасности 600 педиатрами, при этом не было ни одного сообщения о тяжелых гепатотоксических реакциях (Kulkarni S. // Curr. Sci. 2002, 83, 1442–1443).
- Д. В крупном популяционном исследовании гепатотоксичности нимесулида G. Traversa et al. (BMJ. 2003, 327, 18–22) представлен анализ частоты лекарственного поражения печени у 400 тыс. больных, получавших различные НПВП за период 1997–2001 гг. Было показано, что НПВП

в целом повышают риск развития патологии печени, однако частота данной патологии очень низкая (общая частота гепатопатий — 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет, относительный риск 1,4). При этом нимесулид вызывал гепатопатии в 35,3 случая на 100 тыс. пациенто-лет. Это значительно реже, чем диклофенак — 39,2 и ибупрофен — 44,6. Тяжелое поражение печени (цитоллиз, холестатический синдром) при применении НПВП — редкое осложнение (1 случай на 10 тыс. больных).

НПВП-индуцированная гепатопатия носит характер метаболической или иммунологической идиосинкразии. Факторами риска ее развития являются: пожилой возраст, женский пол, патология гепатобилиарной системы, тяжелые сопутствующие заболевания, сочетанный прием препаратов, влияющих на метаболизм НПВП, генетические аномалии, гипоальбуминемия, гепатотоксические реакции в анамнезе.

При многолетнем использовании нимесулида в РФ не было зарегистрировано увеличение частоты гепатотоксических реакций у больных с ОА и РА. Примечательно, что применение нимесулида у 81 больного подагрой [32], т. е. у пациентов, имеющих немало факторов риска лекарственного повреждения печени (употребление алкоголя, жировой гепатоз печени, частое развитие желчнокаменной болезни и др.), не было зарегистрировано изменения биохимических параметров, отражающих функциональную способность печени: АСТ до лечения 25,4 ммоль/л, после лечения 22,0 ммоль/л; соответственно АЛТ 37,3 и 33,6 ммоль/л и щелочная фосфатаза 169,6 и 177,4 ммоль/л [32].

Оценка течения АГ при применении нимесулида оценена в нескольких отечественных исследованиях [33, 34]. В первое исследование было включено 40 больных ОА и РА, имеющих АГ не менее 5 лет и получающих стабильную дозу антигипертензивных препаратов в течение не менее 6 месяцев, без явных проявлений СН. Всем больным после 3-дневного периода перерыва в приеме НПВП (ибупрофен, мелоксикам, кетопрофен, диклофенак) назначался рандомизированно либо диклофенак в дозе 100–150 мг/сутки, либо нимесулид в дозе 200–400 мг/сутки на 20 дней. Артериальное давление (АД) регистрировалось 6 раз в сутки: после пробуждения, перед первым приемом антигипертензивных или нитратных препаратов, через 2 часа после их приема и далее еще 3 раза с равными промежутками в течение всего периода «отмывки», первую и последнюю неделю приема НПВП, в остальное время исследования АД регистрировалось 4 раза в сутки каждые 3 часа с момента пробуждения. Пациенты в течение периода исследования вели дневник с указанием АД, приема антигипертензивных препаратов и нежелательных реакций. Результаты мониторингирования приведены в табл. 3. После периода «отмывки», когда АД несколько повышалось в обеих группах, далее в течение 1-й недели лечения, как видно из данных табл. 3, различия в среднем систолическом и диастолическом АД были достоверно выше при приеме диклофенака, а на фоне нимесулида практически не отличались от исходного ($p < 0,001$). У 16 из 20 больных, получавших диклофенак, отмечено негативное влияние препарата на течение АГ — повышение систолического и/или диастолического АД, сопровождавшееся неприятными субъективными ощущениями — головная боль, кардиалгии (16), развитие гипертонического криза (2 больных — отмена диклофенака через 6–14 дней приема), увеличение потребности в приеме антигипертензивных препаратов (6 больных). Среди больных, получавших нимесулид, не отмече-

Таблица 2

Приблизительные и скорректированные значения относительного риска развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, связанных с использованием различных НПВП

Применение НПВП	Случаи (n = 2735)		Контроли (n = 27011)		Приблизительные значения ОР (95% ДИ)	Значения ОР, скорректированные по возрасту и полу (95% ДИ)	Скорректированные значения ОР* (95% ДИ)
	n	%	n	%			
Не применяли	1357	49,6	17215	63,7	1,0	1,0	1,0
Применение в настоящее время	506	18,5	1837	6,8	4,00 (3,55–4,51)	3,32 (2,92–3,78)	3,28 (2,86–3,76)
Применение только НПВП в настоящее время	353	12,9	1510	5,6	3,39 (2,96–3,87)	2,85 (2,47–3,29)	2,83 (2,43–3,29)
Рофекоксиб	10	0,4	109	0,4	1,47 (0,76–2,83)	1,03 (0,52–2,03)	0,84 (0,41–1,74)
Целекоксиб	24	0,9	170	0,6	2,24 (1,45–3,47)	1,57 (1,00–2,47)	1,38 (0,85–2,24)
Нимесулид	42	1,5	412	1,5	1,45 (1,05–2,00)	1,41 (1,00–1,98)	1,53 (1,08–2,18)
Напроксен	8	0,3	39	0,1	3,10 (1,43–6,71)	2,97 (1,30–6,81)	2,74 (1,14–6,59)
Ибупрофен	24	0,9	84	0,3	3,78 (2,39–5,99)	3,11 (1,90–5,10)	3,04 (1,81–5,12)
Диклофенак	81	3,0	271	1,0	4,28 (3,31–5,55)	3,26 (2,47–4,32)	3,24 (2,40–4,36)
Эторикоксиб	16	0,6	55	0,2	3,24 (2,40–4,36)	2,98 (1,63–5,46)	3,27 (1,72–6,19)
Мелоксикам	13	0,5	36	0,1	5,47 (2,87–10,45)	4,23 (2,14–8,37)	4,47 (2,16–9,27)
Кетопрофен	30	1,1	72	0,3	5,92 (3,84–9,15)	5,49 (3,40–8,87)	5,45 (3,29–9,05)
Пироксикам	37	1,4	100	0,4	5,56 (3,77–8,20)	4,96 (3,23–7,62)	5,70 (3,65–8,89)
Кеторолак	47	1,7	26	0,1	24,42 (15,04–39,66)	25,63 (14,51–45,28)	21,76 (11,93–39,70)
Другие НПВП	21	0,8	136	0,5	2,20 (1,38–3,51)	1,83 (1,11–3,03)	1,72 (1,02–2,90)
Смена НПВП в настоящее время	116	4,2	262	1,0	6,52 (5,17–8,22)	5,12 (3,97–6,61)	4,92 (3,77–6,42)
Несколько НПВП в настоящее время	37	1,4	65	0,2	8,57 (5,64–13,01)	6,72 (4,25–10,63)	6,23 (3,81–10,18)
Использование в недавнем прошлом	546	20,0	4057	15,0	1,88 (1,69–2,10)	1,62 (1,44–1,82)	1,68 (1,48–1,89)
Использование в прошлом	326	11,9	3902	14,5	1,13 (0,99–1,29)	1,03 (0,90–1,18)	1,00 (0,87–1,16)

Примечание. ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

но случаев увеличения потребности в антигипертензивной терапии и значимого изменения уровня АД, так что все 20 больных закончили 3-недельный период лечения. Диклофенак был отменен 8 больным в связи с изменением течения АГ, гастралгиями, диареей и головной болью. Увеличение среднесуточного систолического давления у больных, закончивших лечение диклофенаком, было статистически достоверным и составило $15,74 \pm 11,0$; к концу лечения нимесулидом — $1,71 \pm 5,22$ ($p > 0,05$).

Другое месячное сравнительное исследование оценило влияние нимесулида и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом с или без АГ [34]. 40 больных ОА разделили на две группы: группа 1 ($n = 20$) с ОА и нормальным уровнем АД, из них подгруппа 1А получала нимесулид по 200 мг/сутки, подгруппа 1Б — диклофенак 100 мг/сутки; группа 2 ($n = 20$) с ОА в сочетании с АГ, из них подгруппа 2А получала нимесулид по 200 мг/сутки, 2Б — диклофенак 100 мг/сут. Всем больным группы 2 был назначен эналаприл по 5–10 мг утром и вечером. В подгруппе 2А пациентов с ОА с АГ, получавших нимесулид и гипотензивную терапию, статистически значимого увеличения АД не выявлено, напротив, при лечении диклофенаком в подгруппе 2Б отмечалось более значимое увеличение уровня АД у лиц с исходно нормальным его уровнем. У пациентов, принимавших нимесулид, изменений в показателях системной гемодинамики (импедансометрическая кардиография) не выявлено, тогда как у пациентов с исходно нормальным уровнем АД, принимавших диклофенак, отмечалось увеличение уровня общего периферического сопротивления. В ходе исследования было установлено,

Таблица 3

Уровень АД у больных ОА и РА, получавших диклофенак (20 больных) или нимесулид (20 больных) (Мразн. $\pm$ σ)

Изменение АД/Препарат	Диклофенак	Нимесулид
Среднесуточное систолическое давление к концу периода «отмычки»	-18,56 $\pm$ 11,63 n = 20	-16,98 $\pm$ 14,05 n = 20
Среднесуточное диастолическое давление к концу периода «отмычки»	-9,27 $\pm$ 7,55 [^] n = 20	-11,29 $\pm$ 6,52 n = 20
Среднесуточное систолическое давление через неделю лечения	-14,29 $\pm$ 7,37* [^] n = 18	-2,99 $\pm$ 3,22* n = 20
Среднесуточное диастолическое давление через неделю лечения	-3,31 $\pm$ 5,42** [^] n = 18	1,44 $\pm$ 4,05** n = 20
Среднесуточное систолическое давление к концу лечения	-10,74 $\pm$ 11,0** [^] n = 12	-1,71 $\pm$ 5,22** n = 20
Среднесуточное диастолическое давление к концу лечения	-7,02 $\pm$ 11,85** [^] n = 12	-1,96 $\pm$ 4,02** n = 20

Примечание. Достоверность различий между группами больных * $p < 0,001$; ** $p < 0,00001$; достоверность различий между исходными данными и данными на этапах исследования; [^] $p < 0,05$ (критерий Стьюдента).

что на фоне приема нимесулида показатели эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, количество десквамированных эндотелиоцитов не отличались от исходного уровня, в отличие от показателей больных, принимавших диклофенак. Таким образом, выявлено, что нимесулид в сравнении с диклофенаком не ухудшает эндотелиальную функцию у больных ОА в сочетании с АГ, обладает менее выраженной способностью повышать АД у лиц с исходно нормальным его уровнем и у больных ОА в сочетании с АГ [34].

Таблица 4

Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений

Градация риска	ЖКТ	ССС
Очень высокий		Без подсчета SCORE: осложненные формы ИБС, ИМ в анамнезе, ИИ/ТИА в анамнезе, ХСН ≥ 2 ФК (NYHA), СД 2-го типа с поражением органов мишеней ХБП
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечениями или перфорацией); ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе; прием низких доз АСК как антиагрегантного средства (< 250 мг/с) или любых иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	Неосложненные стабильные формы ИБС и SCORE $\geq 5\%$
Умеренный	Пожилой возраст (> 65 лет), диспепсия, курение, прием ГК, инфицированность <i>H. pylori</i>	Пациенты с АГ, без ИБС и SCORE 1–4%
Низкий	Отсутствие факторов риска	SCORE $< 1\%$ и отсутствие заболеваний ССС
Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ИИ — ишемический инсульт; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; АГ — артериальная гипертензия; ГК — глюкокортикоиды.		

Эти данные еще раз подтверждают, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2, к которым относится нимесулид, положительно влияют на состояние эндотелия сосудов. У больных с риском развития тромбозов эти препараты должны назначаться совместно с низкими дозами АСК. Такое сочетание может привести к увеличению частоты осложнений со стороны ЖКТ (рис. 4), поэтому эти больные должны тщательно наблюдаться с эндоскопическим исследованием состояния ЖКТ и мониторингом параметров гемодинамики, проведением профилактических мероприятий.

Эффективность нимесулида показана для всех заболеваний суставов с возможностью подбора индивидуальной дозы. Как уже упоминалось выше, сНПВП в отличие от классических нсНПВП не оказывают отрицательного влияния на суставной хрящ. Показано, что нимесулид в спектре своего механизма действия имеет ингибицию ИЛ-1 β [35], ингибицию апоптоза хондроцитов [36] и подавление активности металлопротеаз [37], что подтверждает отсутствие у него отрицательного влияния на суставной хрящ.

Таким образом, нимесулид (Найз) зарекомендовал себя активным безопасным селективным НПВП, при индивидуальном подборе его дозы количество больных «ответчиков» достигает 93% в сочетании с хорошей переносимостью. Тем не менее, при назначении любого НПВП необходимо учитывать все факторы риска развития нежелательных явлений, градация которых при участии различных медицинских ассоциаций и обществ определена в 2015 г. [18] и приведена в табл. 4. Видно, что риск ЖКТ-осложнений определяется по качественным параметрам, а риск ССС-осложнений предлагается оценивать с использованием таблицы SCORE [38, 39]. Еще

раз подчеркиваем, что высокий риск ЖКТ-осложнений при приеме НПВП возникает при необходимости использования низких доз АСК в связи с коморбидностью. ■

Литература

1. Bijlsma J. W., Berenbaum F., Lafeyber F. P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // *Lancet*. 2011; 377: 2115–2126.
2. Dawson J. I. L., Linsell L., Zondervan K. et al. Impact of persistent hip or knee pain overall health status in elderly People: a longitudinal population study // *Arthr Rheum*. 2005; 53: 368–374.
3. Галушко Е. А., Большакова Т. В., Виноградова И. Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) // *Научно-практ. ревматология*. 2009; № 1: 11–17.
4. Juni P., Dieppe P., Donovan J. et al. Population requirement for primary knee replacement surgery: a cross-sectional study // *Rheumatol (Oxf)*. 2003; 42: 516–521.
5. Van Dijk G. V., Veenhof C., Schelleviset S. et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee BMC Musculoskelet // *Disord*. 2008; 9: 95.
6. Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESTISIT) // *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 1145–1155.
7. Zhang W., Moskowitz R. W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence // *Osteoarthritis Cartilage*. 2007; 15: 981–10–00.
8. Zhang W., Moskowitz R. W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based expert consensus guidelines // *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16: 137–162.
9. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R. W. et al. OARSI recommendation for the management of hip and knee osteoarthritis, part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 // *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18: 476–499.
10. Hochberg M. C., Altman R. D., April K. T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendation for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // *Arthritis Care Res*. 2012; 64: 465–474 [review].
11. McAlindon T. E., Bannuru R. R., Sullivan M. C. et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22: 63–388.
12. Bruyere O., Cooper C. C., Pelletier J.-P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // *Sem Arthr Rheum*. 2014; 44: 252–263.
13. Верткин А. Л., Алексеева Л. И., Наумов А. В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта // *РМЖ*. 2008; т. 16, № 7: 33–37.
14. Bannuru R. R., Dasi U. R., McAlindon T. E. Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18 (Suppl. 2): S250.
15. Herrero-Beaumont G., Ivorra J. A., Del Carmen Trabado M. et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator // *Arthr Rheum*. 2007; 56: 555–567.
16. Helin-Salmivaara A. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2007, vol. 42, № 8: 923–932.
17. Чичасова Н. В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов // *РМЖ*. 2005, т. 13, № 8, 539–542.
18. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н. и соавт. Рациональное применение

ние нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. ИМА-ПРЕСС, 2015, 36 с.

19. Brown J., Dolly C., Valdes G. Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with antihypertension and diuretic agents // Am J Med. 1986, 81 (2 B): 43–57.
20. Castellsaue J. Pharmacoepidemiology and drug safety. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3385.
21. Laine L., Curtis S. P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. 2006; 369: 465–473.
22. Page J., Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an under recognized public health problem // Arch Intern Med. 2000; 160: 777–784.
23. Garcia-Nieto B., Perez C., Checa A., Gago F. Molecular model of the interaction between nimesulide and human cyclooxygenase-2 // Rheumatology. 1999; 38 (Suppl.): 14–18.
24. Shan A. A., Murray F. E., Fitzgerald D. J. The in vivo assessment of nimesulide cyclooxygenase selectivity // Rheumatology. 1999; 38 (Suppl.): 19–23.
25. Минушкин О. Н. Использование препарата «Найз» у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Научно-практич. ревматол. 2003; 5: 72–76.
26. Husskisson E. C. Double-blind randomized, multicenter clinical study to evaluate the efficacy and tolerability of nimesulide vs diclofenac in patients suffering from osteoarthritis // Helsinn Healthcare. 1997; 36–44.
27. Porto A., Almedia H., Cunha M. J., Macciocchi A. Double-blind evaluation by endoscopy the tolerability of nimesulide and diclofenac on gastric mucosa in osteoarthritic patients // Eur. J. Rheum. Inflamm. 1994; 14: 33–38.
28. Mele G., Memeo A., Mellesi L., Gatti F. Postmarketing surveillance on nimesulide in the treatment of 8354 patients over 60 years old affected with acute and chronic musculo-skeletal diseases // Arch. Med. Interna. 1992; 44: 213–221.
29. Fusetti G., Magni E., Armandola M. C. Tolerability of nimesulide. Epidemiological data // Drugs. 1993; 46 (Suppl. 1): 277–280.
30. Castellsague J., Pisa F., Rosolen et al. Risk of upper gastrointestinal complication in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepid and Drug Safety 2012 (Published online in Wiley Online Library, doi: 10.1002/pds.3385).
31. Leone R., Conforti A., Chiotto E. et al. Nimesulide and renal impairment // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1999; 55: 151–154.
32. Каратеев А. Е., Барскова В. Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? // Consilium medicum. 2007; 9: 60–64.
33. Чичасова Н. В., Имамтединова Г. Р., Насонов Е. Л. Нимесулид в лечении хронических заболеваний суставов // Лечащий Врач. 2008, № 4: 75–78.
34. Низовцева О. А. Применение Нимесулида (селективного ингибитора ЦОГ-2) при остеоартрозе в сочетании с АГ // Трудный пациент. 2008; т. 6, № 4: 31–34.
35. Di Batista J. A., Fahmi H., He Y. et al. Differential regulation of interleukin-1 β -induced cyclooxygenase-2 gene expression by nimesulide in human synovial fibroblasts // Clin and Exp. Rheum. 2001, v. 19, № 1 (Suppl. 22), S3–S5.
36. Mikhherjee P., Rachita C., Aisen P. S., Pasineti G. M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death // Clin Exp Rheum. 2001, 19, № 1 (Suppl.22): S7–S11.
37. Benett A., Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities // Exp. Opinion Pharmacother. 2000, 1: 277–286.
38. Lanas A., Tornero J., Zamorano J. L. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study // Ann Rheum Dis. 2010; 69: 1453–1458.
39. Conroy R. M., Pyorala K., Fitzgerald A. P. et al. SCPre project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // Eur Heart J. 2003; 24: 987–1003.



Dr.Reddy's

Найз®

**Нестероидный
противовоспалительный
препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)**



**Доверие,
основанное
на опыте**



★ **Продажи бренда Найз® таб. 100 мг. №20
за период I квартал 2002 – IV квартал 2012.
Количество указано в упаковках.
Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – мониторинг
розничных продаж ЛС в России.**

ООО «Др. Редди'с Лабораторис» 115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр. 1.
Тел.: +7 (495) 783 29 01, e-mail: inforus@drreddys.com
С полной инструкцией по медицинскому применению препарата «Найз»
Вы можете ознакомиться на сайте www.drreddys.ru

Реклама. Для медицинских и фармацевтических работников.

Ювенильный ревматоидный артрит у детей: синдром Стилла — особенности клинического течения, современные подходы к терапии

Ю. В. Котова, кандидат медицинских наук

Т. А. Бокова¹, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Рассмотрены особенности клинической картины и диагностика синдрома Стилла, приведены современные подходы к лечению пациентов, задачи терапии. Приведен клинический случай.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, синдром Стилла,

Abstract: Characteristics of clinical representation and diagnostics of Still's Syndrome were considered, modern approaches to the patients' treatment were given, as well as the main objectives of the therapy. A clinical case was shown.

Keywords: children, juvenile idiopathic arthritis, Still's syndrome.

Актуальной проблемой детской ревматологии являются хронические воспалительные заболевания суставов. Для обозначения этой группы болезней в настоящее время принят термин «ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)» [1, 3].

ЮИА — это гетерогенная группа заболеваний, включающая различные нозологические формы: ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), псориатический артрит, спондилоартриты, хронические артриты неуточненной этиологии [5]. Эти заболевания имеют тенденцию к хроническому течению, снижающему качество жизни больного ребенка и быстро приводящему к инвалидизации, а особенностью поражений является то, что повреждаются не только суставы, но и другие органы и системы организма. В этом смысле показательным является ЮРА — заболевание, которое обычно поздно диагностируется, т.к. его начало проявляется повышением температуры, сыпью, болью в горле, что часто расценивается как банальная вирусная или бактериальная инфекция [4, 6].

Синдром Стилла — это системный вариант ЮРА, характеризующийся преобладанием пролиферативных изменений в суставах, быстрым развитием деформации суставов, контрактур, поражением шейного отдела позвоночника в сочетании с лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, гипохромной

анемией, умеренным лейкоцитозом, сыпью, лихорадкой и полисерозитом.

Синдром Стилла у детей обычно начинается остро, сопровождается гектической лихорадкой, часто первым симптомом заболевания становится боль в горле. Всегда имеет место наличие кожных изменений в виде летучей пятнисто-папулезной сыпи, располагающейся на туловище и конечностях. Сыпь исчезает при надавливании и значительно усиливается при лихорадке и на высоте активности патологического процесса. Сохраняется длительное время, может появляться при обострении заболевания (рис. 1).

Распространенность заболевания составляет 0,01–0,001%, болеют дети любого возраста, девочки — в 1,5–2 раза чаще мальчиков [2, 7]. Этиология и патогенез заболевания изучены недостаточно. Триггерными факторами могут служить интеркуррентные инфекции, особенно вирусные, у генетически предрасположенных лиц. Диагностика синдрома Стилла базируется на данных клинической симптоматики и результатах лабораторных и инструментальных методов обследования. В случае отсутствия лечения тяжелая, часто пожизненная инвалидизация у половины детей наступает в течение первых 10 лет после постановки диагноза. Только у четверти больных прогноз относительно благоприятный, с возможностью развития ремиссии продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет. У остальных детей отмечается непрерывно рецидивирующее течение заболевания.

До 1997 г. основной задачей при лечении ЮРА, в том числе синдрома Стилла, было снятие симптомов заболевания: боли,

воспаления суставов, гуморальной активности. Однако эта тактика не позволяла предотвратить прогрессирование заболевания и возникновения тяжелых осложнений. В настоящее время имеется большой арсенал препаратов новой группы (моноклональные антитела, блокирующие биологическую активность фактора некроза опухоли (ФНО-α), интерлейкинов и поверхностные антигены лимфоцитов; рекомбинантные молекулы, представляющие собой рецепторы различных цитокинов, и аналоги молекул, участвующих в активации Т-клеток), действие которых в большинстве случаев достигает конечной цели — ремиссии болезни (Treat to Target — T2 T) [6, 7]. Применяются различные комбинации нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоиды. При наличии выраженной ограниченности подвижности сустава проводится хирургическое лечение.

Представляем клинический случай.

В мае 2014 г. в педиатрическое отделение МОНИКИ из районной больницы переведена больная Б. 17 лет. Жалобы при поступлении на подъем температуры до фебрильных цифр, летучую сыпь, боли в суставах кистей, стоп, утреннюю скованность, выраженную головную боль, слабость. Из анамнеза жизни известно, что ребенок из социально неблагополучной среды (семья неполная, мать ребенка злоупотребляет спиртным, у старшего брата — туберкулез легких).

Анамнез заболевания: весной 2013 г., после эпизода сильных болей в горле, отмечалась фебрильная лихорадка, сопровождаемая резкой болезненностью суставов, летучей полиморфной сыпью.

¹ Контактная информация:
bta2304@mail.ru



Рис. 1. Проявления полиморфной сыпи у ребенка с синдромом Стилла



Рис. 2. Рентгенография кистей: незначительный околосуставной остеопороз

Получала симптоматическое лечение. В связи с нарастанием болевого синдрома, появлением утренней скованности в апреле 2014 г. девочка была госпитализирована в стационар по месту жительства. В анализах крови: умеренное снижение гемоглобина (97 г/л), эритроцитов (3×10^{12} /л), тромбоцитов (180×10^9 /л), высокий лейкоцитоз (22×10^9 /л), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (43 мм/ч). По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости — умеренная гепатоспленомегалия, электрокардиографии — выраженная синусовая тахикардия. Ребенок консультирован фтизиатром — данных за туберкулез нет. Была назначена массивная антибактериальная терапия. Состояние несколько стабилизировалось после подключения противовоспалительной терапии, и ребенок был выписан домой.

Через 2 недели состояние девочки ухудшилось. Появились эпизоды гипертермии, сопровождаемые высыпаниями, артралгиями и общей интоксикацией, болями в животе, в связи с чем она была повторно госпитализирована. Ребенок консультирован онкологом — данных за онкологическую патологию не выявлено, по данным стеральной пункции — признаки неспецифического раздражения красного костного ростка. Назначен дексаметазон в низких дозах, состояние стабилизировалось, и ребенок вновь был выписан домой. Однако через 2 недели состояние девочки вновь ухудшилось, появились жалобы на кашель, подъемы температуры. Ребенок вновь госпитализирован в стационар по месту жительства, а оттуда переведен в педиатрическое отделение МОНИКИ.

При поступлении в отделение состояние больной тяжелое за счет симптомов

интоксикации. Девочка замкнута, плохо идет на контакт, астенического телосложения, пониженного питания. Вес 50 кг, рост — 161 см, за год отмечается снижение массы тела на 13 кг. Кожные покровы бледные. При подъемах температуры на коже лица, спины, груди появляется пятнисто-папулезная сыпь по типу красного дермографизма. Зев рыхлый. В легких дыхательные везикулярные, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны ясные, ритмичные. Тахикардия до 100 уд./мин. Систолический шум на основании сердца. Артериальное давление (АД) 115/60 мм рт. ст. Печень +2 см из-под края реберной дуги. Селезенка пальпируется. Физиологические отправления в норме. Неврологической симптоматики не выявлено. По данным обследования в отделении при поступлении: гемоглобин — 84×10^9 г/л, эритроциты — $3,2 \times 10^9$ г/л, тромбоциты — 200×10^9 г/л, лейкоциты — $13,5 \times 10^9$ г/л, лимфоциты — 20×10^9 г/л, нейтрофилы — 75, п/я — 6, с/я — 76, моноциты — 3, СОЭ до 150 по Вестергелю, отмечается анизоцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз, гипохромия, метамиелоциты. Общий анализ мочи без патологии. В биохимическом анализе крови повышение креатинина до 98 г/л (при норме до 84 г/л), снижение железа до 3 г/л (при норме от 10 г/л), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 116 (норма до 5), антитела к 2-спиральной ДНК до 31 (при норме до 20). Изменения коагулограммы крови в виде умеренной гиперкоагуляции. Выделены IgM к *Mycoplasma pneumoniae*, остальные инфекции исключены. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости — умеренная гепатоспленомегалия.

Эхокардиография — пролапс митрального клапана 1-й степени. Рентгенография органов грудной клетки — без патологии, компьютерная томография головного мозга — без патологии.

Установлен диагноз: ювенильный ревматоидный артрит, системная форма. Олигоарткулярный вариант. Синдром Стилла. Проведено 2 курса пульс-терапии преднизолоном в дозе 500 мг/сутки по 3 дня. Назначен метотрексат в дозе 15 мг на 1 м² поверхности тела. В связи с высокой клинической активностью и неэффективностью терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками ребенок переведен в университетскую клинику детской клинической больницы Первого МГМУ им. М.И. Сеченова для инициации лечения тоцилизумабом (моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-6 — плетотропного цитокина, эффекты которого включают активацию Т-клеток и остеокластов, индукцию выработки аутоантител). Состояние ребенка на фоне проводимой терапии стабилизировалось. Не лихорадит. Купировались сыпь и болевой синдром. Формула крови, СРБ нормализовались. В весе прибавила 5 кг.

Таким образом, синдром Стилла у детей характеризуется сложностью дифференциальной диагностики, а одной из причин тяжести заболевания у данного пациента можно считать позднюю диагностику и несвоевременность начала патогенетической терапии. ■

Литература

1. Алексеева Е. И., Шахбазян И. Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. М., 2002. 127 с.
2. Заболеваемость населения России в 2012 году. Статистические материалы / Министерство здравоохранения Российской Федерации. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. М., 2013.
3. Кузьмина Н. Н., Воронцов И. М., Никишина И. П., Салугина С. О. Эволюция взглядов на терминологию и классификацию ювенильных хронических артритов // Научно-практическая ревматология. 2000, № 1, с. 41–45.
4. Статистический сборник «Дети России». Федеральная служба государственной статистики (Росстат), Детский фонд ООН (UNICEF), 2010.
5. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология / Под ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой; Науч. центр здоровья детей РАМН, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. М.: ПедиатрЪ, 2013. 120 с.
6. Cassidy J. T., Petty R. E. Textbook of pediatric rheumatology. New York, Edinburg, Melbourne, Tokyo, 2001.
7. Petty R. E., Southwood T. R., Baum J. et al. Revision of the Proposed Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: Durban, 1997. The Journal of Rheumatology. 1998, 25: 10, 1991–1994. Источник информации: http://www.ivanhoe.com/home/p_home.cfm по материалам American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting in Orlando, Fla., Oct. 23–28, 2003.

Взгляд педиатра на лечение железодефицитной анемии у девочек-подростков

Л. И. Васечкина*,¹, кандидат медицинских наук

Т. К. Тюрина*, кандидат медицинских наук

Ю. И. Коршикова**

Л. П. Пелепец*, кандидат медицинских наук

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

** ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Рассмотрены подходы к комплексной терапии железодефицитной анемии у девочек-подростков с нарушением менструальной функции. Полноценная диета и применение препаратов железа позволяют быстро купировать симптомы железодефицитной анемии и выстроить профилактику этого заболевания.

Ключевые слова: девочки, подростки, гиперполименорея, железодефицитная анемия, коррекция дефицита железа.

Abstract. Approaches to complex therapy of iron-deficiency anemia in teenage girls, with menstrual function disorders, were considered. Relevant diet and application of iron preparations allow to quickly relieve iron-deficiency anemia symptoms and develop prevention of this disease.

Keywords: girls, teenagers, hyperpolymenorrhea, iron-deficiency anemia, iron deficiency correction.

Знание особенностей подросткового возраста позволяет выявить широкий спектр основных причин распространенных и в общем-то однотипных жалоб девочек-подростков на слабость, повышенную утомляемость, головную боль и эмоциональную лабильность. Точная диагностика, в свою очередь, определяет оптимальные пути лечения и профилактики возможных дисфункций.

Выделяют следующие особенности подросткового возраста: биологические (физиологические и соматические), психологические, социальные и клинические. Соматические особенности этого периода обусловлены интенсивными процессами роста. Характерные «скачки» роста и массы

требуют активного включения ферментной системы органов пищеварения и адекватного состояния плацдарма ее реализации — слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Общеизвестна напряженность у подростков эндокринной системы. В первую очередь, это обусловленное гипоталамо-гипофизарной регуляцией равновесия системы щитовидной железы и половых гормонов. Физиологические особенности подросткового периода характеризуются выраженной нестабильностью эндокринной и вегетативной регуляции, эмоциональной лабильностью, сниженной выносливостью к физическим и психическим нагрузкам. Снижается порог чувствительности к экологически обусловленным факторам.

Клинические особенности подросткового периода предполагают преобладание функциональных расстройств, атипичность раз-

вития и течения ряда заболеваний. Особенно часто отмечаются поражения органов пищеварения, которые, как правило, сопровождаются нарушением всасывания эссенциальных микроэлементов и расстройствами моторики (дискинезии билиарного тракта, всевозможные рефлюксы и пр.). По нашим данным [1], особенно высокие показатели заболеваний органов пищеварения отмечаются у девочек 12–13 лет (рис. 1).

Социальные особенности поведения девушек-подростков обусловлены зависимостью от моды, пропагандирующей элиминационные диеты для быстрого похудения, а также приобщением к вредным привычкам (курение и употребление алкоголя). По данным П. Г. Гугельман (1999), к окончанию школы от 15% до 40% подростков регулярно курят, 19–48% подростков регулярно употребляют алкоголь.

¹ Контактная информация:
milavasechkina@mail.ru

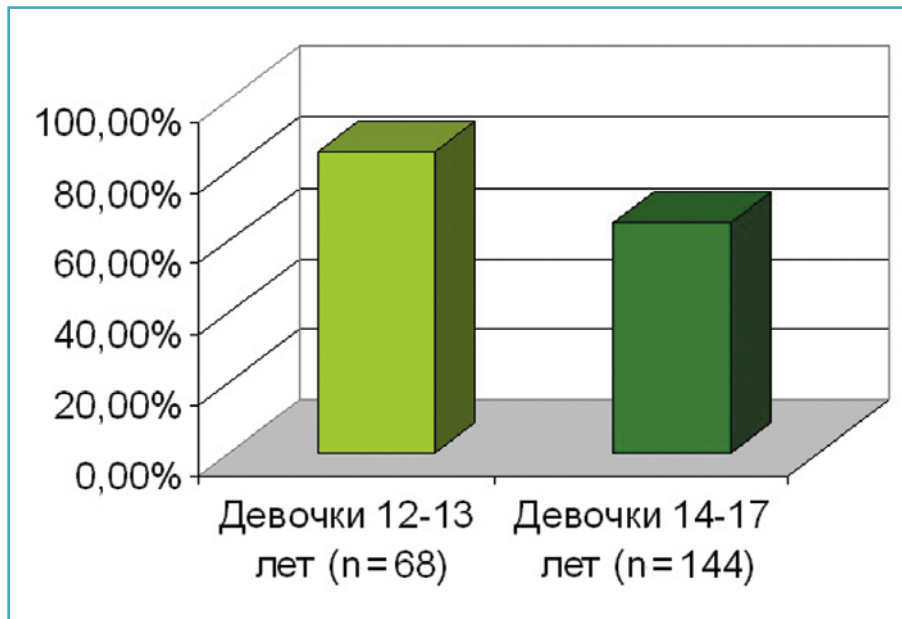


Рис. 1. Распространенность заболеваний органов пищеварения у девочек разных возрастных групп

Очень часто ключом к развитию многочисленных дисфункций у девочек-подростков является железодефицитная анемия (код по МКБ-10 — D50). Частота встречаемости дефицита железа у девочек-подростков оценивается в 9–40% [2].

Дефицит железа в организме девочки-подростка вызывает жалобы на слабость, повышенную утомляемость, нарушения сна, памяти и эмоционального тонуса [3, 4]. Учитывая метаболизм железа в организме и его активное участие в работе дофаминовой, серотониновой и ГАМКергической систем, становится понятным влияние его недостатка на когнитивные функции, эмоциональный тонус и циркадные ритмы и механизмы формирования этого анемического синдрома.

Недостаточность железа обуславливает также сидеропенический синдром с такими клиническими признаками, как появление сухости и замедленной регенерации кожи, снижение иммунитета с частыми и затяжными острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), синуситами, тонзиллитами, инфекциями кожи и слизистых оболочек [2–5].

Чаще всего анемический и сидеропенический синдромы отмечаются у девочек с нарушениями менструальной функции. Пик этих нарушений приходится на возраст 12–13 лет, когда у большинства девочек появляются первые менструации. Учитывая

высокую распространенность заболеваний органов пищеварения в этой возрастной группе, можно предположить, что эти процессы поддерживают и обуславливают друг друга, что служит образованию порочного круга (рис. 2).

В течение последнего десятилетия, по данным различных авторов, частота нарушений менструальной функции у девочек-подростков достаточно постоянна и составляет около 60% [1, 6]. В этой структуре доля девочек с частыми и обильными менструа-

циями (синдром гиперполименореи) колеблется от 18,7% до 19,2% [1, 5, 7, 8]. Данное нарушение может быть заподозрено, если менструальный цикл длится меньше 21 дня, а менструальное кровотечение длится более семи дней, либо если менструальное кровотечение интенсивней, чем обычно. При постановке диагноза принято учитывать ситуацию, когда требуется смена тампонов или прокладок чаще, чем каждые два часа [6].

Последний показатель весьма субъективен, что заставляет искать способ более точно измерить кровопотерю. Для объективизации предложено взвешивание использованной прокладки, помещенной в полиэтиленовый пакет, на кулинарных весах [5]. Известно, что общая кровопотеря за время менструации не должна превышать 80–100 мл.

Причины гиперполименореи у девочек-подростков могут быть различными. Традиционно их связывают с преходящими эндокринными нарушениями: тиреоидные и гипофизарные дисфункции, избыточная масса тела и пр.

По нашим данным, у девочек с избыточной массой тела нарушения менструальной функции отмечаются в 73% — как правило, это гиперполименорея или дисменорея [1, 6].

Вероятно, объяснением этого могут служить два фактора: во-первых, ожирение является одним из симптомов гипоталамического синдрома и в этом случае патогенетически

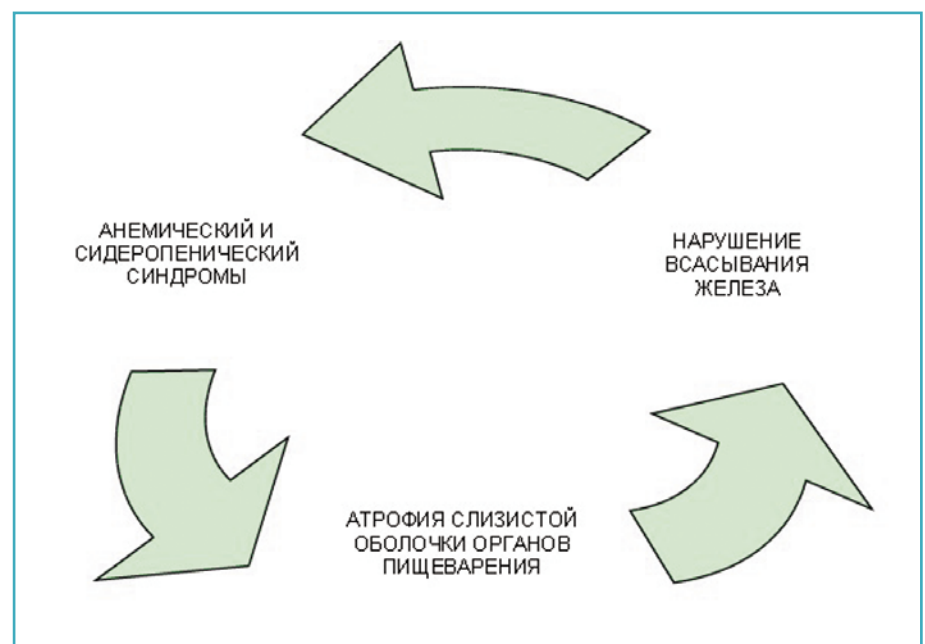


Рис. 2. Схема порочного круга патогенеза железодефицитной анемии

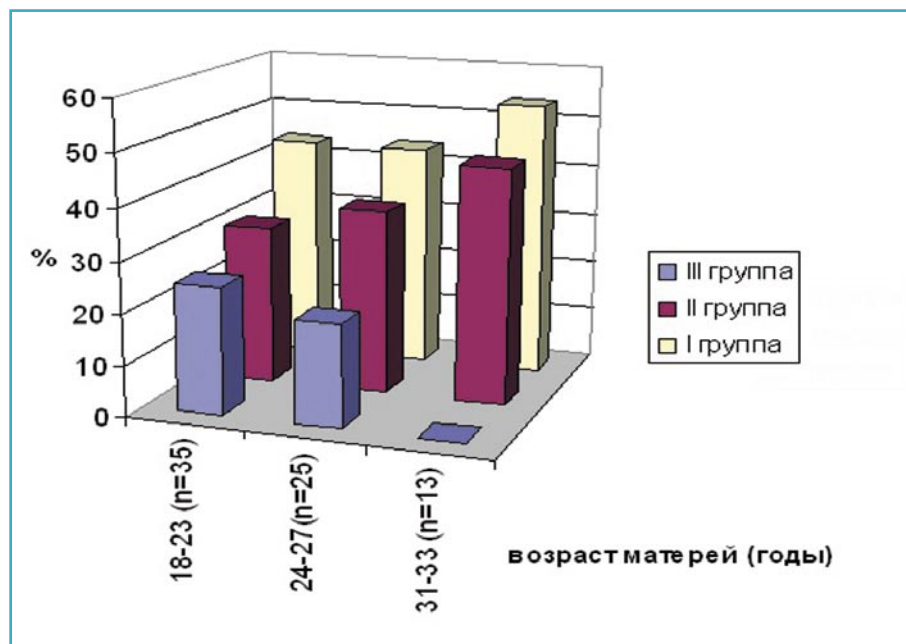


Рис. 3. Зависимость выраженности анемии ребенка от возраста матери на момент родов

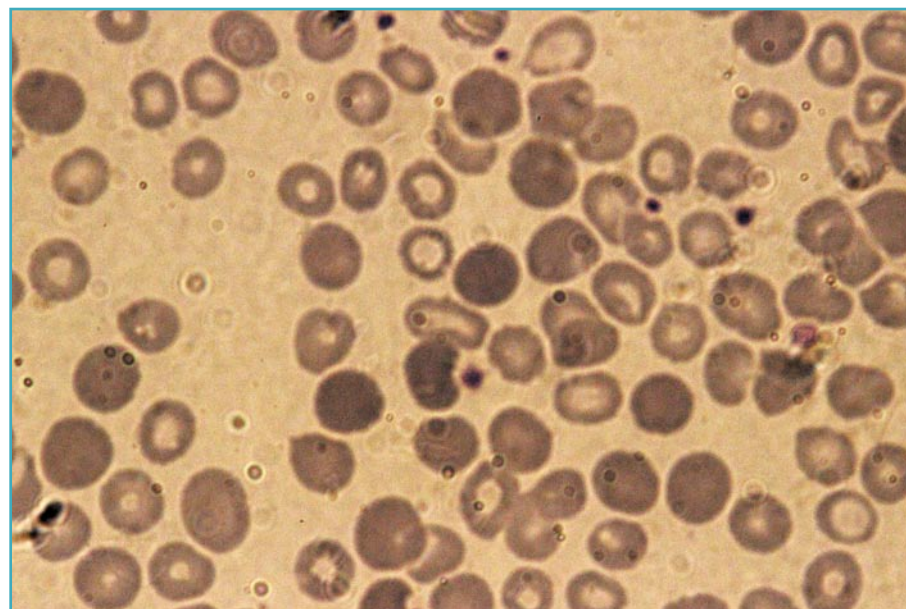


Рис. 4. Пойкилоцитоз, анизоцитоз и полихроматофилия в мазке крови при гипохромной анемии

сочетается с нарушением менструальной функции. Во-вторых, избыточный вес предполагает увеличение выработки жировой тканью эстрогенов, насыщенность организма которыми является одним из условий длительности и обильности менструаций.

Проявления дефицита железа могут регрессировать при созревании подростка и нормализации менструальной функции, но вовлеченность в эту дисфункцию желудочно-кишечного тракта, как правило, тормозит коррекцию. Чаще это состояние сопровождается

женщину все время ее репродуктивного периода. По данным Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO), железодефицитная анемия отмечается у каждой третьей женщины.

В этой связи представляют интерес данные исследования, проведенного нами в 2011 году с целью оценки медико-социальных факторов, способствующих возникновению железодефицитной анемии [9]. Родителям детей раннего возраста с выявленной и подтвержденной железодефицитной анемией было предложено отве-

тить на ряд вопросов, выясняющих их возраст на момент рождения ребенка, наличие хронической соматической патологии и патологии течения беременности, оценку социально-экономического статуса семьи и распределение по полу детей с анемией, приверженность лечению препаратами железа.

В опросе участвовало 74 женщины в возрасте 18–35 лет. Для анализа полученных данных дети были разделены на три группы с учетом показателей клинического анализа крови (первая группа — гемоглобин выше 100 г/л, вторая — 100–90 г/л, третья — ниже 90 г/л). Было выявлено, что выраженность анемии у ребенка не зависела от его пола и социально-экономического статуса семьи. Большинство детей третьей группы родились от первой беременности у матерей в возрасте 18–23 года (рис. 3).

Уровень хронической соматической патологии матерей не отличался достоверно у детей всех трех групп. Патология беременности отмечалась у 76,9% матерей детей в третьей группе, тогда как в первой и второй группах встречалась в среднем в два раза реже. 78% опрошенных женщин не принимали препараты железа.

Таким образом, выявленное преобладание частоты встречаемости железодефицитной анемии у детей молодых первородящих женщин выводит на первый план необходимость контроля созревания репродуктивной функции у девочек-подростков и своевременной профилактики ее нарушений.

Заподозренный при сборе анамнеза и вышеозначенной клинической картине дефицит железа у девочки-подростка может быть подтвержден лабораторными методами. Главный скрининговый критерий — снижение гемоглобина в клиническом анализе крови. Отмечается снижение концентрации гемоглобина в эритроците (норма 31–36 г/дл), при микроскопии выявляется гипохромия, анизохромия, пойкилоцитоз и микроцитоз эритроцитов (рис. 4).

Важно помнить, что дефицит железа часто бывает латентным, и поэтому имеют значение изменения биохимического анализа крови, которые предшествуют традиционным лабораторным признакам. Это снижение сывороточного железа (норма 12–25 мкмоль/л), а также снижение

показателя сывороточного ферритина (норма 15–150 мкг/л) [2–4].

В лечении железодефицитной анемии у девочек-подростков определенное значение имеет полноценная диета с включением как мясных продуктов, так и определенных круп, овощей и зелени (гречневая крупа, хлеб, рис, изюм, гранаты, сушеные абрикосы, шпинат, горох, петрушка, соя и бобы). Однако подавляющее большинство диетических рекомендаций дискуссионны. Например, взгляд на включение в диету при железодефицитной анемии сои и бобовых у разных авторов может быть диаметрально противоположным. К тому же часто гипохромная анемия сочетается с неудовлетворительным состоянием слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что затрудняет происходящую в энтероцитах трансформацию железа в удобную для всасывания форму и нивелирует богатство железа в употребляемых продуктах [3].

Применение препаратов железа — наиболее адекватный способ коррекции дефицита железа у девочек-подростков с гиперполименореей. Вместе с тем при применении пероральных препаратов железа часто отмечают локальное раздражение как слизистой оболочки желудка, где происходит первый длительный контакт препарата с желудочно-кишечным трактом, так и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, где он всасывается. Это определяет частые жалобы на боль в желудке, тошноту и нарушения дефекации (диарея или запор). Наличие широкой распространенности дисфункций органов пищеварения у девочек-подростков заставляет искать препарат железа, который не обладает этой нежелательной лекарственной реакцией (НЛР). Немаловажен факт, что препараты железа способны вызывать окрашивание зубов в черный цвет. Установлено, что 30–35% и более детей и беременных женщин прекращают прием назначенных врачом препаратов железа из-за этих проявлений, что влияет на развитие проявлений железодефицитной анемии [8] и обуславливает дальнейшее ее развитие.

Учитывая вышеизложенное, препарат железа должен иметь минимальную выраженность НЛР, иметь простую схему применения, а также оптимальное соотношение цены и качества.

Только это обеспечит комплаентность в отношении его приема, ведь общая длительность лечения достаточно продолжительна — иногда до 4–6 месяцев [7, 10, 11].

В последнее время международной тенденцией стала смена солевых препаратов железа на препараты на основе гидроксид полималезного комплекса, напоминающего по строению молекулу ферритина [7, 10, 11]. В желудочно-кишечном тракте они не выделяют железо в виде свободных ионов и, таким образом, не обладают прооксидантными свойствами, которые обычно обуславливают НЛР. Исследованиями установлено, что препараты этой группы не имеют риска передозировки и интоксикации, не окрашивают зубы и десны, имеют приятный вкус и обладают отличной переносимостью.

В настоящее время не потеряла своей значимости и фитотерапия. Наблюдения показали, что фитотерапевтические средства гемостатического и сокращающего мускулатуру матки действия вполне могут быть многолетней поддерживающей монотерапией данного нарушения после проведения курса железосодержащего препарата и остеопатической коррекции. К этим средствам отнесены препараты из горца змеиноного, горца перечного, горца почечуйного, горца птичьего, крапивы двудомной, крохотки лекарственной, лапчатки прямостоячей, ольхи серой, пастушьей сумки, тысячелистника обыкновенного, калины красной. Как правило, из этих растений составляются сборы. Водное извлечение готовится из расчета 1 чайная ложка травы на стакан кипятка, настаивается в течение получаса, затем процеживается и выпивается в течение дня с первого до последнего дня менструации ежемесячно [5]. Важно понимать, что влияние фитопрепаратов оказывает комплексное воздействие на все органы и системы, и правильно подобранный сбор способен мягко скорректировать все звенья патогенеза.

Таким образом, использование предложенного комплексного подхода к терапии железодефицитной анемии у девочек-подростков с нарушением менструальной функции позволяет быстро купировать симптомы железодефицитной анемии и грамотно выстроить профилактику этого заболевания у взрослых женщин, что

улучшит качество жизни, физическое и репродуктивное здоровье и, в конечном итоге, повлияет на здоровье грядущих поколений. ■

Литература

1. Васечкина Л. И., Абрамова И. Ю., Щеплягина Л. А., Римарчук Г. В. Частные вопросы физиологии эндокринной системы. Глава 7.2. В кн.: Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы). Монография под ред. проф. Баранова А. А., Щеплягиной Л. А. М.: ГЭОТАР- Медиа, т. 2, с. 33.
2. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей: Пособие для врачей / Под ред. А. Г. Румянцевой, Н. А. Коровиной. М., 2004, 45 с.
3. Cook J. D., Skikne B. S., Baynes R. D. Iron deficiency: the global perspective // Adv Exp Med Biol. 1994; 356: 219–228.
4. Tchou I., Diepold M., Pilotto P. A., Swinkels D., Neerman-Arbez M., Beris P. Haematologic data, iron parameters and molecular findings in two new cases of iron-refractory iron deficiency anaemia // Eur J Haematol. 2009; 83 (6): 595–602.
5. Коршикова Ю. И. и соавт. Железодефицитная анемия вследствие конституциональных меноррагий как фактор риска иммунодефицитных состояний / Материалы VII Научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства», с. 36–37.
6. Кузнецова М. Н. Патология репродуктивной системы в период ее становления (Руководство по эндокринной гинекологии под ред. Е. М. Вихляевой). М.: МИА, 2000, с. 214–329.
7. Geisser P., Muller A. Pharmacokinetics of iron salts and ferric hydroxide-carbohydrate complexes // Arzneimittelforschung. 1987; 37 (1 A): 100–104.
8. Macdougall I. C. Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous // Kidney Int Suppl. 1999; 69: S61–66.
9. Васечкина Л. И., Тюрина Т. К., Новокосинова В. А. Медико-социальные аспекты анемии у детей раннего возраста. В кн.: Медико-социальные проблемы инвалидизации, 2011, № 3, с. 21–23.
10. Мальтофер. Монография по препарату. Третье переработанное издание. М.: Мега Про; 2001.
11. Чернов В. М., Тарасова И. С. Эффективность и безопасность препаратов трехвалентного железа в лечении железодефицитной анемии // Лечащий Врач. 2013, № 8, с. 40–44.

Анализ перинатальных исходов при преждевременных родах

С. Б. Керчелаева¹, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Кузнецова, кандидат медицинских наук

А. В. Тягунова, кандидат медицинских наук

Л. В. Попова, кандидат медицинских наук

М. В. Бурденко, кандидат медицинских наук

Г. Ю. Аристов

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

Резюме. Проведен ретроспективный анализ 768 историй преждевременных родов в сроки гестации от 22 до 37 недель. Рассмотрены подходы к выбору метода родоразрешения при преждевременных родах. В сроке гестации с 28 недель до 34 недель более бережным методом родоразрешения считается операция кесарева сечения.

Ключевые слова: преждевременные роды, экстремально низкая масса тела, очень низкая масса тела, перинатальный риск.

Abstract. A retrospective analysis of 768 cases of premature birth was carried out during the gestation term from 22 to 37 weeks. Choosing the method of delivery in preterm labor is viewed. In the period of gestation from 28 weeks to 34 weeks an operation of caesarean section should be considered as the most careful method of delivery.

Keywords: preterm birth, extremely low birth weight, very low birth weight, perinatal risk.

В современном акушерстве одной из актуальных проблем остается невынашивание беременности. В развитых странах мира частота преждевременных родов составляет от 5% до 9%, в различных регионах Российской Федерации — от 6% до 15%, в Москве — около 6% наблюдений [1]. В структуре ранней неонатальной смертности 60–70% составляют недоношенные дети, 50% из них имеют различную степень выраженности неврологических расстройств [2, 3].

Проблема преждевременных родов всегда имела большое социальное значение. Вопреки усилиям научного и практического акушерства частота преждевременных родов не имеет тенденции к снижению [3, 4]. Рождение недоношенного ребенка, особенно с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ), является психологической нагрузкой для членов семьи и их окружающих, социальной нагрузкой для общества. Проблема связана с высокой стоимостью выхаживания таких детей, высокой частотой инвалидности.

Дородовая терапия кортикостероидами, токолитиками и антибиотиками позволила снизить перинатальную заболеваемость и смертность, но, несмотря на все усилия,

частота преждевременных родов остается значимой, а ведение преждевременных родов требует мониторинга и ретроспективного анализа с целью определения единых принципов родоразрешения в сроках гестации с 22 до 37 недель.

При преждевременных родах мертворождение отмечается примерно в 10 раз чаще, чем при своевременных родах. По данным Г. Т. Сухих и соавт. (2011), в связи с развитием перинатальной службы смертность детей в этой группе снижается и заметно, так, например, с ЭНМТ (до 1000 г) с 90% до 20%, с ОНМТ с 50% до 5% случаев.

Выбор метода родоразрешения при преждевременных родах порой представляет сложную задачу. По данным литературы, только около 25% беременных при сроках гестации 28–37 недель родоразрешаются через естественные родовые пути. Эту группу, как правило, составляют преждевременные роды без акушерских осложнений или экстрагенитальной патологии. В 75% случаев преждевременных родов родоразрешение происходит путем операции кесарева сечения [2, 5, 6].

Преждевременные роды — это роды, наступившие в сроки беременности с 22 до 37 недель беременности, при этом масса плода составляет от 500 до 2500 г.

В связи с переходом с января 2012 г. на стандарты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), мы столкнулись с проблемой родоразрешения в сроки

с 22 недель беременности и соответственно рождения детей с ЭНМТ и ОНМТ.

Целью нашей работы явилось изучить перинатальные исходы преждевременных родов в зависимости от метода родоразрешения.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй преждевременных родов на базе филиала № 1 ЦПСИР Департамента здравоохранения города Москвы «Родильный дом № 10», в сроки гестации от 22 до 37 недель. Нами проанализирована 841 история преждевременных родов за период 2012–2014 гг. Из них 73 (0,56%) — преждевременные роды, закончившиеся мертворождением, в связи с чем эти истории родов были исключены из нашего анализа.

Таким образом, в наше исследование вошли 768 (5,9%) преждевременных родов, закончившихся рождением живого ребенка.

Для проведения анализа указанные случаи преждевременных родов были разделены на четыре группы, согласно классификации преждевременных родов исходя из гестационного возраста новорожденных:

- 1-я группа — с 22 до 28 недель (27 недель 6 дней) — новорожденные с ЭНМТ, до 1000 г, прогноз крайне неблагоприятный, высокие показатели перинатальной смер-

¹ Контактная информация:
ksb65@mail.ru

- ности и заболеваемости — 68 (8,9%) родов, новорожденных 70 (2 двойни);
- 2-я группа — 28–30 недель 6 дней — ОНМТ, до 1500 г, где исход родов для плода более благоприятный — 45 (5,8%) родов, новорожденных 48 (3 двойни);
 - 3-я группа — 31–33 недели 6 дней — недоношенность средней степени — 151 (19,7%) роды, новорожденных 156 (5 двоен);
 - 4-я группа — 34–36 недель 6 дней — 504 (65,6%) родов, 509 новорожденных (5 двоен).

Результаты исследования

Возраст обследованных нами пациенток колебался от 19 до 41 года, средний возраст составил $27 \pm 1,7$ года, достоверных различий по возрасту во всех группах не отмечено.

Мы тщательно изучили анамнез обследованных пациенток, в нашем исследовании не была определена зависимость влияния вредных производственных факторов на течение беременности и преждевременное родоразрешение. Однако следует отметить, что в 1-й и 2-й группах преобладали учащиеся средних и высших профессиональных учреждений — 19 (27,9%) и 23 (26,6%) пациенток, а в 3-й и 4-й группах (10,3% и 9,6%) соответственно. Одинаково часто встречались профессии служащих сфер — здравоохранение, образование и делопроизводство — 12,7%, 13,4%, 15,1% и 15,6% случаев соответственно.

Проведенный клинико-статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья обследованных пациенток показал, что в целом группы сопоставимы по основным анализируемым параметрам.

В соматическом статусе пациенток следует отметить хроническую артериальную гипертензию, которая достоверно чаще встречалась в 1-й и 2-й группах (21,3% и 20,4% соответственно), в сравнении с 3-й и 4-й группами — 5,8% и 4,6% соответственно ($p < 0,05$). Хронический пиелонефрит достоверно чаще встречался в 1-й и 2-й группах (21,3% и 19,4%) наблюдений, в сравнении с 3-й и 4-й группами (10,6% и 9,1%) наблюдений ($p < 0,05$). Характер менструальной функции у всех пациенток существенных нарушений не имел. Обращает на себя внимание, что из гинекологических заболеваний с большой частотой встречались носительство вирусной инфекции в 1-й и 2-й группах (25,3% и 18,9%) случаев, в сравнении с 3-й и 4-й группами (15,3% и 13,1%) соответственно. Хронический эндометрит в 1-й

Годы	2012	2013	2014	Всего
Всего родов	4407	4663	3891	12961
Из них преждевременных	268 (6,2%)	281 (6%)	292 (7,5%)	841 (6,5%)

Фактор/группы	1-я		2-я		3-я		4-я	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Два и более выскабливания матки	21	30,7	22	50,4	66	42,1	187	37,2
Перинатальные потери	11	15,7*	5	10,1**	13	3,9	23	4,5

Примечание. * Достоверность различий установлена в группе 1 в сравнении с группой 4 ($p < 0,05$); ** достоверность различий установлена в группе 2 в сравнении с группами 3 и 4 ($p < 0,05$).

и 2-й группах встречался достоверно чаще (23,1% и 19,3% случаев), в сравнении с 3-й и 4-й группами (11,6% и 9,8% случаев) соответственно ($p < 0,05$), что также говорит о неблагоприятных факторах для планирования беременности и является фактором высокого риска для вынашивания беременности.

Изучая паритет в исследуемых группах, установлен факт преобладания повторнородящих пациенток в 1-й группе — 36 (52,6%), во 2-й группе 219 (43,2%), в 3-й группе — 78 (50%), в 4-й группе — 218 (43,2%) соответственно. Интергенеративный интервал меньше 1 года имел место в 1-й группе — у 32 (47,4%), во 2-й группе — у 38 (25,4%), в 3-й группе у 29 (19,5%), в 4-й группе у 23 (4,5%) пациенток. Таким образом, полученные данные дают нам право рассматривать паритет и интергенеративный интервал как факторы риска невынашивания беременности.

Из акушерского анамнеза выявлено, что все пациентки в анамнезе имели высокий процент выскабливаний матки (два и более): во 2-й группе у 50,4%, в 3-й группе у 42,1%, в 4-й группе у 37,2% и в 1-й группе у 30,7% пациенток. Перинатальные потери вследствие преждевременных родов в анамнезе достоверно чаще имели пациентки в 1-й и 2-й группах (табл. 2).

На учете в женской консультации состояло большинство беременных: в 1-й группе — 58 (84,9%) пациенток, во 2-й группе — 35 (78,3%) пациенток и в 3-й и 4-й группах — 139 (89,3%) и 416 (82,5%) пациенток соответственно. Из них до 12 недель беременности на учет встали: в 1-й группе — 54 (92,3%) пациентки, в 2-й группе — 27 (75,8%) пациенток и в 3-й и 4-й группах — 116 (85,3%) и 330 (79,4%) соответственно. Посещение женской консультации было регулярным во всех группах, среднее количество посещений не оценивалось ввиду разности срока

гестации в группах. Данный факт свидетельствует о высокой заинтересованности в беременности.

Всего на учете по беременности в женской консультации не состояли 120 (15,6%) пациенток из всех четырех групп, из них — 74 (61,7%) гражданки других государств.

Течение данной беременности осложнилось в первом триместре острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) с подъемом температуры тела выше $37,5^\circ\text{C}$ достоверно чаще в 1-й группе в сравнении с другими группами: в 1-й группе — у 36 (52,9%) пациенток ($p < 0,05$), во 2-й — у 7 (16%), в 3-й у 8 (5,2%), в 4-й у 8 (1,7%) соответственно. Угроза прерывания беременности достоверно чаще встречалась в 3-й и 4-й группах у 79 (52,3%) и 113 (22,2%) пациенток соответственно, по сравнению с 1-й и 2-й группами у 14 (21%) и 14 (30,4%) пациенток соответственно ($p < 0,05$), то есть начиная с первого триместра беременности обследованные нами пациентки имели факторы, приводящие к осложнению течения беременности. Во втором триместре беременности наиболее часто встречающейся патологией также была угроза прерывания беременности: во 2-й группе — у 23 (50,23%), в 3-й группе — у 23 (15,2%) пациенток, в 1-й и 4-й группах у 7,9% и 8,4% соответственно ($p < 0,05$).

Результаты наших исследований подтверждаются данными литературы, где угроза прерывания беременности в первом и во втором триместрах является частым осложнением течения беременности, закончившейся преждевременными родами, и составляет от 38,9% до 43,8% [1, 7, 8].

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) достоверно чаще встречалась в 3-й группе — у 57 (36,8%) пациенток ($p < 0,05$), в сравнении с 1-й, 2-й и 4-й группами (9,3%, 8,5% и 9,4%).

В 1-й группе хирургическая коррекция ИЦН была проведена 16 пациенткам (23,5%), во 2-й — 5 (11,1%) пациенткам проведена хирургическая коррекция и 7 (15,6%) — акушерским пессарием, в 3-й — у 22 (14,1%) пациенток хирургическая коррекция ИЦН, коррекция акушерским пессарием у 15 (9,6%) пациенток, в 4-й — 7 (1,4%) случаев хирургической коррекции ИЦН и у 13 (2,5%) использовался акушерский пессарий.

Одно из грозных осложнений течения беременности это преэклампсия, эклампсия. Преэклампсия достоверно чаще отмечена в 4-й группе — у 186 (37,1%) пациенток, в сравнении с 2-й (2–0,9%), 3-й (5–3,3%) и 1-й (2–2,9%) группами ($p < 0,005$), что, видимо, больше связано со сроками гестации.

По данным литературы многоплодная беременность является одним из факторов риска преждевременных родов. Доказано, что при многоплодии угроза прерывания беременности развивается у каждой 2-й пациентки уже с первого триместра гестации, впоследствии часто приводит к преждевременным родам, уровень которых колеблется по данным разных авторов от 36,6% до 50% случаев [9–11]. В проведенном нами исследовании мы обратили внимание на то, что во всех группах встречалась многоплодная беременность: в 1-й группе — у 2 (2,9%), во 2-й — у 3 (6,6%), в 3-й — у 5 (3,3%), в 4-й — у 5 (1,0%) пациенток.

Плацентарная недостаточность преобладала во 2-й группе и составляла 43,4%, в то время как в 1-й группе она составляла 14,7%, в 3-й группе — 13,2% и в 4-й группе — 3,4% соответственно ($p < 0,005$). Подводя итог анализа течения данной беременности, мы пришли к заключению, что фактором риска преждевременных родов являются ОРВИ с подъемом температуры тела в первом триместре, угроза прерывания беременности, особенно в первом триместре, многоплодие и плацентарная недостаточность.

Дальнейшее исследование было направлено на изучение течения родов и соответственно анализ исхода родов для новорожденных в соответствующих группах в зависимости от метода родоразрешения.

Родоразрешение через естественные родовые пути провели в 1-й группе у 50 (74,5%), во 2-й группе у 24 (52,4%), в 3-й группе у 26 (17,1%) пациенток, в 4-й группе у 273 (54,2%) соответственно. В 3-й группе родоразрешение через естественные родовые пути значительно уступило абдоминальному родоразрешению.

Анализ продолжительности течения родов через естественные родовые пути показал, что в 1-й, 2-й и 4-й группах имели место быстрые роды до 4 часов у 27,3%, 24,1% и 19,6% повторнородящих пациенток соответственно. В связи с чем средняя продолжительность родов в указанных группах значительно меньше и составила 6 часов 42 ± 12 минут, чем в 3-й группе, в которой средняя продолжительность родов составила 9 часов 12 ± 4 минуты, быстрых родов не было отмечено.

Учитывая то, что пациентки с угрозой преждевременных родов часто имеют осложнение в виде преждевременного излития околоплодных вод, мы определили продолжительность безводного промежутка. Так, в 1-й группе длительность безводного промежутка составляла от 35 минут до 107 часов 30 минут, средняя продолжительность безводного промежутка составила 21 час 20 ± 35 минут. Во 2-й и 3-й группах безводный промежуток колебался от 17 часов 17 минут и 12 часов 27 минут, средний безводный промежуток составил 14 часов 43 ± 29 минут, 12 часов 33 ± 17 минут соответственно. В 4-й группе безводный промежуток колебался от 10 минут до 28 часов 20 минут, в среднем составил 7 часов 31 ± 29 минут.

Во всех группах при длительности безводного промежутка 12 часов и более проводилась антибактериальная терапия, до начала которой из цервикального канала производился забор материала для бактериологического исследования. По результатам бактериологического исследования чаще всего высевалась условно-патогенная микрофлора: *Escherichia coli* — 18,4%, *Staphylococcus aureus* — 12,6%, *Enterobacter* spp. — 5,0%, *Enterococcus* spp. — 4,6%. Мы провели параллели между длительностью безводного промежутка, результатами бактериологического посева и развитием хориоамнионита. В 1-й группе хориоамнионит диагностирован у 30,6%, во 2-й группе у 18,9%, в 3-й группе у 14,3%, в 4-й группе у 3,4% пациенток. Наибольший процент осложнения в виде хориоамнионита отмечалось в 1-й группе у 30,6% пациенток. В этой группе имел место наибольший процент (28,8%) пациенток с положительными результатами бактериологического исследования. Наименьший процент осложнений в виде хориоамнионита имел место в 4-й группе (5,4%) случаев, в этой группе положительный результат бактериологического посева отмечалось у 3,1% пациенток.

Таким образом, развитие хориоамнионита напрямую зависит от микро-

флоры родовых путей и длительности безводного промежутка.

Ведущим принципом для преждевременных родов является их бережное ведение. Роды через естественные родовые пути ведутся в таких случаях на фоне эпидуральной анестезии, спазмолитиков, без защиты промежности. Методом выбора обезболивания преждевременных родов явилась эпидуральная анестезия во всех исследуемых группах: в 1-й группе — у 35 (52,1%), во 2-й — у 36 (79,2%), в 3-й — у 133 (87,8%), в 4-й — у 285 (56,5%) пациенток. Рассечение промежности было проведено в 3-й группе у 108 (72%), в 4-й группе у 228 (45,3%) пациенток, в 1-й группе и 2-й группах эпизиотомия не использовалась.

Родоразрешение путем операции кесарева сечения достоверно чаще проводилось в 3-й группе — у 125 (82,9%) пациенток ($p < 0,05$), в 4-й группе — у 231 (45,8%) пациентки, во 2-й и в 1-й группах 21 (47,6%) и 18 (25,5%) пациенток соответственно. Показаниями к хирургическому методу родоразрешения явились: совокупность относительных показаний (плацентарная недостаточность, рубец на матке, преэклампсия, бесплодие в анамнезе, экстракорпоральное оплодотворение, хориоамнионит), а также преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), острая гипоксия плода, ножное предлежание плода.

Достоверные различия прослеживались в отношении такого показателя, как «преэклампсия»: с увеличением гестационного срока частота этого осложнения беременности достоверно увеличивается с 10,3% (у 16 пациенток) в 3-й группе, против 28,3% (у 142 пациенток) в 4-й группе ($p < 0,05$). Мы уже ранее отмечали, что именно в 4-й группе наиболее частым осложнением беременности явилась преэклампсия.

В структуре анестезиологических пособий во всех группах преобладали региональные методы анестезии. Эндотрахеальный наркоз был использован в качестве анестезиологического обеспечения в 1-й и в 2-й группах в 7 (39,5%) и в 8 (40,2%) случаях соответственно. В 3-й и 4-й группах преимущественно использовалась спинальная анестезия — у 76 (60,7%) и у 174 (75,4%) соответственно. Спинально-эпидуральная анестезия, в случаях необходимости пролонгированного обезболивания достоверно чаще в сравнении с другими группами использовалась в 4-й группе — у 34 (14,8%) пациенток ($p < 0,05$).

По возможности мы проводили профилактику синдрома дыхательных рас-

стройств (СДР) дексаметазоном коротким и длинным курсами из расчета 24 мг препарата на курс. В 1-й группе профилактики СДР проведена в 43 (63,2%) случаях, во 2-й группе в 41 (90,2%), в 3-й группе в 76 (50,1%) и в 4-й группе в 149 (29,6%) случаях. По количеству случаев профилактики СДР плода чаще была проведена в 4-й группе. Отсутствие профилактики СДР плода объясняется временем с момента поступления до родоразрешения, от 40 минут до 6–8 часов, когда приходилось родоразрешать в экстренном порядке или сроком гестации более 34–36 недель. Повторные курсы профилактики респираторного дистресс-синдрома не проводили. По данным литературы профилактику СДР плода рекомендуют проводить в сроки гестации с 27 до 34 недель беременности [1, 7].

После родоразрешения мы проводили оценку состояния недоношенного ребенка по шкале Апгар. Повышенная частота угнетения жизненно важных функций у новорожденного ребенка коррелирует с низкой оценкой состояния при рождении. Важное прогностическое значение имеет оценка состояния ребенка через 5 мин после рождения; если она остается низкой, прогноз неблагоприятный. Адаптация сердечно-сосудистой системы к внеутробной жизни происходит одновременно с адаптацией легких. В 1-й группе средняя оценка по шкале Апгар составила на первой минуте $3,3 \pm 1,7$ балла, на пятой минуте $4,2 \pm 1,4$ балла. Во 2-й группе средняя оценка по шкале Апгар составила на первой минуте $5,3 \pm 1,9$ балла, на пятой минуте $6,2 \pm 1,6$ балла. В 3-й и 4-й группах на 1-й минуте $6,7 \pm 1,5$ балла; $7,2 \pm 1,7$ балла, на 5-й минуте $7,6 \pm 1,4$ балла; $8,1 \pm 1,2$ балла соответственно. Проводя сопоставление частоты кесарева сечения и перинатальных исходов, было отмечено, что оценка состояния новорожденных по шкале Апгар выше при абдоминальном родоразрешении. По результатам анализа, в 1-й группе особых различий в оценке состояния новорожденных не было отмечено в зависимости от метода родоразрешения. Во 2-й и 3-й группах родоразрешение путем операции кесарева сечения повышало оценку новорожденных по шкале Апгар ($6,3 \pm 1,3$ балла; $6,9 \pm 1,4$ балла; $6,7 \pm 1,5$ балла; $7,2 \pm 1,7$ балла соответственно) в сравнении с родоразрешением через естественные родовые пути ($5,1 \pm 1,1$ балла; $5,3 \pm 1,2$ балла; $6,1 \pm 1,2$ балла; $6,5 \pm 1,4$ балла соответственно).

В 4-й группе оценка по шкале Апгар была выше у новорожденных, родоразрешенных через естественные родовые

Объем реанимационной помощи новорожденным

Таблица 3

Группы/количество	1-я (n = 70)		2-я (n = 48)		3-я (n = 156)		4-я (n = 509)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ИВЛ сразу после рождения	65	92,8	15	30,5	33	21,4	—	—
ИВЛ спустя время	0	0	10	20,4	7	4,8	16	3,2*
ИВЛ на фоне полного курса профилактики СДР	42	60	5	10,2	4	2,6	6	1,2**
Кислородная маска	0	0	17	36,2*	28	14,3	44	8,6
Куросуф	48	68,2	14	29,7*	33	21,4	6	1,2**

Примечание. Достоверность различий установлена между 4-й и 3-й группами ($p < 0,05$);

** достоверность различий установлена между 4-й и 1-й группами ($p < 0,005$);

ИВЛ — искусственная вентиляция легких; n — число пациентов.

пути ($7,1 \pm 1,1$ балла; $8,2 \pm 1,3$ балла) по сравнению с пациентками, родоразрешенными путем операции кесарева сечения ($6,3 \pm 1,3$ балла; $6,9 \pm 1,4$ балла). Полученные нами результаты соответствуют данным литературы [1].

В 1-й группе нельзя считать один из методов родоразрешения решающим в оценке состояния новорожденного, так как показаниями для родоразрешения путем операции кесарева сечения явились urgentные состояния (ПОНРП, предлежание плаценты, кровотечение) и на состояние новорожденного скорее могли повлиять объем кровопотери до родоразрешения и развившаяся на этом фоне острая гипоксия плода, нежели сам метод родоразрешения.

Новорожденные 1-й группы имели среднюю массу при рождении 715 ± 106 г, во 2-й группе — 1190 ± 211 г, в 3-й группе — 1692 ± 171 г, в 4-й группе — 2320 ± 182 г.

Анализ реанимационных мероприятий, оказанных новорожденным, показал, что их объем зависит от срока гестации, от адаптации легочной системы и необходимости новорожденного в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), от своевременной профилактики СДР. В 1-й группе проведение профилактики СДР не оказывает существенного значения на объем реанимационной помощи. Во 2-й, 3-й, 4-й группах необходимость в ИВЛ достоверно ($p < 0,05$) снижается с увеличением срока гестации и коррелирует с профилактикой СДР дексаметазоном (табл. 3).

Потребность в введении Куросуфа напрямую коррелирует со сроком гестации и проведением профилактики СДР плода. Куросуф использовался: в 1-й группе — у 48 (68,2%), во 2-й группе — у 14 (29,7%), в 3-й группе — у 33 (21,4%), в 4-й группе только 6 (1,2%) новорожденных нуждались в этом препарате ($p < 0,05$).

На основании полученных данных можно сделать вывод, что профилактика

СДР плода значительно снизила необходимость во введении Куросуфа новорожденным 2-й и 3-й групп. Новорожденные 4-й группы в введении Куросуфа, как и в других реанимационных мероприятиях, нуждаются крайне редко ввиду своего гестационного возраста.

Наиболее серьезным осложнением родов для недоношенного ребенка является родовая травма, которая при преждевременных родах встречается в 7 раз чаще, чем при своевременных [12]. К родовой травме предрасполагают следующие особенности недоношенных новорожденных: относительно большая голова, в основном за счет мозгового черепа, мягкие кости черепа и открытые швы и роднички, включая боковые роднички [13]. Сосуды головного мозга имеют субэпендимальный зародышевый слой, расположенный над головной и телом хвостатого ядра, он истончается после 30-й недели гестации и исчезает почти совсем к 36-й неделе. Указанная область является источником большинства случаев внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей [14].

Анализ перинатальных исходов в исследуемых группах еще раз указывает на прямую зависимость от срока гестации и метода родоразрешения. Согласно полученным данным, в сроке 22–27 недель гестации (1-я группа) имел место высокий процент перинатальной смертности в 31 (44,5%) случае. Всего из 1-й группы 17 (40,4%) новорожденных переведены на второй этап выхаживания. В сроках же 28–30 недель (2-я группа) перинатальные исходы оптимистичные, и отмечена прямая зависимость от метода родоразрешения путем операции кесарева сечения, случаев перинатальных потерь в этой группе не было. В 3-й и 4-й группах имело место по одному случаю перинатальной потери, обусловленной следующими акушерскими осложнениями (1 случай — декомпенсация плацентарной недостаточности, 1 случай — ПОНРП, кровотечение). Все остальные новорожденные

3-й группы переводились на второй этап выхаживания в отделения недоношенных. В 4-й группе 302 (59,4%) новорожденных выписаны домой. Перевод новорожденных на второй этап выхаживания осуществлялся преимущественно в 1-й группе на 7-е сутки, во 2-й, 3-й, 4-й группах на 3–4 сутки.

При переводе на второй этап выхаживания в 1-й группе ведущими были диагнозы: синдром угнетения центральной нервной системы (ЦНС), недоношенность и СДР тяжелой и средней степени (100%), внутриутробная инфекция у 15 (21,4%) новорожденных, гипотрофия I–II степени у 8 (11,4%). Во 2-й и 3-й группах ведущим диагнозом при переводе был синдром угнетения ЦНС, недоношенность и СДР средней степени — у 23 (47,92%) и у 59 (37,8%) новорожденных соответственно, также в 3-й группе достоверно чаще имел место диагноз гипотрофии II степени — у 78 (50%) ($p < 0,05$), в 4-й группе фигурировали недоношенность, внутриутробная пневмония, синдром угнетения ЦНС, гипотрофия II степени с одинаковой частотой.

В структуре патологоанатомического диагноза в 1-й группе преобладали: асфиксия тяжелой степени — 57,7%, ателектазы легких — 23,4%, дистелектазы легких — 23,4%, одинаково часто множественные петехиальные кровоизлияния, врожденная генерализованная инфекция — продуктивный портальный гепатит, мелкоочаговая продуктивная пневмония, внутрижелудочковые кровоизлияния II–IV степени — 22,7%. Во 2-й и 4-й группах перинатальных потерь не было, в 3-й группе — 1 (0,6%) случай перинатальной потери по причине внутрижелудочкового кровоизлияния II степени в сочетании с врожденным пороком сердца (гипоплазия левых отделов сердца).

Проведенное гистологическое исследование послезаказало, что в 1-й и 2-й группах чаще встречались гнойный хориоамнионит — в 16 (34,8%), распространенный экссудативный париетальный хориоамнионит — в 12 (27,6%) исследованиях. В 3-й и 4-й группах хроническая плацентарная недостаточность — в 54 (72,3%) и 101 (86,5%) исследованиях соответственно.

Выводы

1. Риск преждевременных родов определяется в соответствии со стратегией риска в акушерстве и перинатологии. Проведенный нами анализ определил ведущие медико-биологические факторы риска преждевременных родов:
 - соматическая патология — хронические воспалительные заболевания

мочевыделительной системы, хроническая артериальная гипертензия;

- хронические воспалительные заболевания гениталий;
 - ранние репродуктивные потери в анамнезе;
 - интергенеративный промежуток меньше 1 года.
2. Современная акушерская тактика при угрозе прерывания беременности, направленная на пролонгирование беременности под контролем за функциональным состоянием плода, дает возможность провести полный курс профилактики СДР, позволяя тем самым улучшить перинатальные исходы преждевременных родов. Однако мы заметили, что в 1-й группе профилактика СДР дексаметозоном не оказала ожидаемого эффекта на перинатальный исход, скорее всего, это связано с глубокой недоношенностью плодов.
 3. Методом выбора родоразрешения при преждевременных родах у беременных высокого перинатального риска должно быть оперативное родоразрешение, поскольку оно достоверно снижает показатель перинатальной смертности. Тем не менее, в сроке гестации с 22 до 28 недель операция кесарева сечения, как показали полученные нами результаты, не увеличивает жизнеспособность новорожденного. В сроке гестации с 29 недель до 34 недель более бережным методом родоразрешения следует считать операцию кесарева сечения, исходя из перинатального риска. После 34 недель метод оперативного родоразрешения не влияет на перинатальный исход. В структуре показаний для оперативного родоразрешения встречались те показания, которые одинаково часто встречаются в общей популяции и не были определены сроком гестации. Методом выбора родоразрешения в сроке гестации после 34 недель являются роды через естественные родовые пути.
 4. С целью решения обозначенных проблем рекомендуется:
 - предгравидарная подготовка, включающая в себя в обязательном порядке полное обследование;
 - планирование беременности, увеличение интергенеративного промежутка;
 - тщательный сбор анамнеза, выявление группы риска по невынашиванию;
 - выявление ИЦН на ранних сроках гестации, индивидуальный подход в ведении беременности у пациен-

ток с компрометированной шейкой матки;

- индивидуальный подход в составлении плана родоразрешения исходя из перинатального риска;
- своевременное проведение микробиологического анализа пристеночной микрофлоры родовых путей с антибиотикограммой, назначение антибактериальной терапии в соответствии с чувствительностью микроорганизмов к антибиотику. ■

Литература

1. Козлов П. В., Макаров О. В., Володин Н. Н. Недоношенная беременность. осложненная преждевременным разрывом плодных оболочек. М.: Ман-ПРИНТ. 2012. С. 132.
2. Радзинский В. Е., Костин И. Н. Преждевременные роды // Акушерство и гинекология. 2009. № 4. С. 16–19.
3. Mackeen A. D., Seibel-Seamon J., Grimes-Dennis J. et al. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes // Cochrane Database Syst Rev. 2011. V. 5. № (10). CD007062.
4. Jay D. Iams, Roberto Romero, Jennifer F. Culhane, Robert L. Goldenberg. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth // The Lancet. PretermBirth. January 5, 2008.
5. Лукаев А. А., Пастернак А. Ю., Билибок Н. В., Оразмурадов А. А. Родоразрешение женщин с преждевременными родами // Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования». 2014. № 2.
6. Фаткуллин Ф. И. Выбор метода оперативного родоразрешения при преждевременных родах // Казанский медицинский журнал. 2008. Т. 89. № 5. С. 610–613.
7. Кулаков В. И., Мурашко Л. Е. Преждевременные роды. М.: Медицина, 2002. С. 176.
8. Robert L. Goldenberg, Jennifer F. Culhane, Jay D. Iams, Roberto Romero. Epidemiology and causes of preterm birth // The Lancet. Preterm Birth. January 5, 2008.
9. Копотеев А. Л., Михайлов А. В., Константинова Н. Н. Современное представление о тактике ведения многоплодной беременности на ранних сроках // Журнал акушерства и женских болезней. 2001. № 2. С. 27–30.
10. Макаров Е. Е., Гудимова В. В., Глиняная С. В. Исходы многоплодной беременности для плода и новорожденного // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2001. № 1. С. 46–49.
11. Сидельникова В. М. Актуальные проблемы невынашивания беременности (цикл клинических лекций). М., 2001. С. 170.
12. Макаров О. В., Бахарева И. В., Кузнецов П. А., Романовская В. В. Современные подходы к прогнозированию преждевременных родов // Рос. вестник акушера и гинеколога. 2007. № 7. С. 10–15.
13. Тимошенко В. Н. Недоношенные новорожденные дети: учебное пособие. Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. 192 с.
14. Сидельникова В. М., Антонов А. Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. М.: Геотар-Медицина. 2006. С. 192–206.

Современный взгляд на проблему красного плоского лишая

Л. А. Юсупова*,¹, доктор медицинских наук, профессор
К. Ф. Хайретдинова**

* ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

** ГАУЗ РКВД МЗ РТ, Казань

Резюме. Приводятся сведения о красном плоском лишае, рассматриваются вопросы распространенности, этиопатогенеза, значения иммунных нарушений в реализации заболевания. Описаны клинические проявления красного плоского лишая, сведения о дифференциальной диагностике, прогнозе и методах лечения больных.

Ключевые слова: красный плоский лишай, кожа, патогенез, нарушения иммунной системы, классификация, клиническая картина, лечение.

Abstract. The article provides information about lichen planus, discusses the prevalence, etiology and pathogenesis, meaning of immune disorders in the implementation of the disease. Clinical manifestations of lichen planus, the information about the differential diagnostics, prognosis and methods of treatment were described.

Keywords: lichen planus, skin, pathogenesis, immune system disorders, classification, clinical picture, treatment.

Красный плоский лишай (КПЛ) является одним из часто встречающихся хронических рецидивирующих заболеваний кожи и слизистой полости рта. В 1859 г. Гебра впервые описал красный остроконечный лишай — *lichen ruber acuminatus*. Английский дерматолог Е. Вильсон в 1869 г. впервые дал клиническое описание этого заболевания, отличающегося от красного остроконечного лишая более плоскими папулезными элементами. Первое сообщение о КПЛ в отечественной литературе сделали В. М. Бехтерев и А. Г. Полотебнов в 1881 г. В общей структуре дерматологической заболеваемости КПЛ составляет 1,2% и достигает до 35% среди болезней слизистой оболочки полости рта, у детей заболевание диагностируется в 1–10% случаев. В последние годы значительно возросла обращаемость больных с КПЛ, стали регистрироваться редко встречающиеся и трудно диагностируемые его формы. У пациентов с КПЛ слизистой полости рта заболевание развивается с проявлениями в области кожи в 15% случаев и в области гениталий в 25%. В 1–13% наблюдается изолированное поражение ногтевых пластинок [1–3]. Частота злокачественной трансформации варьирует от 0,4%

до более чем 5% в течение периода наблюдения от 0,5 до 20 лет, при этом почти у всех больных с атрофической и эрозивной формой заболевания развивается рак. Эрозивно-язвенные формы КПЛ в 4–5% случаев рассматривают как преинвазивные [4]. За последний период времени также заметно увеличилось число больных с атипично, инфильтративно и тяжело протекающими формами данной патологии, которые обладают наибольшей склонностью к малигнизации в 0,07–3,2% случаев. КПЛ появляется в любом возрасте, однако большинство случаев приходится на возрастную группу от 30 до 60 лет. Заболевание развивается у женщин более чем в два раза чаще, чем у мужчин, в основном в перименопаузе женщин [3, 5].

КПЛ отличается частотой сочетания с различными соматическими болезнями: хронический гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, билиарный цирроз печени, сахарный диабет и др. Кроме того, могут встречаться лихеноидные поражения пищевода, желудка, кишечника, мочевого пузыря, эндометрия, что позволяет говорить о многосистемности патологического процесса при КПЛ [2]. Особое значение в возникновении КПЛ имеют нарушения функций печени и пищеварительного тракта. Важными иницирующими факторами являются инфекции (в частности, гепатит В и особенно гепатит С). Многие авторы полагают, что факторы,

вызывающие антигенную стимуляцию кератиноцитов, оказывают повреждающее действие на гепатоциты, и подчеркивают связь между КПЛ и первичным билиарным циррозом печени, обращая внимание на эрозивно-язвенную форму дерматоза, которая может быть фактором риска в развитии гепатита или цирроза печени [6–8]. Метаболические изменения в организме, связанные с изменениями функции печени, дислипидемией, метаболическим синдромом, нарушениями углеводного обмена, могут привести не только к сердечно-сосудистым заболеваниям, но и к неадекватным иммунным реакциям, поэтому сочетание КПЛ с хроническим гепатитом, билиарным циррозом печени, ксантоматозом, сахарным диабетом, липоидным некробиозом, амилоидозом описываются в литературе довольно часто. [4, 9–11]. Ряд авторов выделяют группу дерматозов (псориаз, кератозы, кератоакантомы, плоскоклеточный рак кожи, витилиго, дискоидную красную волчанку, ограниченную склеродермию, склероатрофический лишай, вульгарную пузычатку и буллезный пемфигоид), имеющих в своем патогенезе общие нарушения ороговения, иммунного ответа, метаболизма, функции эндотелия и протекающих в сочетании с КПЛ [4]. В настоящее время накоплены данные о наследственной предрасположенности к КПЛ. В семидесяти описанных случаях семейного

¹ Контактная информация:
yulizadoc@hotmail.com

заболевания этим дерматозом отмечено, что в основном заболевают родственники во втором и третьем поколении. По данным ряда авторов, у больных при распространенных формах дерматоза чаще фиксируются антигены гистосовместимости — системы HLA: A3, B5, B8, B35, а HLA-B8 и HLA-B5 констатированы при эрозивно-язвенной и веррукозной разновидностях. Также наблюдается достоверное учащение фиксации гаплотипов HLA-A3, B35 и B7 [7, 12, 13].

В соответствии с современными представлениями о коже как органе иммунитета и в связи с появлением лихеноидных высыпаний, КПЛ характеризуется при многих воспалительных процессах неполноценностью регуляции иммунитета и метаболизма, чем объясняется патологическая неадекватная реакция на травмы, лекарства, химические вещества, вирусы, нарушение ферментативной активности со снижением глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и на другие факторы. Иммуноаллергическое течение заболевания предполагает комплексное участие нейровегетативных, сосудистых, обменных нарушений, инфекционных, вирусных, интоксикационных, наследственных и других факторов и позволяет проследить начальные этапы формирования патологических изменений в коже. Роль изменений клеточного звена иммунитета в патогенезе КПЛ обусловлена увеличением содержания CD^{4+} в активной фазе заболевания, повышением коэффициента Т-хелперы/Т-супрессоры, активации CD^{8+} цитотоксических лимфоцитов. Наблюдается непосредственное взаимодействие главного комплекса гистосовместимости I типа — МНС I с Т-клеточным рецептором CD^{8+} лимфоцитов, либо взаимодействие МНС II с Т-клеточным рецептором CD^{4+} лимфоцитов и их последующая дифференцировка в Т-хелперы I типа, вырабатывающие ряд цитокинов, в том числе ИЛ-2 и интерферон- γ . Цитокины взаимодействуют с активированными МНС I CD^{8+} лимфоцитами, индуцируют их пролиферацию и являются дополнительным подтверждающим фактором, запускающим цитотоксические механизмы. Основным механизмом гибели клеток при КПЛ является апоптоз, индуцируемый взаимодействием вырабатываемых CD^{8+} лимфоцитами цитокинов семейства факторов некроза опухолей, таких как ФНО- α и FasL с соответствующими рецепторами на поверхности кератиноцитов [14, 15].

КПЛ характеризуется хроническим рецидивирующим течением, продол-

жительность которого варьирует от 5 до 40 лет. Начало заболевания возникает с высыпаний, зуда, недомогания, нервного стресса, слабости. Нередко элементы КПЛ проявляются остро. Клинические признаки для классических случаев красного плоского лишая характеризуются дермоэпидермальной папулой диаметром 1–3 мм, имеющей полигональные очертания, пупкообразное центральное западение, отсутствие тенденции к периферическому росту, наличие так называемой сетки Уикхема, просматриваемой в глубине папул после нанесения на поверхность воды или глицерина. Высыпания папул имеют синюшно-красную или лиловую с перламутровым оттенком окраску и полированный блеск при боковом освещении. Обычно, достигнув величины примерно 3–4 мм, папулезные элементы в дальнейшем перестают увеличиваться, но имеют выраженную тенденцию к слиянию между собой, образуя более крупные очаги в виде бляшек, различных фигур, колец. В этот период развития дерматоза на поверхности бляшек образуется сетка Уикхема в виде мелких беловатых крупинок и линий, обусловленных неравномерно выраженным гипергранулезом. Лихеноидные папулы располагаются симметрично на сгибательных поверхностях предплечий, боковых поверхностях туловища, на животе, слизистых оболочках полости рта и половых органов. Очаги поражения при КПЛ могут быть локализованными или генерализованными, приобретающая характер эритродермии. Несмотря на проведенную терапию, рецидивы заболевания могут возникать с частотой 1–5 раз в год. Наиболее торпидно протекает КПЛ у больных с веррукозной, гипертрофической и эрозивно-язвенной формами и в сочетании с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и поражением слизистых оболочек (синдром Гриншпана–Вилаполя) [3, 7, 16].

Проявления КПЛ на коже достаточно вариabельны, и их подразделяют на формы: типичную (классическую); атипичную; гипертрофическую; пемфигоидную; фолликулярную; пигментную; эритематозную; кольцевидную. Встречаются также эрозивно-язвенные формы. Нередки сочетания эрозивно-язвенной формы КПЛ с гипертонической болезнью и сахарным диабетом (симптом Гриншпана), выпадением волос и атрофическими поражениями кожи головы рубцового характера (синдром Литтла–Лассюэра), сочетание поражения волосистой части головы

красным плоским лишаем и красной волчанкой (оверлапп-синдром) [3, 17].

При аннулярном КПЛ узелки располагаются в виде кругов разных размеров. Буллезный КПЛ — редкий вариант, при котором на папулах или здоровой коже возникают пузырьные элементы (пузырьки и пузыри). При остроконечном КПЛ имеются остроконечные папулы, напоминающие кегли. Выражен гиперкератоз, кожа при пальпации в виде терки. Локализация преимущественно в области шеи, лопаток, нижних конечностей, наивысшей формой проявления этой разновидности является веррукозный КПЛ. При пигментной форме дерматоза появляются гиперпигментированные пятна или узелки темно-коричневого цвета. Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая локализуется в полости рта, реже на гениталиях. Чаще болеют женщины в возрасте 40–60 лет. При актинической разновидности КПЛ высыпания располагаются на открытых участках тела (тыльная поверхность кистей и предплечий). В ряде случаев у одного больного встречается сочетание разновидностей болезни. Для установления диагноза следует найти хотя бы один типичный элемент КПЛ. Слизистые оболочки весьма часто вовлекаются в патологический процесс, могут быть изолированными или сочетаться с поражением кожи. Изолированное поражение слизистой оболочки полости рта нередко бывает при наличии металлических зубных коронок, особенно если они сделаны из разных металлов. По клиническому течению выделяют разновидности: типичную; экссудативно-гиперемическую; буллезную; гиперкератотическую. На слизистой оболочке щек видны белого цвета папулы, некоторые расположены пальцеобразно и напоминают листья папоротника. Это наиболее часто вовлекаемая в процесс область полости рта. На языке имеются также бляшкоподобные элементы бело-фиолетового цвета в виде разлитого молока (преимущественно при экзантематической форме). Буллезная форма поражения языка отличается выраженной болезненностью, что заставляет пациентов воздерживаться от приема пищи. При эрозивно-язвенной форме видны неглубокие эрозии, покрытые фибринозными пленками, расположенные на языке и слизистой оболочке щек, на деснах имеются также ярко-красные болезненные эрозии (десквамативный гингивит). Неэрозивные проявления не вызывают каких-либо ощущений и часто нео-

жиданно для больных выявляются при осмотре врача. При так называемом оверлапп-синдроме очаги поражения обычно располагаются на волосистой части головы, напоминают красную волчанку и КПЛ не только клинически, но и гистологически. Трудности в диагностике и лечении представляет синдром Литтла—Лассюэра. Это заболевание относится к рубцовым алопециям. Большинство исследователей считают его проявлением красного плоского лишая. Этот синдром характеризуется рубцовой алопецией волосистой части головы, нерубцовой алопецией подмышечных впадин и лобка, фолликулярными ярко-красными папулами на боковой поверхности плеч, бедер, ягодиц, напоминающими шипы. У таких больных одновременно обнаруживаются типичные высыпания КПЛ, остроконечные высыпания типа шиповидного лишая на коже туловища и конечностей и участки псевдопеллады на волосистой части головы, причем во всех поражениях гистологически обнаруживается картина КПЛ. Начальные признаки заболевания — зуд и высыпания лихеноидных элементов. У части больных узелки вначале локализуются только на туловище и лишь через несколько лет на волосистой части головы появляются участки рубцового облысения. Фолликулярные остроконечные узелки на плечах, локтях, запястьях, бедрах, телесного цвета, с роговыми шипиками на верхушке, без признаков воспаления. Выражен симптом терки. Одновременно можно найти типичные блестящие папулы КПЛ. На волосистой части головы (в области темени, затылка, на висках) имеются плешинки округлой или овальной формы, которые сливаются и имеют фестончатые края. Кожа на этих очагах натянута, блестит, атрофична, как бы втянута. Окраска их нормальная, иногда розово-синюшная. Могут встретиться островки неповрежденных волос. Как уже упоминалось, эти поражения сопровождаются нерубцовой алопецией или разрежением волос на лобке и в подмышечных впадинах. Иногда имеются папулы на слизистых оболочках и дистрофия ногтей. Наличие всех трех признаков для постановки диагноза необязательно.

Поражение ногтей при КПЛ характеризуется разрушением ногтевого валика и ногтевого ложа, появлением продольной исчерченности, которая имеет вид паруса, реи. Нередким проявлением заболевания являются высыпания, которые клинически и гистологически напо-

минают КПЛ, но не являются таковым, а носят название лихеноидной тканевой реакции. Чаще всего причиной ее является прием различных антибиотиков (стрептомицин, тетрациклин), диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл), комплексобразующих средств (пеницилламин, купренил), пероральных сахароснижающих средств, противомалярийных средств (хинин, хлорохин), противотуберкулезных средств (аминосалициловая кислота), средств для лечения артрита (препараты золота). При сходстве проявлений доказательством лихеноидной тканевой реакции является улучшение после отмены предполагаемого препарата [15, 17].

Гистоморфологические особенности типичных элементов КПЛ позволяют диагностировать заболевание по характерному гистологическому рисунку, руководствуясь патогистоморфологическим исследованием. Основные из них: неравномерно выраженный акантоз; гиперкератоз с участками паракератоза; увеличение рядов клеток зернистого слоя (гранулез); вакуольная дистрофия базальных клеток эпидермиса; диффузный аркадообразный, плосковидный инфильтрат [3].

В типичных случаях диагноз красного плоского лишая ставят по признакам клинической картины. Классическую (типичную) форму КПЛ отличают от ограниченного нейродермита, при котором образуются матовые папулы, плотно располагающиеся от периферии очага к центру с формированием лихенизации кожи, сопровождающейся интенсивным зудом и наличием расчесов в типичных местах. А также от сифилиса, характеризующегося наличием эрозивных, язвенных или кондиломатозных высыпаний на половых органах, регионарного лимфо- или полиаденита, розеолезно-папулезно-пустулезных элементов на коже туловища, папул на ладонях и подошв, бледной трепонемы в соскобе, положительных серологических реакций. Лихеноидный параспориоз не поражает слизистые оболочки, характеризуется торпидным течением и наличием феномена облатки. Лихеноидный туберкулез кожи отличается наличием эпителиоидноклеточного инфильтрата, отсутствующего при КПЛ. При блестящем лишае высыпания преимущественно локализованы на половом члене, в гистоморфологическом препарате выявляют периваскулярные гранулемы из эпителиоидных клеток. Гипертрофическую, верру-

козную форму КПЛ отличают от амилоидного и микседематозного лишая, бородавчатого туберкулеза кожи, хромомикоза, узловой почесухи Гайда, бородавчатой формы нейродермита и застарелого псориаза. Атрофическую форму КПЛ необходимо отличать лишь от первичного белого лишая Цумбуша (каплевидная склеродермия). Обычно это не вызывает затруднений: атрофия при КПЛ развивается вторично, в пределах существующих первичных элементов. Фолликулярную форму КПЛ необходимо дифференцировать от болезни Дарье, красного волосяного отрубевидного лишая (остроконечный красный лишай Девержи или болезнь Девержи), болезни Кирле, шиловидного лишая. А синдром Литтла—Лассюэра — от фолликулярного муинноза, синдрома Сименса и синдрома Лютца. В ряде случаев трудно отличать дискоидную красную волчанку от очагов рубцовой атрофии на волосистой части головы при синдроме Литтла—Лассюэра. Гистологические изменения при этих дерматозах имеют много общего: фолликулярный гиперкератоз, экзоцитоз клеток инфильтрата в волосяных мешочках, дистрофия клеток базального слоя эпидермиса, отложение фибрина на базальной мембране, наличие гиалиновых тел в эпидермисе вследствие гибели эпидермоцитов, отложение IgG, IgM, IgA в области базальной мембраны и др. Эритематозную форму КПЛ следует отличить от токсидермии. Оба заболевания могут быть спровоцированы препаратами золота, антибиотиками, антималярийными препаратами. Установлению правильного диагноза помогают результаты гистологического и иммуноморфологического исследований, обнаружение элементов КПЛ на слизистых оболочках полости рта или половых органов. При сочетании КПЛ с дискоидной красной волчанкой отличительными признаками могут быть участки атрофии, локализация очагов поражения на ушных раковинах и обострение процесса под влиянием инсоляции, что более характерно для красной волчанки. Для КПЛ характерно наличие типичных для этого заболевания элементов на коже или слизистых оболочках [3, 7, 18, 19].

КПЛ только слизистых оболочек следует дифференцировать от лейкоплакии, сифилитических папул, вульгарной пузырчатки, лихеноидной реакции слизистой оболочки полости рта, болезни Кейра, плазмоцитарного баланита Зона, бовеноидного папулеза.

Изолированное поражение ногтей при КПЛ следует дифференцировать с поражениями ногтей при псориазе, экземе, болезни Девержи, фолликулярном дискератозе Дарье, инфекционных и грибковых заболеваниях [7, 12, 20].

Выбор метода лечения больных КПЛ зависит от степени выраженности клинических проявлений, длительности заболевания, сведений об эффективности ранее проводимой терапии. Каждая клиническая разновидность болезни требует индивидуального подхода к терапии. Необходимо уточнить длительность заболевания, связь его возникновения с нервно-психическим стрессом или перенесенными инфекциями, предшествующее лечение, наличие сопутствующих заболеваний. Если больной обратился впервые и ранее не был обследован, необходимо перед началом лечения провести углубленное обследование для выяснения состояния нервной системы, пищеварительного тракта, в том числе состояния функции печени, а также убедиться в отсутствии скрытого или явного сахарного диабета. При поражении только слизистой оболочки полости рта необходимо проконсультировать пациента у стоматолога для исключения аномалий развития или наличия артефактов, создающих проблемы во рту, включая травматический характер. Необходимо выяснить роль стресса в развитии КПЛ. Установлено, что стресс через систему нейрогуморальных факторов оказывает общее воздействие на организм больного КПЛ, влияя на адаптационные структуры центральной нервной системы, психоэмоциональный статус, состояние иммунитета, усугубляя клиническое течение и явно ухудшая прогноз.

При наличии ограниченных высыпаний лечение начинают с применения топических глюкокортикостероидных препаратов. Для наружной терапии больных КПЛ используют глюкокортикостероидные препараты средней и высокой активности. При наличии распространенных высыпаний по всему кожному покрову назначают системную медикаментозную терапию и фототерапию. Учитывая положительный результат от применения кортикостероидных и антималарийных препаратов, назначаемых сочетанно внутрь, рекомендуется добавление лекарственных средств данных групп больным КПЛ. В терапии больных КПЛ применяются таблетированная либо инъекционная форма глюкокортикостероидных

препаратов системного действия. Для лечения распространенной формы больных КПЛ используют ретиноиды в течение 3–4 недель. При эрозивно-язвенной форме может быть использован цитостатик в течение 2–3 недель. При прогрессировании заболевания применяют дезинтоксикационную терапию. Для купирования зуда назначают антигистаминные препараты первого поколения длительностью 7–10 дней как перорально, так и в инъекционных формах. Независимо от клинических особенностей назначаются препараты, успокаивающие нервную систему, нормализующие сон, уменьшающие зуд. Одним из методов терапии больных КПЛ с типичными проявлениями, при распространенности процесса, явления прогрессирования является фототерапия (ПУВА, селективная фототерапия). ПУВА-терапия проводится по обычной методике в общей дозе 15–20 процедур. К сожалению, у больных КПЛ часто имеются противопоказания к этому виду лечения (гипертоническая болезнь, ожирение, нарушение функции щитовидной железы, сердечно-сосудистой системы и др.).

Другим активным и эффективным методом при этой форме болезни является сочетанное применение кортикостероидов и антималарийных препаратов. Замечено, что эффективность одновременного назначения этих медикаментов намного выше, чем каждого в отдельности. Для лечения больных с гипертрофической (веррукозной) формой больных КПЛ можно применять далагил и одновременное внутриочаговое введение Дипроспана. Последний следует инъецировать строго внутривоочно, чтобы не вызвать явлений атрофии. При этих проявлениях болезни следует проводить разрушение наиболее выраженных элементов, для чего можно применить разрушающий лазер, метод радиоволновой хирургии. Если в большинстве случаев больных КПЛ наружное лечение не проводится, то в данном случае целесообразно назначение под окклюзионную повязку активных стероидов, в том числе содержащих салициловую кислоту. В последние годы при эрозивно-язвенном КПЛ слизистых оболочек полости рта и гениталий наряду с кортикостероидами и противомаларийными препаратами с успехом применяется метронидозол в течение 2–3 недель. При обычных формах болезни применения наружных средств не требуется. В редких случаях можно назначить кортикостероидные мази на отдельные очаги.

Имеются немногочисленные публикации о применении при терапии больных КПЛ циклоспорина, неогитазона, циклофосфана [3, 17].

В период обострения заболевания пациентам рекомендуется щадящий режим с ограничением физических и психоэмоциональных нагрузок. В пищевом режиме должны быть ограничены соленые, копченые, жареные продукты. У пациентов с поражением слизистой полости рта необходимо исключить раздражающую и грубую пищу. Из физиотерапевтических методов терапии заслуживает внимания фототерапия (субэритемные дозы ультрафиолетового облучения). Следует подчеркнуть, что во всех случаях лечение больных КПЛ должно быть комплексным, индивидуальным. Необходимо предусмотреть назначение средств, направленных на лечение сопутствующих заболеваний, нередко осложняющих течение этого дерматоза. Красный плоский лишай, рассматриваемый в настоящее время как иммунозависимое заболевание, может свидетельствовать о сопутствующей соматической патологии и системности патологического процесса. В связи с этим больной КПЛ требует определенной тактики ведения, связанной с тщательным обследованием и консультациями многих специалистов. С целью предупреждения возможной малигнизации длительно существующих гипертрофических и эрозивно-язвенных очагов поражения больные должны находиться под диспансерным наблюдением. Ему подлежат также лица с частыми рецидивами болезни [3, 4, 17].

Одной из главных задач в профилактике КПЛ является борьба с рецидивом болезни. В связи с этим важны санации очагов фокальной инфекции, своевременное лечение выявленных сопутствующих заболеваний, предотвращение приема медикаментозных препаратов, способных спровоцировать развитие заболевания, общие оздоровительные мероприятия, закаливание организма, предупреждение нервного перенапряжения, санаторно-курортное лечение. Продолжительность периода активной болезни зависит от распространенности и локализации КПЛ. Прогноз для жизни больного в целом благоприятный, однако ладонно-подошвенный КПЛ отличается более длительным, рецидивирующим течением, на слизистых оболочках без лечения проявления КПЛ могут персистировать десятилетиями и трансформироваться в рак. ■

Литература

1. Довжанский С. И., Слесаренко Н. А. Клиника, иммунопатогенез и терапия плоского лишая // Русский медицинский журнал. 1998. № 6. С. 348–350.
2. Ломоносов К. М. Красный плоский лишай // Лечащий Врач. 2003. № 9. С. 35–39.
3. Юсупова Л. А., Ильясова Э. И. Красный плоский лишай: современные патогенетические аспекты и методы терапии // Практическая медицина. 2013. № 3. С. 13–17.
4. Слесаренко Н. А., Утц С. Р., Артемина Е. М., Штода Ю. М., Карпова Е. Н. Коморбидность при красном плоском лишае // Клиническая дерматология и венерология. 2014. № 5. С. 4–10.
5. Лыкова С. Г., Ларионова М. В. Доброкачественные и злокачественные новообразования внутренних органов как фактор, осложняющий течение дерматозов // Рос. журн. кож. и вен. болезней. 2003. № 5. С. 20–22.
6. Ильясова Э. И., Юсупова Л. А. Современные клиничко-диагностические аспекты красного плоского лишая. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики». С. 43–48.
7. Буты Ю. С., Васенова В. Ю., Анисимова Т. В. Лихены // Клиническая дерматовенерология. 2009. Т. 2. С. 184–205.
8. Бутарева М. М., Жилова М. Б. Красный плоский лишай, ассоциированный с вирусным гепатитом С, особенности терапии // Вестн. дерматол. и венерол. 2010. № 1. С. 105–108.
9. Zakrzewska J. M., Chan E. S., Thornhill M. H. A systematic review of placebo-controlled randomized clinical trials of treatments used in oral lichen planus // Br J Dermatol. 2005. № 153 (2). P. 336–341.
10. Shengyuan L., Songpo Y., Wen W., Wenjing T. et al. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis // Arch Dermatol. 2009. № 145 (9). P. 1040–1047.
11. Harman M., Akdeniz S., Dursun M., Akpolat N., Atmaca S. Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study // Int J Clin Pract. 2004. № 58 (12). P. 1118–1119.
12. Ильясова Э. И., Юсупова Л. А. Красный плоский лишай. Сборник научных статей и тезисов научно-практической конференции «Инфекции, передаваемые половым путем, и репродуктивное здоровье населения. Современные методы диагностики и лечения дерматозов». С. 109–116.
13. Cevasco N. C., Bergfeld W. F., Remzi B. K., de Knott H. R. A case-series of 29 patients with lichen planopilaris: the Cleveland Clinic Foundation experience on evaluation, diagnosis, and treatment // J Am Acad Dermatol. 2007. № 57 (1). P. 47–53.
14. Федотова К. Ю., Жукова О. В., Круглова Л. С., Птачинский П. И. Красный плоский лишай: этиология, патогенез, клинические формы, гистологическая картина и основные принципы лечения // Клиническая дерматология и венерология. 2014. № 6. С. 9–19.
15. Гараева З. Ш., Юсупова Л. А., Мавлютова Г. И. и др. Красный плоский лишай. Современные аспекты дифференциальной диагностики. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики». С. 17–23.
16. Молочков В. А., Прокофьев А. А., Бобров М. А., Переверзева О. Э. Клинические особенности различных форм красного плоского лишая // Рос. журн. кож. и венер. бол. 2011. № 1. С. 30–36.
17. Чистякова И. А. Красный плоский лишай // Consilium Medicum. Дерматология. 2006. № 1. С. 39–41.
18. Цветкова Г. М., Мордовцева В. В., Вавилов А. М., Мордовцев В. Н. Патоморфология болезней кожи. М.: Медицина, 2003. 496 с.
19. Барбинов Д. В., Раводин П. А. Критерии гистологической диагностики красного плоского лишая // Санкт-Петербургские дерматологические чтения: мат. IV Росс. науч. практ. конф. СПб, 2010. С. 18.
20. Brauns B., Stahl M., Schon M. P. et al. Intralesional steroid injection alleviates nail lichen planus // Int. J. Dermatol. 2011. № 50 (5). P. 626–627.

ОДИН НОМЕР бесплатно

Аллергия на местные анестетики.

Роль аллерголога

Д. Ш. Мачарадзе, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВПО РУДН, Москва

Резюме. В статье приводятся основные подходы аллергологического обследования пациентов с подозрением на аллергию к местным анестетикам и клинические случаи, описанные в литературе, что может помочь врачам избежать диагностических ошибок.

Ключевые слова: местные (локальные) анестетики, реакции гиперчувствительности на лекарства, лекарственная аллергия, побочные реакции на лекарства, анафилаксия, системная токсичность, лечение.

Abstract. The article represents main approaches to allergological examination of patients with suspected allergy to local anesthetics and the clinical cases described in the literature that can help doctors to avoid diagnostic errors.

Keywords: local anesthetics, hypersensitivity reactions to drugs, drug allergy, adverse drug reactions, anaphylaxis, systemic toxicity, treatment.

Необходимо признать, что лекарственная аллергия/реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам — одна из сложных проблем не только для клиницистов, но и аллергологов-иммунологов всей России. Это связано прежде всего с отсутствием утвержденных клинических рекомендаций по диагностике неблагоприятных реакций на лекарства, которые бы включали такие наиболее важные механизмы, как:

- своевременную подачу сведений в специализированные центры регистрации нежелательных лекарственных реакций на лекарственные средства (к примеру, в Евросоюзе давно существует организация ENDA (European Network on Drug Allergy), а американское Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) не только постоянно оповещает медицинских работников о возможной связи между использованием данного препарата и каких-либо реакций, но и прилагает огромные усилия в осведомленности самих пациентов о всех новых потенциально неблагоприятных реакциях на лекарства);
- системный подход к оценке и ведению пациентов, имевших нежелательные лекарственные реакции (НЛР) на лекарства и, прежде всего, перенесших ана-

филаксию (консультация аллерголога-иммунолога, правильно проведенные кожные/внутрикожные и провокационные (например, согласно стандартам ENDA) и *in vitro* тесты для выявления этиологического фактора;

- критическую интерпретацию клинических проявлений (может стать даже более важным подходом, чем сами тесты!) и дифференциальную диагностику с учетом точных записей в медицинской карте данного пациента относительно его симптомов, введенных препаратов, всех сопутствующих заболеваний и т. п. [1, 2].

Все это в комплексе способствует более лучшему выявлению причинно-значимого лекарства (лекарств) и тем самым предотвращению серьезных последствий диагностических ошибок.

По данным зарубежных ученых, неблагоприятные реакции на лекарства являются причиной 40–60% всех случаев госпитализаций в отделения неотложной помощи [1]. Из-за отсутствия национальных реестров по анафилаксии, связанной с приемом лекарственных препаратов, во многих странах мира отсутствуют достоверные данные о частоте таких тяжелых реакций. За период 1999–2010 гг. в США зарегистрировано более 2500 летальных исходов из-за анафилаксии вследствие приема прежде всего антибиотиков (40% случаев), рентгеноконтрастных средств и химиопрепаратов [3]. В Испании и Бразилии при изучении этиологии лекарственно-индуцированной анафилаксии (исследование включало 806 пациентов в возрасте 2–70 лет) из таких 117 пациен-

тов (14,5%) в 76% случаев анафилаксия была вызвана нестероидными противовоспалительными препаратами, затем следовали латекс (10%) и местные анестетики (МА) — 4,3% (5 случаев) [4]. Любые препараты (будь то внутривенно введенные или топические антисептики, ирригационные растворы, средства диагностики, препараты крови, латекс и т. п.) могут стать причиной интраоперационной анафилаксии, которая, по сути, является ятрогенной [5].

Как предотвратить такие сложные и опасные для жизни каждого пациента ситуации? Прежде всего, врач должен по степени клинических симптомов правильно определить тип реакции гиперчувствительности на предполагаемый препарат.

Как известно, в зависимости от времени возникновения реакции гиперчувствительности на введение лекарственных средств подразделяются на: немедленные (реакции возникают в течение 1 ч после введения препарата) и замедленные (реакции развиваются не ранее чем через 24 ч) [1, 2, 6]. Немедленные реакции сопровождаются крапивницей, ангионевротическим отеком, риноконъюнктивитом, бронхоспазмом и анафилаксией [1, 2, 6]. Анафилаксия — тяжелая, жизнеугрожающая реакция гиперчувствительности, которая развивается быстро и может закончиться летально [6]. Ее диагностика основывается главным образом на детальном анализе истории болезни и наличии определенных критериев. Так, в соответствии с классификацией Всемирной организации

по аллергии (World Allergy Organisation, WAO) анафилактическая реакция — это как минимум II степень (слабая реакция, которая протекает с вовлечением двух органов и систем), тогда как IV степень — сильная реакция (тяжелые респираторные и сердечно-сосудистые проявления в виде гипотензии с/без потери сознания) с риском развития летальности [6]. При анализе любых неблагоприятных реакций на лекарства врач учитывает также случаи госпитализации таких больных в отделения реанимации, интубации трахеи или трахеостомии [6].

Различают два вида анафилаксии: аллергическую (опосредованную специфическими иммунологическими механизмами с участием IgE) и неаллергическую (включает несколько механизмов развития, в том числе активацию системы комплемента; образование метаболитов арахидоновой кислоты; прямую активацию тучных клеток и т. п.) [7, 8].

Антибиотики пенициллинового ряда и нейромышечные блокаторы являются основными причинами IgE-опосредованной анафилактической реакции на лекарства [2, 3, 9]. По данным литературы, на протяжении многих лет основной причиной неаллергической анафилаксии остаются нестероидные противовоспалительные препараты и йодсодержащие контрастные средства [1, 2, 4, 10]. Третье место по частоте лекарственно-индуцированной анафилаксии занимают главным образом МА [4].

Как протекают неблагоприятные реакции на МА? И что способствует их развитию?

Вначале рассмотрим основные свойства, присущие МА.

МА широко применяются в малой хирургии, стоматологии, офтальмологии, эндоскопии и гинекологии. Они доступны в различных формах: в виде крема (препарат Эмла), капель (тетракаин, анестезин), аэрозолей (лидокаин, бензокаин), а также так называемой трансдермальной терапевтической системы (Версатис). В последние годы огромную популярность для обеспечения послеоперационного обезболивания завоевал липосомальный бупивакаин. Для пролонгации эффективности во время обезболивания к МА добавляют другие препараты (например, дексаметазон, фентанил, морфин и др.). Добавление дополнительных агентов (адреналин, опиоиды или клонидин) способствует снижению эффективной дозы МА и улучшает качество аналгезии. Существуют также комбинированные

Таблица 1
Перечень некоторых комбинированных препаратов, содержащих в своем составе МА

Название препарата	Состав основных компонентов
Лидокаин + Феназон	Лидокаин + феназон
Катеджель с лидокаином	Лидокаин + хлоргексидин
Лидокаин Асепт	
Инстиллагель	
Лидохлор	
Маркаин Адреналин	Бупивакаин + эпинефрин
Мильгамма	Лидокаин + пиридоксин + тиамин + цианокобаламин
Меновазин	Бензокаин + прокаин + рацементол
Новосепт® Форте	Цетилпиридиния хлорид + тетракаина гидрохлорид + цинка сульфат
Отипакс®	Лидокаина гидрохлорид + феназон
Отирелакс	Лидокаин + феназон
Примакаин с адреналином	Артикаин + эпинефрин
Прокто-Гливенол®	Трибенозид + лидокаин
Релиф Адванс	Бензокаин + печени акулы масло
Септанест с адреналином	Артикаин + эпинефрин
Скандинибса форте	Мепивакаин + эпинефрин
Убистезин	Артикаин + эпинефрин
Убистезин форте	Артикаин + эпинефрин
Ультракаин® Д С	Артикаин + эпинефрин
Ультракаин® Д С форте	Артикаин + эпинефрин
Фастин-1	Фурацилин + синтомицин + анестезин
Фоликап®	Лидокаин + феназон
Цитокартин	Артикаин + эпинефрин
Эмла®	Лидокаин + прилокаин

Таблица 2
Классификация МА

Эфирная группа	Амидная группа
Бензокаин (Новокаин, Анестезин), прокаин (Новокаина гидрохлорид), тетракаин	Лидокаин (Ксикаин, Ксилокаин, Лигнокаин), тримекаин (Мезокаин), прилокаин (Цитанест), мепивакаин (Карбокаин, Скандонест, Мепикатон), бупивакаин (Маркаин), Левобупивакаин, ропивакаин (Наропин), этидокаин (Дуранест), артикаин (Ультракаин), пиромекаин (Бумекаин), цинхокаин (Совкаин), диклонин, прамокаин, убистезин и др.

препараты, содержащие в своем составе МА (например, Генферон, Белластезин, а также свечи Анестезол и Меновазин содержат бензокаин; гидрокортизоновую эмульсию выпускают с добавлением лидокаина и т. п.), которых не следует назначать больным с неблагоприятными реакциями на МА (табл. 1).

Основной механизм действия МА связывают с прямым влиянием на натриевые каналы нервных волокон и кардиомиоцитов [11]. Блокирование периферических нервов с целью обезболивания достигается при относительно высоких концентрациях МА локально. Изменения физико-химических свойств биологических мембран влияют также на различные мембранные белки (калиевые/кальциевые каналы, ацетилхоли-

новые и адренергические рецепторы; аденилатциклазу и т. п.) [11]. Все это объясняет широкий спектр не только основного фармакологического (обезболивающего) действия МА, но и присутствующих им токсикологических свойств.

В зависимости от промежуточной цепи различают аминоэфирные и аминоксидные МА (табл. 2). Артикаин является исключением: он содержит амидную промежуточную цепь, а также эфир в ароматическом кольце. Гидролиз этой цепочки делает молекулу неактивной, и потому период полувыведения артикаина составляет 20–40 мин по сравнению с > 90 мин у лидокаина и других МА, которым требуется печеночный клиренс. В связи с этим артикаин представляет меньший риск развития системных реакций. МА амидной

группы биотрансформируются в печени, а инактивация эфирных анестетиков происходит с помощью эстераз плазмы непосредственно в кровяном русле посредством фермента псевдохолинэстеразы. Около 10% анестетиков обеих групп в неизменном виде выводятся почками. Учитывая пути метаболизма, амидные МА следует с осторожностью применять у больных с заболеваниями печени; эфирные анестетики — при дефиците псевдохолинэстеразы плазмы, а при почечной патологии — все МА. Считается, что МА эфирной группы более аллергенны, чем амидной. Это связывают с парааминобензойной кислотой (ПАБК) или метилпарабеном. Кроме того, ПАБК является метаболитом новокаина. Поскольку очень многие лекарственные препараты (в том числе сульфаниламиды, пероральные антидиабетические, фуросемид и др.) являются производными ПАБК, при лекарственной аллергии на них нежелательно использование МА, содержащих парабены (указывается в инструкции производителем). Артикаин не высвобождает метаболит типа ПАБК и не обладает перекрестной реактивностью с сульфаниламидными антибиотиками. Напротив, прокаин является производным ПАБК и может при гидролизе высвобождать иммуногенные молекулы.

Заметим, что все МА эфирной группы пишутся с одной буквой «и», в то время как в амидном семействе каждый МА содержит в своем названии две буквы «и».

В клинической практике МА подразделяют на:

- средства, применяемые только для поверхностной анестезии: тетракаин, бензокаин, бумекаин;
- средства, применяемые преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии: прокаин, тримекаин, бупивакаин, мепивакаин, артикаин;
- средства, применяемые для всех видов анестезии: лидокаин.

В стоматологии наиболее широкое применение получили следующие препараты: лидокаин (Xylocaine®, Alphacaine®, Lignospas®, Octocaine®); мепивакаина гидрохлорид (Carbocaine®, Arestocaine®, Isocaine®, Polocaine®, Scandonest®); Артикаин (Ultracain D-S (Ultracain D-S forte, Septanest); прилокаин (Citanest); бупивакаин (Marcaine®).

Назначая МА, каждый врач должен учитывать ряд факторов, которые способны влиять на их фармакологические свойства. Основные из них:

- возраст: например, у новорожденных и людей престарелого возраста период полувыведения лидокаина вдвое

выше. Кроме того, у новорожденных незрелая ферментативная система печени, тогда как у пожилых снижен печеночный кровоток. Также младенцы и маленькие дети подвергаются повышенному риску развития метгемоглобинемии даже при соответствующем правильном дозировании МА (в том числе при использовании препарата Эмла). Это связано с повышенной площадью поверхности тела к массе тела по сравнению с взрослыми, что приводит впоследствии к высокой абсорбции препарата в расчете на килограмм массы тела. Кроме того, причины метгемоглобинемии можно разделить на наследственные дефекты окислительных ферментов (низкий уровень НАДФ-редуктазы) и приобретенные формы (в результате воздействия промышленных красителей, нитратов, хлоратов, гербицидов, антибиотиков типа дапсона, сульфаниламидов). Также пациенты с легочными заболеваниями и анемией имеют высокий риск развития метгемоглобинемии после применения Эмла из-за увеличения абсорбции препарата;

- любой патологический процесс (например, болезни печени или сердечно-сосудистой системы), сопровождающийся уменьшением печеночного кровотока и снижением ее ферментативной способности, может привести к повышению уровня МА в крови и снижению их связывания с белками плазмы;
- у больных с хронической почечной недостаточностью элиминация МА снижается, что может привести к системной токсичности анестетиков со стороны центральной нервной системы;
- особого наблюдения требуют пациенты с заболеваниями щитовидной железы, сахарным диабетом, а также пациенты, принимающие антикоагулянты;
- необходимо уменьшить количество введения препарата при гипоксии, гиперкалиемии или метаболическом ацидозе;
- у пациентов с мастоцитозом (в том числе недиагностированным) имеется высокий риск развития анафилаксии, провоцируемый введением МА;
- стоматологам хорошо известен факт существенного снижения обезболивающего эффекта МА в условиях воспалительного процесса (пульпит, апикальный периодонтит);
- ишемия миокарда, а также ацидоз потенцируют кардиотоксический эффект МА;

- у 3% людей концентрация псевдохолинэстеразы крови понижена из-за наследственности [12]. Уровень холинэстеразы может снижаться также при хронических болезнях печени и недоедании, беременности, почечной недостаточности, шоковом состоянии и некоторых типах рака. В случае введения миорелаксанта сукцинилхолина такие пациенты будут испытывать его эффект более продолжительное время;
- наличие атопии: в частности, пациенты с бронхиальной астмой/аллергическим ринитом и поллинозом могут иметь перекрестную реактивность к латексу, что следует учитывать в дифференциальной диагностике предполагаемой аллергии к МА. Пищевая аллергия не является фактором риска, за исключением пациентов, страдающих аллергией на тропические фрукты (особенно авокадо, банан и киви), вследствие перекрестной реактивности с латексом;
- взаимодействие с другими препаратами (например, при одновременном приеме антиаритмического препарата флекаинида и лидокаина; ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а также ингибиторов моноаминоксидазы (MAO) резко возрастает риск развития системной токсичности МА);
- другие факторы (количество и место введения МА, уровни его абсорбции и распределения в тканях, скорости биотрансформации и экскреции и т. п.);
- наконец, вспомогательные вещества (наполнители), которые входят в состав МА (адреналин, парабены, ЭДТА), также могут быть причиной неблагоприятных реакций на эти лекарства (табл. 3) [13–15].

Основные наполнители МА и связанные с ними реакции

Практически все МА обладают вазодилатирующим действием, поэтому для пролонгации их действия добавляют адреналин (эпинефрин). Исключение составляет ропивакаин — на длительность и интенсивность блокады, вызванной им, добавление эпинефрина не влияет. Адреналин, как вазоконстриктор, уменьшает системную абсорбцию МА из места инъекции (примерно на 33%), снижая в нем кровоток и сужая кровеносные сосуды, а также увеличивает местную концентрацию препарата вблизи нервных волокон. Кроме того, такое сочетание снижает риск развития общих токсических эффектов вследствие понижения пиковой концентрации анестетика в периферической крови практиче-

ски в 3 раза. В результате уменьшения системной абсорбции и повышения захвата препарата нервом продолжительность действия анестезии увеличивается на 50% и более. Однако такой эффект вазопрессора выражен в меньшей степени при применении жирорастворимых МА длительного действия (бупивакаин, этидокаин), молекулы которых прочно связываются с тканями. Эффект адреналина может усиливаться при одновременном применении трициклических антидепрессантов или ингибиторов МАО. Токсичность адреналина проявляется следующими симптомами: тахикардия, учащенное дыхание, артериальная гипертензия, аритмия (в том числе фибрилляция желудочков), дрожь, потливость, головная боль, головокружение, тревожность, суетливость, бледность, общая слабость [11, 14].

В свою очередь, для предотвращения окисления к адреналину добавляют стабилизаторы — сульфиты (натрия/калия метабисульфат), концентрация которых в самом МА очень мала (от 0,375 мг/мл до 0,5 мг/мл) [13]. Теоретически сульфиты при приеме в пищу от 5 мг до 200 мг могут провоцировать приступы бронхиальной астмы, однако по данным базы Cochrane убедительных доказательств такой связи нет (тем более у неастматиков). Сульфиты содержатся также в стоматологических картриджах с добавлением вазопрессоров эпинефрина и лево-нордерфина.

В качестве консервантов наиболее часто используют эфиры парагидроксibenзойной кислоты (парабены), которые обладают антибактериальным и противогрибковым действием. Парабены входят в состав различных косметических и солнцезащитных средств, кремов, зубных паст и т. п., что вызывает сенсибилизацию организма и может провоцировать контактный дерматит. Метилпарабен метаболизируется до ПАБК, производными которой являются МА эфирной группы. Вспомогательные вещества типа бензоатов используют в многодозовых флаконах.

Помимо парабенов, некоторые МА содержат динатриевую соль ЭДТА. Недавно P. Russo и соавт. удалось доказать, что причиной аллергической реакции в виде выраженного зуда ладоней и подошв, крапивницы и отека лица, развившейся у пациента через несколько минут после введения лидокаина, была ЭДТА [15]. В анамнезе у пациента отмечались также тяжелые реакции на йодсодержащие препараты. Результаты внутрикожных проб были положительными на нераз-

Состав некоторых МА

Препарат	Адреналин	Метабисульфат	Парабены	ЭДТА
Мепивакаин (мепидонт, мевирин, мепивастезин, скандикаин, скандонест)	—	—	—	—
Ультракаин в карпулах	+	+	+	—
Ультракаин ДС форте	+	+	—	—
	(1:100000)			
Ультракаин ДС	+	+	—	—
	(1:200000)			
Ультракаин Д	—	—	—	—
Септанест	+	+	—	+
Убистезин	+	+	—	—
Убистезин форте	+	+	—	—
	(1:200000)			
	(1:100000)			

Концентрации МА, обычно не вызывающие на практике реакции при постановке кожных проб [20]

Препарат	Прик-тесты		Внутрикожные тесты		
Максимальная концентрация и/или разведение	Мг/мл	Разведение	Мг/мл	Разведение	Нг/мл
Бупивакаин	2,5	Неразведенный	2,5	1/10	250
Лидокаин	10	Неразведенный	10	1/10	1000
Мепивакаин	10	Неразведенный	10	1/10	1000
Ропивакаин	2	Неразведенный	2	1/10	200

бавленную ЭДТА, отрицательными — на другие компоненты лидокаина (адреналина тартрат, метабисульфит калия) и положительными на пять различных рентгеноконтрастных средств, за исключением Иомерона 300 (единственный рентгеноконтрастный препарат, который не содержит ЭДТА). Показательно, что кожная реактивность коррелировала с наличием ЭДТА, а не осмолярностью, что исключало гиперосмолярность как причину неспецифической реакции.

При развитии нежелательных лекарственных реакций во время лечения больных МА также следует иметь в виду аллергию на латекс, содержащийся в резиновых пробках, резиновых изделиях медицинского назначения и других стоматологических материалах [14].

Теоретически неблагоприятные реакции могут возникнуть на любой МА.

Системные побочные реакции на МА включают 4 категории: токсичность, психогенные, аллергические и гематологические [11, 14]. В данной статье мы вкратце остановимся на аллергических проявлениях при использовании МА.

Типы аллергических реакций на МА

Описаны два типа реакций гиперчувствительности на МА обеих групп (по классификации Желл и Кумбс): IgE-опосредованный (I тип) — крапивница и анафилаксия и IV тип — аллергический контактный дерматит и замед-

ленный отек на месте введения препарата [8, 11, 14].

Хотя до сих пор нет диагностических тестов, которые позволили бы определить уровень специфических IgE-антител к МА (имеющиеся реактивы компании ImmunoCap, ThermoFisher Scientific Inc., США являются экспериментальными), у некоторых пациентов действительно развиваются типичные признаки и симптомы немедленной аллергии после введения МА. Как правило, в течение нескольких минут после инъекции у них появляются отек губ/глаз (отек Квинке), крапивница и зуд кожи, особенно рук и ног; боль в животе, тошнота и диарея; со стороны респираторной системы — боль в груди, хрипы и затруднение дыхания; снижение артериального давления и нитевидный учащенный пульс [14, 16–18].

По данным литературы, истинная IgE-опосредованная реакция на МА встречается крайне редко. Действительно, как показал метаанализ 23 рандомизированных исследований, из всех 2978 включенных пациентов лишь 29 имели IgE-опосредованную аллергию к МА, что подтверждает низкую распространенность такой аллергии — < 1% (0,97%) [14]. В этом же исследовании авторы обращают внимание на важность поиска других причин реакций (в частности, хлоргексидина и латекса).

В норвежском исследовании из 135 пациентов с подозрением на реакции гиперчувствительности

к МА впоследствии только у двух была диагностирована IgE-опосредованная аллергия (с учетом клинических данных и результатов провокационных проб) [16]. Кроме того, у 10 пациентов диагностирована IgE-опосредованная аллергия к иным препаратам и медицинским средствам (у 5 — к хлоргексидину, 3 — на латекс, 1 — триамцинолону и 1 — на антисептик). Результаты другого исследования, проведенного еще в 1996 г. в Германии, практически были аналогичны: из 197 исследованных случаев только у трех пациентов была подтверждена аллергия на МА [17]. В исследовании S. Wöhrl и соавт. таких пациентов было двое из предположительных 36 случаев [18].

Обследование пациентов с подозрением на аллергию к МА

Обратимся к основным положениям, которые рекомендуют соблюдать зарубежные эксперты.

При подозрении на аллергию к МА врач ориентируется, прежде всего, на тщательный и подробный анамнез, включая сопутствующие заболевания у конкретного пациента, и результаты исследований, проводимых сразу и спустя 4–6 недель после развития реакции [1, 2, 6].

Если механизмы действия лекарственного препарата неизвестны, отрицательные результаты тестов считаются ненадежными. Второе правило: по возможности подтверждение причинной значимости подозреваемого аллергена должно быть основано на иммунологической оценке с использованием более чем одного теста [2, 6].

Аллергологическое обследование включает, согласно рекомендациям ENDA, постановку кожных/внутрикожных проб; проведение провокационных тестов, а также ряда лабораторных анализов [6].

Немедленно проведенные исследования

Пациенту с неблагоприятными реакциями на лекарственное средство желательно взять кровь для определения сывороточного уровня триптазы (лучше — в течение 2 ч после появления симптомов); концентрации гистамина; специфических IgE-антител и других необходимых анализов. При повышении уровня основных маркеров вероятность связи симптомов с реакцией гиперчувствительности немедленного типа увеличивается, однако их нормальные показатели абсолютно не исключают диагноз. Поиск специфических IgE в сыворотке крови проводят с учетом

введенных пациенту препаратов (желательно в том числе к латексу, хлоргексидину, а иногда и β-лактамам антибиотикам). Анализы можно назначить после проведения кожных проб [6].

Кожные и внутрикожные пробы

Кожные пробы назначают через 4–6 недель после развития неблагоприятной реакции на лекарство [1, 19]. При необходимости они могут быть выполнены раньше, однако, если результаты будут отрицательными, их ставят повторно. Кожные пробы ставят со всеми препаратами и лекарственными средствами, используемыми при обезболивании, а также с латексом. Перед постановкой кожных проб антигистаминные препараты отменяют за несколько дней, прием кортикостероидов (ингаляционных или пероральных) возможен.

Чтобы избежать ложноположительных результатов, для кожных проб эксперты рекомендуют испытываемые препараты вводить по стандартизированной процедуре и в определенном разведении, которые предложены для большинства тестируемых средств (табл. 4) [19, 20]. Кожные пробы — сравнительно легкая и безопасная процедура. Их ставят по общепринятой методике, используя МА обеих групп, включая подозреваемый препарат. Результаты оценивают через 15–20 мин. Кожная проба считается положительной, если диаметр волдыря не < 3 мм при отрицательном контроле и положительном — на гистамин.

McClimon и соавт. при проведении 227 кожных проб 178 больным сообщили о высокой отрицательной прогностической значимости прик-тестов в диагностике аллергии на МА (97%) [21].

Внутрикожные тесты

Внутрикожные пробы проводят лишь после отрицательных результатов прик-тестов. В дополнение к тому, что это — болезненная процедура для пациентов, их результаты часто бывают ложноположительными (8–15%) [19]. Внутрикожные пробы обычно выполняют на предплечье или спине. Для этого вводят разбавленный раствор препарата внутрикожно в объеме от 0,02 до 0,05 мл, а результаты оценивают через 20–30 мин по диаметру волдыря.

Еще в 1979 г. R. De Shazo, H. Nelson выявили высокий уровень ложноположительных реакций (у 10 из 90 пациентов) при использовании чистого раствора МА для внутрикожных проб в отличие от их использования в разведении 1:10 (0/90 пациентов) [22]. В исследовании

K. Specjalski и соавт. в общей сложности 154 пациента сообщили о нежелательных реакциях на МА, однако после проведения 78 больным прик- и внутрикожных проб с лидокаином, бупивакаином, мепивакаином и артикаином у 76 из них не было никаких реакций [23].

Отрицательные результаты прик- и внутрикожных проб позволяют клиническую значимость предполагаемой аллергии считать менее вероятной, хотя ложноотрицательные результаты (например, через не-IgE-опосредованные механизмы) также могут иметь место.

По данным литературы, наиболее достоверным методом являются провокационные тесты.

Подкожные провокационные тесты

Подкожные пробы считаются золотым стандартом для подтверждения истинной IgE-опосредованной аллергии на МА. Показания этих тестов ограничены. Их проводят только в случае отрицательных результатов кожных проб, в том числе на МА, β-лактамы антибиотиков и латекс [19]. Провокационные пробы могут вызвать серьезные реакции, поэтому их назначают стационарным больным, которым вовремя может быть оказана помощь в чрезвычайных ситуациях, если она потребуется. Это приводит к существенному увеличению общей стоимости обследования.

Для провокационных тестов назначают инъекции МА подкожно, начиная от 0,5 до 2 мл неразведенного раствора анестетика (без эпинефрина).

Как показал метаанализ, внутрикожные пробы чаще показывают ложноположительный результат (37 случаев из 2648 пациентов — 1,4%), чем провокационные тесты (19 пациентов из 2560 — 0,74%) [14].

Реакции гиперчувствительности IV типа опосредуются сенсibilizированными лимфоцитами и клинически проявляются отеком в месте инъекции или же в виде контактного дерматита [24]. У таких пациентов, как правило, результаты патч-тестов (стандартная панель включает в том числе серию анестетиков) чаще всего положительные.

Перекрестная реактивность

Анализ литературных данных подтверждает, что при использовании любых МА возможны все три варианта перекрестной реактивности [19, 25–27]. Иными словами, если есть аллергия на МА эфирной группы, это не означает исключение аллергической реакции

Таблица 5

Спектр не-IgE-опосредованных реакций на МА [14]

1. Психомоторные реакции:
 - вазовагальный обморок;
 - гипервентиляционный и панические приступы;
 - эндогенная симпатическая стимуляция.
2. Неблагоприятные реакции, вызванные другими агентами, используемыми одновременно:
 - наполнители (вспомогательные вещества, например, консерванты);
 - аллергия на латекс;
 - аллергия на антибиотик.
3. Ответная реакция на травматические процедуры.
4. Замедленные реакции гиперчувствительности

на препараты амидной группы. Кроме того, реакции возможны также между препаратами амидной группы, обладающими сходной структурой (лидокаин, артикаин, мепивакаин) [25]. Наконец, описаны редкие случаи возможной IgE-опосредованной реакции на МА амидной группы с перекрестной реактивностью с анестетиком эфирной группы (причиной может быть аллергия к парабенам или иная сенсibilизация) [27]. В ряде случаев положительную реакцию на неразбавленный раствор лидокаина следует рассматривать также как ложноположительную [28].

Дифференциальная диагностика при аллергических реакциях

Ученые едины во мнении, что все же большинство реакций на МА являются психогенными (вазовагальными) (табл. 5) [14, 18, 19, 22].

После тщательного опроса больных и данных истории болезни становится понятно, что у них отмечалось или обморочное состояние (психогенная реакция, связанная с самой процедурой, т. е. инъекцией препарата), или сердцебиение, вызванное адреналином, который содержится в самом МА или продуцируется эндогенно в ответ на стресс. С другой стороны, такие симптомы, как брадикардия, ощущение жара, артериальная гипотония, могут указывать на вагусные механизмы развития реакции.

Реакцию гиперчувствительности следует отличать от токсичности МА, которая развивается после случайного внутривенного введения анестетика или его передозировки.

Токсичность МА может быть классифицирована как местное и системное проявление. К местным НЛР анестетиков относят преходящие неврологические симптомы (например, парестезии), некрозы тканей, неврит и т.п. Признаки нейротоксичности могут быть субъективными (например, парестезии, особенно в области рук, ног и головы, головная боль, головокружение, потеря пространственной ориентации, тревожность, ощущение возбужденного состояния) или объективными (тахикардия, дисфония, судороги и дрожь в дистальных участках тела и лица) [11]. Такие симптомы, как тахипноэ, выраженная тревожность, головокружение, мышечная слабость, боль в костях, а также метаболический ацидоз и гиперкапния, могут указывать на развитие судорог и комы.

Еще одна жизнеугрожающая нежелательная лекарственная реакция МА — метгемоглобинемия. Травмирование сли-

зистой оболочки (например, трахеи при интубации) сильно увеличивает абсорбцию бензокаина и, тем самым, развитие метгемоглобинемии. В таких случаях примерно через 20–60 мин после введения препарата (иногда до 2 ч) у больного появляется цианоз кожи, устойчивый к лечению кислородом; при уровнях мет-Нб > 20–45% — психические изменения, головная боль, вялость, тахикардия, слабость, головокружение и синкопе; при уровнях мет-Нб > 50% — аритмия, судороги, кома и смерть. Следует знать: кровь пациентов с метгемоглобинемией шоколадно-коричневого или темно-красного цвета (цвет не изменяется под действием кислорода) [29].

Очень сложной задачей является установление причины появления реакций у пациентов, получающих лечение несколькими препаратами. Кроме того, потенциальными аллергенами могут быть, например, синие красители или оксид этилена, используемые в стерилизации. По данным датских ученых идентифицировать аллергены удается примерно в половине исследованных случаев [30].

Лица, сенсibilизированные к латексу, имеют риск развития аллергических реакций — от анафилаксии до контактных дерматитов (локализованная красная зудящая сыпь) в результате контакта с перчатками или другими хирургическими материалами, содержащими латекс (крышка контейнера). У больных с дефицитом бутирилхолинэстеразы введение МА может привести к тяжелой неврологической реакции [12]. Так, за рубежом настоятельно рекомендуется не использовать артикаин, если пациент предварительно не обследован на дефицит бутирилхолинэстеразы.

A. Subedi, B. Bhattarai описали больного с алкогольной зависимостью, у которого в интраоперационном периоде через 20 мин после спинальной анестезии 0,5% раствором бупивакаина появились симптомы, очень похожие на системную токсичность МА: возбуждение, дезориентация, тахикардия, гипертензия, тремор конечностей [31].

В редких случаях у больного причиной развития отека гортани после стоматологических или хирургических манипуляций может быть наследственный ангионевротический отек (дефицит ингибитора C1 эстеразы), а не МА. Также возникший во время стоматологических процедур отек лица следует дифференцировать с лекарственно-индуцированным ангионевротическим отеком (в частности, вследствие приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) [32]. Как правило, у таких больных антигистаминные и кортикостероидные препараты не эффективны. Описаны случаи, когда ошибочно за замедленную реакцию (отек лица) после повторных инъекций лидокаина принимали абсцессы мягких тканей. У некоторых стоматологических пациентов реакция может быть связана с воздействием других факторов (никель и консерванты, содержащиеся в используемых материалах).

В редких случаях при тяжелой реакции гиперчувствительности к МА у больного обнаруживают ранее недиагностированный мастоцитоз (по данным уровня сывороточной триптазы > 11,4 нг/мл) [33].

При подозрении аллергии на МА описаны курьезные случаи (ошибочное введение формалина вместо анестетика или синдром Мюнхаузена, имитирующий аллергию на МА) [34, 35].

Лечение

Лечение неблагоприятных реакций на МА зависит от клинических проявлений. Для этого врач должен правильно оценить тип реакции (психогенная реакция, аллергия, токсичность и т.п.), клинические проявления и степень их тяжести (сыпь, зуд, крапивница или диспноэ). Если известно название препарата, следует выбрать анестетик другой группы, без вазопрессора и сульфитов. В дальнейшем такой пациент должен пройти консультацию аллерголога с целью уточнения причины НЛР.

Медицинские работники, участвующие в проведении эндоскопии, интубации,

Таблица 6

Результаты обследования пациента № 1 [36]

Тест	Результат	Препараты	Примечания
Триптаза	После реакции 18 нг/мл Базальный уровень 3 нг/мл		
Прик-тесты	Положительный	Хлоргексидин	В чистом виде и разбавленный
	Отрицательный Отрицательный	1% лидокаин Латекс	
Внутрикожные пробы	Отрицательные	1% лидокаин в разведениях	Хлоргексидин не вводили из-за положительного результата кожных проб
Провокационные тесты	Отрицательный	1% лидокаин	

Таблица 7

Данные аллергологического обследования пациента № 2 [37]

Тест	Результат	Препараты	Примечания
Прик-тесты		Неразбавленным 1% лидокаином, 1% мепивакаином 0,5% бупивакаином 4% артикаином	
Внутрикожные пробы	Отрицательный	В разведении 1:100	
	Положительный	4% артикаин 1:10	Через 20 мин появилась крапивница
Патч-тесты	Отрицательный	1% лидокаином, 1% мепивакаином, 0,5% бупивакаином и 4% артикаином в солевом растворе	
Контрольная группа (лица с/без атопии)	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный
Провокационные тесты адреналином и МА (лидокаин, мепивакаин и бупивакаин)	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный

бронхоскопии или аналогичных инвазивных процедур с использованием бензокаинсодержащих спреев, должны знать, что их введение может вызвать метгемоглобинемию с потенциально серьезными последствиями для жизни пациента.

Необходимо отменить ингибиторы МАО (в том числе фуразолидон, прокарбазин, селегилин) за 10 дней до введения МА, поскольку их совместное применение повышает риск развития гипотензии. При незначительных процедурах вместо МА врач может использовать дифенгидрамин (Димедрол). Другая альтернатива — общий наркоз, опиоиды, гипноз.

Антигистаминный препарат (например, Димедрол в дозе 25–50 мг в/в или перорально — для взрослых; 1 мг/кг — для детей) назначают также при легких аллергических реакциях на МА со стороны кожи. Лечение пациентов с более серьезными реакциями проводится нижеперечисленными препаратами, которые необходимо иметь в любом стоматологическом, хирургическом и других кабинетах.

• При аллергии на МА вводят адреналин (взрослым и детям весом > 30 кг в дозе 0,3 мл п/к и далее — по потребности) и кортикостероиды (125 мг метилпреднизолона в/в или 60 мг преднизолона перорально); оценивают проходимость дыхательных путей пациента и дают кислород, проверяют пульс, проводят пульсоксиметрию. По показаниям используют интубирование.

- Лучший метод предотвращения судорог — использование минимальной дозы анестетика, необходимой для анестезии. При неизбежности применения больших доз для профилактики судорог целесообразна премедикация бензодиазепинами, например диазепамом в дозе 0,1–0,2 мг/кг парентерально. При возникновении судорог необходимо предотвратить гипоксемию и ацидоз.
- Кардиоваскулярная токсичность проявляется в виде аритмии. Варианты лечения кардиотоксичности — внутривенное введение эмульсии Липофундина (первоначально 1,5 мл/кг 20% раствора с последующим вливанием 0,25 мл/кг/мин); повторить в/в инфузию два раза с интервалом 5 мин, если не удастся достичь адекватной циркуляции; после 5 мин увеличить дозу вливания до 0,5 мл/кг/мин. Предельно допустимая доза для 20% эмульсии липидов составляет 10 мл/кг/мин в течение 30 мин.
- Эмульсию липидов следует хранить в операционных залах.
- Каждый врач, который выполняет любую процедуру с использованием МА, должен знать о клинических проявлениях неблагоприятных реакций на МА и вышеприведенных рекомендациях.
- Если у больного наследственный ангионевротический отек I типа, до экстракции зуба ему увеличивают дозу даназола.

В заключение приводим описание (без изменений и собственных дополнений или комментариев) наиболее ярких клинических случаев аллергии на МА, опубликованных за последние годы в научной литературе [36–38].

Клинический пример № 1 [36]

У 65-летнего пациента без отягощенного аллергологического анамнеза перед операцией анестезиолог проводил обработку кожи спиртовым хлоргексидином в латексных перчатках и ввел 1% лидокаин. Почти сразу пациент покраснел, появилась сыпь, боль в животе, потливость. Пациенту сразу ввели гидрокортизон 100 мг и 10 мг хлорфенамина.

Комментарии

1. Хлоргексидин — антисептик, sensibilization к которому может произойти через жидкости для полоскания рта, мази, использование инстиллагели, а в операционных — через покрытия на некоторых катетерах.
2. Повторный контакт может вызвать выраженную немедленную реакцию, а если хлоргексидин абсорбируется постепенно, реакция может быть замедленной.
3. Аллергия на хлоргексидин встречается с частотой ~27% в виде реакций от раздражающего дерматита до IgE-опосредованной анафилаксии.
4. Риск развития реакции на хлоргексидин снижается, если ему дать высохнуть перед началом процедуры.

Рекомендации: исключить использование хлоргексидина в качестве антисептика, а также инстиллагеля (поскольку он содержит лидокаина гидрохлорид и хлоргексидина глюконат, а также вспомогательные вещества, включая пропиленгликоль и парабены).

Отрицательный результат провокационных тестов на МА указывает на безопасность их использования в будущем.

Клинический пример № 2 [37]

26-летняя женщина без атопии в анамнезе получила подкожно 4% артикаин с 0,5% адреналина при лечении зуба. Через 20 мин после инъекции у нее появилась генерализованная крапивница и дисфагия. Симптомы были купированы введением парентерально антигистаминного препарата и кортикостероида.

Клинический случай № 3 [38]

Пациент 14 лет, был направлен на консультацию в аллергологическую клинику по поводу реакции после пломбирования зуба под местной анестезией, когда в течение получаса у него появились генерализованная крапивница и ангионевротический отек лица. Симптомы быстро купировались после перорального приема хлорфенамина. Возможные триггеры реакции: 3% мепивакаин (без консервантов), латексные перчатки, хлоргексидин, другие средства. Ребенок не получал никаких антибиотиков или анальгетиков, а также не страдал atopическими или сопутствующими заболеваниями.

Результаты обследования: прик-тесты на 0,3% мепивакаин (без консерванта) — волдырь диаметром 5 мм; отрицательные — на латекс, хлоргексидин 0,5%, бупивакаин 0,5% и лидокаин 1%. Затем пациенту были проведены подкожные провокационные пробы неразбавленным раствором мепивакаина с интервалом 15 мин в дозах 0,01, 0,1 и 0,5 мл. Через пятнадцать минут после введения последней дозы у больного появился волдырь размером 30 × 40 мм на месте инъекции, затем развились генерализованная крапивница, ангионевротический отек лица, диспноэ и кашель (без бронхоспазма). Были даны кислород, перорально лоратадин и дозированный ингалятор сальбутамол. Диагноз: аллергия на мепивакаин. В качестве безопасной альтернативы рекомендован лидокаин или бупивакаин. ■

Литература

1. Solensky R., Khan D. Drug allergy: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology // Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 105: 259–273.
2. Brockow K. D. Lemmas of allergy diagnosis in perioperative anaphylaxis // Allergy. 2014; 69: 1265–1266.
3. Jerschow E., Lin R., Scaperotti M., McGinn A. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: Temporal patterns and demographic associations // J Allergy Clin Immunol. 2014; 134: 1318–1328.
4. Aun M., Blanca M., Garro L. et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs are Major Causes of Drug-Induced Anaphylaxis // J Allergy Clin Immunol Pract. 2014; 2: 414–420.
5. Greenberger P. Intraoperative and Procedure-Related Anaphylaxis // Ibid. 2015; 3: 106–107.
6. Cox L., Larenas-Linnemann D., Lockey R., Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System // J Allergy Clin Immunol. 2010; 125: 569–574.
7. Johansson S., Bieber T., Dahl R. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization // Ibid. 2004; 113: 832–836.
8. Farnam K., Chang C., Teuber S., Gershwin M. Nonallergic drug hypersensitivity reactions // Int Arch Allergy Immunol. 2012; 159: 327–345.
9. Torres M., Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams // Med Clin North Am. 2010; 94: 805–820.
10. Kowalski M., Makowska J., Blanca M. et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA# and GA2LEN/HANNA* // Allergy. 2011; 66: 818–829.
11. Tsuchiya H., Mizogami M. Interaction of Local Anesthetics with Biomembranes Consisting of Phospholipids and Cholesterol: Mechanistic and Clinical Implications for Anesthetic and Cardiotoxic Effects // Anesth Res Pract. 2013; 1–18.
12. Rosenman K., Guss P. Prevalence of congenital deficiency in serum cholinesterase // Arch Environ Health. 1997; 2: 42–44.
13. Campbell J., Maestrello C., Campbell R. Allergic response to metabisulfite in lidocaine anesthetic solution // Anesth Prog. 2001; 48: 21–26.
14. Bhole M., Manson A., Seneviratne S. et al. IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective // BJA. 2012; 108: 903–911.
15. Russo P., Banovic T., Wiese M. et al. Systemic allergy to EDTA in local anesthetic and radioccontrast media // J Allergy Clin Immunol Pract. 2014; 2: 225–229.
16. Harboe T., Guttormsen A., Aarebrot S. et al. Suspected allergy to local anaesthetics: follow-up in 135 cases // Acta Anaesth Scand. 2010; 54: 536–542.
17. Gall H., Kaufmann R., Kalveram C. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases // J Allergy Clin Immunol. 1996; 97: 933–937.
18. Wöhrl S., Vigil K., Stingl G. Patients with drug reactions — is it worth testing? // Allergy. 2006; 61: 928–934.
19. Allergy to Anaesthetic Agents — World Allergy Organization. Updated: May 2013.
20. Mertes P., Malinovsky J., Jouffroy L. et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice // J Invest Allergol Clin Immunol. 2011; 21: 442–453.
21. McClimon B., Rank M., Li J. The predictive value of skin testing in the diagnosis of local anesthetic allergy // Allergy Asthma Proc. 2011; 32: 95–98.
22. De Shazo R., Nelson H. An approach to the patient with a history of local anesthetic hypersensitivity: experience with 90 patients // J Allergy Clin Immunol. 1979; 63: 387–394.
23. Specjalski K., Kita-Milczarska K., Jassem E. The negative predictive value of typing safe local anesthetics // Int Arch Allergy Immunol. 2013; 162: 86–88.
24. Brinca A., Cabral R., Gonçalo M. Contact allergy to local anaesthetics — value of patch testing with a caine mix in the baseline series // Cont Dermatit. 2013; 68: 156–162.
25. Prieto A., Herrero T., Rubio M. et al. Urticaria due to mepivacaine with tolerance to lidocaine and bupivacaine // Allergy. 2005; 60: 261–262.
26. Calderon A., Diot N., Benatir F. et al. Immediate allergic cross-reactivity to levobupivacaine and ropivacaine // Anaesthesia. 2013; 68: 203–205.
27. Fellingner Ch., Wantke F., Hemmer W. et al. The Rare Case of a Probably True IgE-Mediated Allergy to Local Anaesthetics. Hindawi Publishing Corporation // Case Reports in Medicine. 2013; 2013: 3 p.
28. Ring J., Franz R., Brockow K. Anaphylactic reactions to local anesthetics // Chem Immunol Allergy. 2010; 95: 190–200.
29. Shamriz O., Cohen-Glickman I., Reif S., Shteyer E. Methemoglobinemia induced by lidocaine-prilocaine cream // Isr Med Assoc J. 2014; 16: 250–254.
30. Antibiotics Common Cause of Perioperative Anaphylaxis // Medscape. Nov 22, 2013.
31. Subedi A., Bhattarai B. Intraoperative alcohol withdrawal syndrome: a coincidence or precipitation? // Case Rep Anesthesiol. 2013; 2013: 761527.
32. McFarland K., Fung E. Enalapril-induced angioedema: a dental concern // Gen Dent. 2011; 59: 148–150.
33. Guyer A., Saff R., Conroy M. et al. Comprehensive allergy evaluation is useful in the subsequent care of patients with drug hypersensitivity reactions during anesthesia // J Allergy Clin Immunol Pract. 2015; 3: 94–100.
34. Arakeri G., Brennan P. Inadvertent injection of formalin mistaken for local anesthetic agent: report of a case // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012; 113 (5): 581–582.
35. Bahna S., Oldham J. Munchausen Stridor — A Strong False Alarm of Anaphylaxis // Allergy Asthma Immunol Res. 2014; 6: 577–579.
36. Mills A., Mgmt C., Sice P., Ford S. Anaesthesia-Related Anaphylaxis: Investigation and Follow-up // Cont Edu Anaesth Crit Care and Pain. 2014; 14: 57–62.
37. Davila-Fernández G., Sánchez-Morillas L., Rojas P., Laguna J. Urticaria Due to an Intradermal Test With Articaine Hydrochloride // J Invest Allergol Clin Immunol. 2012; 22: 372–392.
38. Sharma V., Harper N., Garcez P., Arkwright D. Reducing system errors in the preoperative assessment process // BJA. 2015; 19: 1060.

Обеспечение безопасности иммунизации — один из основных критериев качества вакцинопрофилактики

Н. И. Брико, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

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

Резюме. В статье обсуждаются вопросы, связанные с безопасностью вакцинопрофилактики. Подчеркивается, что безопасность является одним из основных критериев оценки качества вакцинопрофилактики. Отдельно рассматриваются правила обеспечения безопасности пациента, медперсонала и населения, проживающего в районе нахождения медицинских организаций, осуществляющих вакцинацию. Показано, что безопасность пациента определяется качеством препарата, условиями его хранения и транспортировки, правильностью применения и соблюдением техники введения препарата. Медицинский персонал должен неукоснительно соблюдать правила техники безопасности при работе с иммунобиологическими препаратами. В каждом лечебно-профилактическом учреждении разрабатывается и утверждается система сбора, временного хранения и удаления отходов различных классов, опасных в эпидемиологическом отношении.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, безопасность, качество препарата, отбор пациентов, техника введения, медицинские отходы.

Abstract. The article discusses issues related to the safety of immunization. It is emphasized that safety is one of the main criteria for evaluating the quality of immunization. Rules of providing safety of patients, medical staff and people living in the areas of medical institutions location engaged in the vaccination are considered separately. It is shown that the safety of the patient depends on the quality of the preparation, the conditions of storage and transportation, the correct application of and compliance with the injection technique. Medical personnel must strictly observe safety rules when working with immunobiological products. Each health care institution shall develop and approve system of collection, temporary storage and disposal of various classes of waste products, epidemiological hazards.

Keywords: immunization, safety, quality of the preparation, selection of patients, technique of injection, medical wastes.

Термин «безопасность иммунизации» означает отсутствие при проведении профилактических прививок вредного воздействия на здоровье пациента, медицинского работника, осуществляющего иммунизацию, а также на здоровье населения, контактирующего с медицинскими отходами, образующимися при проведении профилактических прививок [1]. Под обеспечением безопасности иммунизации подразумевается комплекс мер по предупреждению возникновения поствакцинальных осложнений, а также инфекционных заболеваний с искусственным путем передачи возбудителя.

Обеспечение безопасности пациента при проведении иммунизации

В соответствии с Федеральным Законом «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (ст. 5) перед проведением иммунизации пациенту или его родителям или опекунам разъясняют необходимость профилактической прививки, вероятность развития и клинические признаки

поствакцинальных реакций и осложнений, возможность отказа от вакцинации и его последствия [2].

Обеспечение качества препарата

Безопасность и эффективность иммунобиологических препаратов гарантированы государственным контролем качества медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП). Иммунизация в рамках Национального календаря профилактических прививок проводится вакцинами отечественного и зарубежного производства, зарегистрированными и разрешенными к применению в установленном порядке, что должно быть подтверждено при покупке вакцины соответствующими документами. При покупке вакцин отечественного производства необходимо контролировать наличие: регистрационного номера в Государственном реестре лекарственных средств (или приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации, разрешающего применение препарата в практике); сертификата производства; сертификата соответствия на данную серию препарата; лицензии на фармацевтическую деятельность дистрибьютора МИБП. При покупке вакцин импортного производства также необходимо наличие соответствующих нормативных документов.

Качество и безопасность всех серий иммунобиологических препаратов, ввозимых на территорию Российской Федерации, контролируются Национальным органом контроля МИБП.

Обеспечение сохранения качества вакцины при хранении и транспортировании

Хранение вакцин должно осуществляться при строгом соблюдении инструкций по их применению и требований действующих санитарных норм и правил. Контроль за выполнением санитарных правил и методическое руководство по осуществлению комплекса организационно-технических мероприятий, обеспечивающих оптимальные температурные условия при транспортировании и хранении МИБП («холодовая цепь»), проводят органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

Для обеспечения высокого качества МИБП, безопасности и эффективности их применения создают систему «холодовой цепи». Система «холодовой цепи» включает три главных элемента: персонал, непосредственно работающий с оборудованием и предоставляющий медицинские услуги по вакцинации;

оборудование для хранения и транспортировки МИБП; средства и процедуры контроля за соблюдением температурного режима, а также распределением и использованием МИБП. Система «холодовой цепи» состоит из 4 уровней, которые фактически соответствуют этапам движения препарата от производителя до потребителя (реципиента вакцины). На первом уровне за качество вакцины несет ответственность производитель препарата, на втором — крупный аптечный склад в субъекте Российской Федерации, на третьем — городские и районные аптечные склады, на четвертом — лечебно-профилактическая организация. Руководители аптечного учреждения и учреждения здравоохранения обеспечивают выполнение требований по соблюдению «холодовой цепи», при транспортировке и хранении МИБП [3].

Транспортирование и хранение МИБП в системе «холодовой цепи» на складах и в прививочном кабинете осуществляются при температуре в пределах от +2 °С до +8 °С. Не допускается замораживание адсорбированных препаратов (вакцины против гепатита В, коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины, дифтерийно-столбнячного анатоксина и др.), а также растворителя для вакцин при транспортировании и хранении. При хранении и транспортировании этих препаратов осуществляется профилактика их замораживания путем соблюдения правил размещения вакцин в холодильных камерах, а также использования подготовленных («кондиционированных») холодоэлементов при транспортировании вакцин в термоконтейнерах. При определении режима транспортирования и хранения каждого отдельного медицинского иммунобиологического препарата руководствуются инструкциями по применению данного препарата.

При хранении вакцин на всех уровнях холодовой цепи должен быть обеспечен непрерывный мониторинг температуры: в условиях складов — с помощью термографов, электронных терморегистраторов и термоиндикаторов, в условиях прививочного кабинета — с помощью термоиндикаторов или терморегистраторов. Все холодильники и морозильники, холодильные и морозильные камеры должны быть также обеспечены термометрами.

Контроль за температурным режимом хранения вакцин в холодильнике осуществляется 2 раза в день. При аварийном или плановом (на мойку) отключении холодильника вакцины следует хранить в термоконтейнерах с холо-

элементами. Факты аварийного или планового отключения холодильника фиксируются в журнале регистрации температурного режима холодильника.

Максимальный срок хранения вакцин в учреждениях, где проводят профилактические прививки, составляет 1 мес. В труднодоступных районах данный срок хранения может быть увеличен до 3 мес. Транспортировка вакцин должна осуществляться специальным транспортом (рефрижераторами) либо в термоконтейнерах с холодоэлементами при соблюдении температурного режима, указанного в инструкции по применению вакцины. Оборудование для транспортировки вакцин (термоконтейнеры и холодоэлементы) должно быть сертифицировано и разрешено к применению.

В учреждениях, где проводятся профилактические прививки, необходимо иметь запас термоконтейнеров и холодоэлементов на случай выезда прививочных бригад и/или экстренных ситуаций, вызвавших нарушение «холодовой цепи». Поставщик иммунопрепаратов должен подтвердить соблюдение холодовой цепи показаниями терморегистраторов в авторефрижераторах или термоиндикаторов, вложенных в каждый контейнер с вакциной, или термоиндикаторов на флаконах или ампулах с вакциной.

На всех уровнях «холодовой цепи» проводят регистрацию поступления и отправления МИБП в организации с указанием наименования препарата, его количества и серии, контрольного номера, срока годности, даты поступления (отправления), показания термоиндикаторов (терморегистраторов), Ф. И. О. ответственного работника, осуществляющего регистрацию. Регистрацию поступления и отправления растворителей для восстановления лиофилизированных вакцин ведут в аналогичном порядке параллельно с учетом движения соответствующих вакцин, тщательно следя за адекватностью количества доз растворителя числу доз вакцины. Сотрудник, осуществляющий регистрацию, должен пройти соответствующую подготовку по вопросам соблюдения «холодовой цепи» и работе с приборами, регистрирующими изменения температурного режима, включая термоиндикаторы и терморегистраторы. При регистрации поступления препарата указывают поставщика и условия транспортирования.

При документальном подтверждении нарушения температурного режима при транспортировании, ответственный работник, осуществляющий прием и регистрацию соблюдения требований «холодовой цепи» на всех уровнях,

обязан доложить об этом руководителю и составить соответствующий акт. Решение об отказе от получения МИБП и направлении их на повторную проверку качества принимает руководитель организации. В случае самостоятельного приобретения пациентом вакцины в аптечном учреждении, препарат выдается строго по рецепту врача с указанием на упаковке даты и времени продажи и доставляется к месту проведения иммунизации в термосе или термоконтейнере с соблюдением должного температурного режима хранения.

На всех этапах хранения и транспортировки вакцин должен иметься план экстренных мероприятий при возникновении аварийных ситуаций и нарушений холодовой цепи. Работники, ответственные за соблюдение температурного режима хранения и транспортировки вакцины, должны владеть навыками практического выполнения плана экстренных мероприятий по обеспечению холодовой цепи.

Обеспечение сохранения качества вакцины при использовании

Подготовка вакцины к введению осуществляется в строгом соответствии с инструкцией по применению препарата. Перед использованием любой вакцины или растворителя к вакцине следует проверить следующее: наличие этикетки (на русском языке) на флаконе или ампуле; соответствует ли выбранная вакцина назначению врача; соответствует ли выбранный растворитель данной вакцине; не истек ли срок годности вакцины и/или растворителя; нет ли видимых признаков повреждения флакона или ампулы; нет ли видимых признаков загрязнения содержимого флакона или ампулы (наличие подозрительных на загрязнение плавающих частиц, изменение окраски, мутности и т. п.); соответствует ли внешний вид вакцины (до и после восстановления) ее описанию, приведенному в инструкции; для анатоксинов, вакцины против гепатита В и других сорбированных вакцин или для растворителей — нет ли видимых признаков того, что вакцина (растворитель) подверглась замораживанию. Если по какому-либо из перечисленных признаков качество вакцины или растворителя вызывает сомнение, данный препарат использовать нельзя [4].

В отношении вакцины из многодозных флаконов применяют правила использования «открытых флаконов». В контексте определения Всемирной организации здравоохранения «открытый флакон» означает флакон, содержащий несколько доз вакцины, из которого, в соответствии

со стандартными процедурами асептики, извлечена одна или более доз вакцины. Открытые многодозные флаконы можно использовать в течение рабочего дня в соответствии с инструкцией по применению вакцины, если соблюдено каждое из следующих условий: срок годности не истек, забор каждой дозы из флакона осуществляется с соблюдением правил асептики, вакцины хранятся при соответствующей температуре (от 2 до 8 °С) и флаконы не погружались в воду.

Открытые флаконы с вакциной, взятые для проведения иммунизации вне учреждения здравоохранения, в конце рабочего дня уничтожаются.

Не допускается смешивание вакцин и растворителей из неполных открытых флаконов. Для забора каждой дозы вакцины из открытого флакона используют стерильный шприц со стерильной иглой. Оставлять иглу в крышке флакона нельзя, т. к. это может привести к контаминации вакцины. Для забора вакцины из флакона используют тот же шприц и иглу, которые будут использованы для инъекции.

Растворитель при восстановлении лиофильно высушенных вакцин должен иметь температуру в пределах от 2 до 8 °С, что обеспечивается хранением растворителя вместе с вакциной в холодильнике прививочного кабинета. Восстановленные вакцины необходимо защищать от воздействия света путем размещения флаконов с вакциной в специальных гнездах в крышке сумки-холодильника или использования специальных футляров из светонепроницаемой бумаги. Восстановленные вакцины, не содержащие консервантов, не подлежат хранению. Для восстановления вакцины в каждом флаконе используют отдельный стерильный шприц со стерильной иглой. Повторное применение шприца и иглы, использованных для смешивания растворителя и вакцины, не допускается. Не разрешается заблаговременный набор вакцины в шприцы и последующее хранение вакцины в шприцах.

Для растворения (восстановления) лиофилизированных вакцин применяют растворители, предназначенные только для данной вакцины и произведенные на том же предприятии, где произведена вакцина [5].

Обеспечение безопасных условий для проведения прививок

Профилактические прививки проводят в прививочных кабинетах лечебно-профилактических учреждений, детских дошкольных образовательных учреждений, медицинских кабинетах учреж-

дений общего, среднего специального и высшего образования, здравпунктах предприятий и учреждений и других медицинских учреждениях, независимо от форм собственности, имеющих лицензии на проведение иммунопрофилактики, при строгом соблюдении установленных требований. В определенных ситуациях возможно проведение иммунизации на дому или по месту работы с помощью прививочных бригад, обеспеченных необходимыми средствами, при этом на предприятиях или в учреждениях для этого выделяют помещения, соответствующие установленным требованиям. Оборудование и оснащение прививочного кабинета должно соответствовать действующим нормативно-методическим документам [6].

Для проведения прививок в поликлиниках должны быть выделены специальные прививочные кабинеты. Не допускается проведение прививок в процедурных кабинетах. Детям, посещающим детские дошкольные учреждения и школы, учреждения с постоянным пребыванием (детские дома, дома ребенка, школы-интернаты), прививки проводят в указанных учреждениях в специально отведенных для этих целей помещениях, оснащенных в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями необходимым оборудованием и материалами.

Все манипуляции с вакцинами проводятся только на специально отведенном столе (столах). Необходимо организовать поток пациентов таким образом, чтобы одновременно в прививочном кабинете находился только один пациент, а при проведении прививок маленьким детям — один ребенок и один его сопровождающий. При проведении прививки медицинский работник должен находиться между пациентом и столом с острыми инструментами. При проведении прививок маленьким детям взрослый, сопровождающий ребенка, должен усадить последнего безопасным образом, удерживая так, чтобы исключить неожиданные движения ребенка. Медицинский работник, осуществляющий прививку, не должен удерживать ребенка.

Иммунизацию против туберкулеза и туберкулинодиагностику проводят в отдельном помещении, а при его отсутствии — выделяют определенный день и специально выделенное время, не совмещая их с другими прививками [4]. Манипуляции с вакциной БЦЖ и туберкулином проводят на специально выделенном столе, отдельным инструментарием, который используют только для этих целей. В местах проведения

прививок обязательно наличие средств противошоковой и противоаллергической терапии, а также экстренной профилактики ВИЧ-инфекции.

Отбор пациентов для иммунизации

Отбор пациентов для иммунизации осуществляется в целях: проведения профилактической прививки всем нуждающимся в ней лицам; выявления лиц с медицинскими противопоказаниями; выявления лиц с повышенным риском развития сильных реакций на профилактическую прививку или поствакцинальных осложнений [7]. Использование для иммунизации современных высокоэффективных, малореактогенных вакцин привело к сокращению частоты тяжелых реакций и осложнений, возникающих в поствакцинальном периоде. Основная их часть носит характер индивидуальных реакций, которые невозможно предвидеть, т. е. связать с предшествующим состоянием прививаемого. В поствакцинальном периоде могут наблюдаться нетяжелые местные и, реже, общие реакции, а также патологические состояния, не связанные с вакцинацией.

Противопоказаниями к иммунизации являются лишь немногие виды патологии, повышающие риск развития поствакцинальных осложнений. Подобные состояния должны непременно учитываться как важнейший фактор снижения частоты неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде. Поскольку введение некоторых вакцин в активном периоде заболевания может обострить или утяжелить его течение, это также учтено в списке противопоказаний. Необоснованные медицинские отводы от прививок часто приводят к тому, что дети с соматической патологией, аллергическими заболеваниями, неврологическими дефектами оказываются незащищенными от инфекционных болезней, которые у них протекают особенно тяжело. Все лица, которым должны проводиться профилактические прививки, предварительно подвергаются медицинскому осмотру врача (в сельской местности — фельдшера).

Перед прививкой врач (фельдшер) должен тщательно собрать анамнез пациента (предшествующие заболевания, в т. ч. хронические, наличие реакций или осложнений на ранее проведенные прививки, наличие аллергических реакций на лекарственные препараты, продукты, наличие судорог, индивидуальные особенности (недоношенность, родовая травма, терапия кортикостероидами и т. п., контакт с инфекционными

больными в семье, в т. ч. тубинфицирование и т. д.), сроки предшествующих прививок, для женщин — наличие беременности). Лица с хроническими заболеваниями, аллергическими состояниями и др. при необходимости подвергаются медицинскому обследованию с использованием лабораторных и инструментальных методов. При необходимости врачом проводится индивидуальная подготовка пациента к иммунизации, в т. ч. с применением лекарственных препаратов. Непосредственно перед проведением профилактической прививки должна быть проведена термометрия. Результаты осмотра врача, термометрии, лабораторных и инструментальных исследований и разрешение на введение конкретной вакцины должны быть зафиксированы в соответствующей медицинской документации.

Противопоказаниями к проведению профилактических прививок являются сильные реакции и поствакцинальные осложнения на введение предыдущей дозы той же вакцины. Сильной общей реакцией считается повышение температуры тела выше 40 °С, сильной местной реакцией — отек и гиперемия свыше 8 см в диаметре в месте введения вакцины. Все профилактические прививки при парентеральном введении препаратов проводят стерильными одноразовыми шприцами и одноразовыми иглами.

В случае одновременного проведения нескольких прививок (кроме БЦЖ) каждую вакцину вводят отдельными одноразовыми шприцем и иглой в разные участки тела. Не допускается проведение прививок вакцины БЦЖ и вакцины против желтой лихорадки одновременно с другими прививками.

Профилактические прививки проводят медицинские работники, обученные правилам организации и техники проведения прививок, а также приемам неотложной помощи в случае возникновения поствакцинальных осложнений и имеющие документальное подтверждение прохождения обучения. Медицинские работники, осуществляющие вакцинацию, должны проходить последипломное обучение на базе лечебно-профилактических учреждений и санитарно-эпидемиологической службы, а также учреждений последиplomного медицинского образования, не реже 1 раза в год со сдачей зачетов и получением соответствующего документа (справки, свидетельства, сертификата). Вновь поступающие на работу в прививочные кабинеты медицинские сестры (фельдшеры) получают допуск к проведению

прививок после обучения непосредственно на рабочем месте под контролем руководителя, ответственного за проведение прививок в данном учреждении.

К проведению прививок БЦЖ и туберкулинодиагностики допускаются медицинские сестры, прошедшие обучение на базе противотуберкулезных учреждений и имеющие соответствующее документальное подтверждение прохождения данного обучения.

Лица, осуществляющие иммунизацию, должны быть здоровы. Контроль состояния здоровья средних медицинских работников, проводящих прививки, осуществляет врач прививочной бригады или руководитель, ответственный за проведение прививок в данном учреждении. Больные острыми респираторными заболеваниями, ангинами, имеющими травмы на руках, гнойные поражения кожи и слизистых независимо от их локализации, отстраняются от проведения прививок.

Обеспечение соблюдения техники введения препарата

Вскрытие ампул, растворение лиофилизированных вакцин, парентеральная вакцинация осуществляются в соответствии с инструкцией при строгом соблюдении правил асептики.

Место введения вакцины обрабатывается стерильным тампоном, смоченным, как правило, 70% спиртом, если нет иных указаний в инструкции (эфиром — при постановке р. Манту или введении БЦЖ и др.). Вакцину вводят в положении пациента лежа или сидя во избежание падения при обморочном состоянии.

Для введения вакцины используется только тот метод, который указан в инструкции по ее применению. Используемые в рамках Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям вакцины вводятся перорально, подкожно, внутримышечно.

Внутримышечные инъекции маленьким детям проводят только в верхненаружную поверхность средней части бедра. Плановая вакцинация детей, подростков и взрослых предусматривает необходимый порядок введения вакцин в определенной последовательности, в установленные сроки. Совокупность этих сведений составляет Национальный календарь профилактических прививок.

При нарушениях сроков начала прививок последние проводят по схемам, предусмотренным Национальным

календарем и инструкциями по применению препаратов.

Профилактические прививки по эпидемическим показаниям проводят в сроки, предусмотренные календарем прививок по эпидемическим показаниям и действующими нормативными документами.

Вакцину вводят в дозе, строго соответствующей инструкции по применению препарата. При использовании многоразовых флаконов целесообразно использовать саморазрушающиеся (СР) шприцы с фиксированным объемом, что уменьшает риск передозировки, снижает потери вакцины. Конструкция СР-шприцев исключает возможность их повторного использования. Перед проведением прививки пациента, родителей (или опекуна) вакцинированного ребенка медицинский работник должен предупредить о возможности возникновения и клинических проявлениях поствакцинальных реакций и осложнений и о необходимости обращения за медицинской помощью при появлении подобных симптомов. Непосредственно после иммунизации в течение 30 мин за привитым осуществляется медицинское наблюдение в целях своевременного выявления поствакцинальных осложнений и оказания экстренной медицинской помощи. В отдаленные сроки наблюдение за вакцинированным осуществляется в сроки, установленные инструкцией по применению вакцин.

Вакцинопрофилактика — наиболее безопасное и эффективное средство предупреждения инфекционных заболеваний. Однако МИБП могут вызывать вакцинальные реакции, а в редких случаях — поствакцинальные осложнения.

Частота развития побочных неблагоприятных эффектов введения вакцины намного меньше, чем риск от болезней и осложнений при самом заболевании. По мере увеличения количества привитых лиц может соответственно возрастать абсолютное число подобных реакций, что требует совершенствования системы их выявления и регистрации. Тщательное расследование каждого случая заболевания, подозрительного на поствакцинальное осложнение (ПВО), в целях выяснения причины его развития и связи с введенной вакциной позволит усилить позитивное отношение общества к иммунизации, а также решить вопросы улучшения качества вакцин [8, 9]. Регистрация, расследование и лечение поствакцинальных осложнений осуществляются в соответствии с действующими нормативно-методическими

документами. Диагностика ПВО основана на комплексном анализе клинических, лабораторных, эпидемиологических и статистических данных с учетом патогенетических механизмов развития вакцинальных реакций. При выявлении больного с ПВО необходимо уточнить причины последнего, было ли обусловлено оно: качеством введенной вакцины; техническими ошибками; особенностями реакции организма. Для диагностики ПВО используют следующие методы: клинический, лабораторный, эпидемиологический. Эпидемиологический метод является чрезвычайно важным для уточнения причины заболевания, подозрительного на ПВО. Метод включает выявление и регистрацию всех случаев, подозрительных на поствакцинальное осложнение, и проведение эпидемиологического расследования. Все случаи ПВО (подозрения на ПВО) расследуют коммиссионно специалистами (педиатром, терапевтом, иммунологом, эпидемиологом и др.). При расследовании осложнений после БЦЖ-вакцинации в состав комиссии необходимо включить врача-фтизиатра. Эпидемиолог и врач, ответственный за организацию прививок в лечебно-профилактическом учреждении, где выявлен случай, подозрительный на ПВО, в течение первых суток с момента поступления экстренного извещения начинают эпидемиологическое расследование.

На возможность связи поствакцинальных осложнений с качеством введенной вакцины указывают развитие осложнений у лиц, привитых разными медицинскими работниками вакциной одной серии или одного производителя, выявленное нарушение температурного режима хранения и/или транспортирования данной партии вакцины.

На технические ошибки при иммунизации указывают развитие ПВО только у пациентов, привитых одним и тем же медицинским работником. Технические ошибки обусловлены нарушением правил хранения, приготовления и введения медицинских иммунобиологических препаратов, в частности: неправильным выбором метода и места введения, нарушением техники введения вакцины; нарушением правил приготовления препарата — использованием вместо растворителя других лекарств; разведением вакцины неправильным объемом растворителя; контаминацией вакцины или растворителя; неправильным хранением вакцины — длительным хранением препарата в разведенном виде, замораживанием адсорбированных вакцин; нарушением рекомендованной дозы

и схемы иммунизации; использованием нестерильных шприцев и игл [5, 7]. При подозрении на техническую ошибку необходимо проверить качество работы медицинского работника, осуществляющего иммунизацию, провести его дополнительное обучение, а также оценить достаточность и результаты метрологической экспертизы материально-технической базы (возможно, требуется замена холодильников, отсутствуют термоиндикаторы, недостаточно одноразовых шприцев и т. п.).

Сведения, указывающие на особенности здоровья пациента: появление стереотипных клинических проявлений после введения разных серий вакцин у привитых разными медицинскими работниками пациентов с общим анамнезом и клиническими признаками заболевания — наличие повышенной чувствительности к компонентам вакцины в виде аллергических реакций в анамнезе; иммунодефицитное состояние (в случае вакциноассоциированных заболеваний после введения живых вакцин); в анамнезе декомпенсированные и прогрессирующие поражения центральной нервной системы, судорожный синдром (в случае развития неврологических реакций на адсорбированную коклюшно-дифтерийно-столбнячную вакцину); наличие хронических заболеваний, которые могут обостряться в поствакцинальном периоде.

На отсутствие связи заболевания с иммунизацией указывает выявление одинаковых симптомов заболевания у привитых и непривитых людей; неблагоприятная эпидемическая обстановка в окружении привитого (тесный контакт с инфекционными больными до или после профилактической прививки может обусловить развитие острого заболевания, которое по времени совпадает с поствакцинальным процессом, но не связано с ним). После завершения расследования случая ПВО комиссия составляет акт эпидемиологического расследования, который направляет в вышестоящие органы, санитарно-эпидемиологическую службу и Национальный орган контроля МИБП, а также на предприятие-изготовитель.

Обеспечение безопасности медицинского работника, осуществляющего иммунизацию

Медицинский работник при проведении иммунизации и обращении с инъекционным инструментарием и вакцинами должен соблюдать правила техники безопасности, направленные на профилактику инфекций с искусственным механизмом пере-

дачи возбудителя. Медицинские работники должны быть вакцинированы против гепатита В, а также других инфекционных болезней в соответствии с Национальным календарем прививок и прививок по эпидемическим показаниям, а также действующими нормативными и методическими документами. Медицинский персонал должен проводить профилактические прививки в специальной медицинской одежде (халате, шапочке) и хирургических перчатках. Перчатки необходимо менять после каждого пациента. При проведении массовой вакцинации допускается не менять перчатки, после каждого пациента руки в перчатках обеззараживают соответствующим дезинфектантом и моют в проточной воде с мылом.

Медицинские работники должны владеть безопасной техникой проведения инъекций, исключающей ненужные манипуляции, которые могут привести к травме (например, надевание колпачка на иглу после инъекции увеличивает для медицинского работника риск укола иглой, загрязненной кровью пациента). После инъекции использованные шприц и иглу обеззараживают методом химической или физической дезинфекции. При использовании химических дезинфектантов в шприц через иглу набирают дезинфицирующий раствор, затем шприц с иглой погружают в дезинфицирующий раствор на время экспозиции, а отделение иглы от шприца производится после дезинфекции с помощью пинцета или других приспособлений. При наличии иглоотсекателя (иглоснимателя, иглодеструктора) в соответствии с инструкцией по его применению после инъекции иглу отделяют от корпуса шприца. При использовании иглоотсекателя или иглоснимателя игла сбрасывается в непрокалываемый контейнер, в котором иглы впоследствии дезинфицируют и вместе с которым удаляют из медицинского учреждения. Корпус и поршень шприца помещают либо в маркированный контейнер с дезинфицирующим средством, либо в одноразовый герметичный пакет, вместе с которым корпуса и поршни шприцев затем подвергаются дезинфекции методом автоклавирования или в СВЧ-печи [10].

В каждом лечебно-профилактическом учреждении разрабатывается и утверждается система сбора, временного хранения и удаления отходов различных классов, опасных в эпидемиологическом отношении. При проведении иммунизации к ним относятся: остатки МИБП; тампоны, шарики, загрязненные кровью иммунизированных, использованные одноразовые иглы и шприцы и др. Сбор,

хранение, транспортировка и утилизация медицинских отходов, образующихся при иммунизации, осуществляются в соответствии с действующими санитарными правилами [5, 7]. Ампулы, флаконы, шприцы, содержащие остатки инактивированных вакцин, живой коревой, паротитной, краснушной вакцин, иммуноглобулинов человека, утилизируются с твердыми бытовыми отходами без какой-либо дополнительной обработки. Ампулы, флаконы, шприцы с остатками других живых бактериальных или вирусных вакцин, а также использованные тампоны автоклавируют или погружают в дезинфицирующий раствор, активное действующее вещество которого эквивалентно 3% раствору хлорамина (при инактивации остатков вакцин БЦЖ и БЦЖ-М — 5% раствору хлорамина), на 1 ч. Вакцины с истекшим сроком годности, а также хранившиеся с нарушением «холодовой цепи», с изменившимися внешними свойствами, не обозначенными в инструкции (наличие хлопьев, изменение цветности и прозрачности и т. п.) подлежат утилизации. При сборе, упаковке, хранении и транспортировании отходов, образующихся после иммунизации, медицинские работники должны работать в резиновых перчатках. Удаление воздуха и герметизацию одноразовых пакетов производят в марлевой повязке.

Медицинские работники, осуществляющие сбор, упаковку, хранение и транспортирование отходов, образующихся после иммунизации, должны владеть безопасной техникой этих работ, уметь применять специальное оборудование и дезинфицирующие средства. К работам, связанным со сбором, упаковкой, хранением и транспортированием отходов, образующихся после иммунизации, не допускаются лица, не прошедшие предварительное обучение. Обучение персонала правилам безопасного обращения с отходами осуществляется специалистом, ответственным за сбор отходов в данном медицинском учреждении.

Эпидемиолог и главная медицинская сестра постоянно осуществляют контроль за организацией сбора, хранения и удаления отходов и осуществляют методическое руководство специалистами, ответственными за сбор, хранение и удаление отходов в отделениях. Для всех ответственных специалистов, принимающих участие в организации деятельности системы обращения с отходами, разрабатываются и утверждаются соответствующие должностные инструкции. Открытое хранение и контакт персонала с отходами, образующимися при имму-

низации, вне мест образования отходов и специальных помещений для хранения последних не допускается. В случае получения сотрудником травмы, потенциально опасной в плане инфицирования (укол, порез с нарушением целостности кожных покровов и/или слизистых), должны быть приняты меры экстренной профилактики в соответствии с действующими инструктивно-методическими документами. Все случаи травм во время проведения прививок должны быть зафиксированы в журнале травматизма. О них необходимо доложить руководителю учреждения.

Извещение, учет и расследование случаев инфицирования персонала возбудителями инфекционных заболеваний, причиной которых могла быть инфицированная кровь пациента, проводятся в установленном порядке. Ответственным лицом в соответствии с действующим законодательством составляется акт о несчастном случае на производстве (в 2 экз.). В местах проведения иммунизации обязательно наличие средств экстренной профилактики ВИЧ-инфекции, противошоковой и противоаллергической терапии.

Обеспечение безопасности населения, проживающего на территории, прилегающей к учреждению, где проводится иммунизация

В целях предупреждения риска распространения инфекции неотъемлемой составляющей любой программы вакцинопрофилактики является безопасное удаление использованных игл и шприцев. Детализация и реализация планов по сбору и удалению отходов разрабатывается отдельно для каждого лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ). Контакт населения с отходами, образующимися при иммунизации, не допускается.

После дезинфекции отходы от иммунизации собирают в специальные контейнеры с крышкой («межкорпусные контейнеры»). После наполнения контейнер закрывают, навешивают бирку с указанием учреждения происхождения отходов (код подразделения медицинского учреждения), даты и фамилии работника, закрывшего контейнер. Сведения о содержимом контейнера заносят в транспортную накладную. Хранение контейнеров с отходами осуществляется в специальном помещении, в которое закрыт доступ посторонним лицам. Вывоз отходов (при отсутствии на территории лечебно-профилактического учреждения установок по обезвреживанию отходов) должен производиться ежедневно [6, 11]. При отсутствии возможности вторичной пере-

работки отходы вывозят на полигоны для твердых бытовых отходов или на мусоросжигательные заводы. При наличии у лечебно-профилактического учреждения договоров на вторичную переработку изделий из пластических масс вывоз соответствующих отходов производится по графику, определенному договором. Транспортирование отходов допускается только в закрытых кузовах специального автотранспорта.

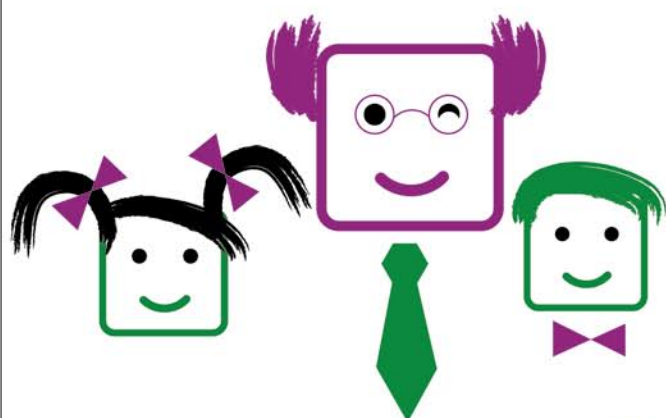
В сельской местности допускается сжигание обеззараженных отходов, образующихся при иммунизации, в специальных защищенных ямах, металлических емкостях и небольших печах, к которым закрыт доступ посторонним лицам. В рамках программы иммунизации должна быть проанализирована специфика местных условий и найдены приемлемые варианты решения проблемы удаления отходов. Любой метод удаления отходов должен соответствовать требованиям природоохранного законодательства. ■

Литература

1. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.3.2342–08 «Обеспечение безопасности иммунизации». М., 2008. С. 23.
2. Федеральный закон от 17.09.1998 № 157-ФЗ (ред. от 18.07.2011) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»
3. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.3.2.1120–02 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям транспортировки, хранения медицинских иммунобиологических препаратов...» (с изменениями от 18 февраля 2008 г.).
4. Методические указания МУ 3.3.1889–04 «Порядок проведения профилактических прививок». М., 2004. С. 32.
5. Брико Н. И., Зуева Л. П., Покровский В. И., Сергеев В. П., Шкаринов В. В. Эпидемиология. Учебник в 2-х томах. М.: МИА, 2013.
6. Безопасность иммунизации. Пособие для врачей. Под ред. Е. Н. Беляева, А. А. Ясинского. М., 2005. С. 134.
7. Вакцины и вакцинация: национальное руководство. Ред. В. В. Зверев, Б. Ф. Семенов, Р. М. Хаитов. М.: Гэотар-Медиа, 2011. 880 с.
8. Медуницын Н. В., Мионов А. Н. Вакцины. Новые способы повышения эффективности и безопасности вакцинации // Вопросы вирусологии. Приложение 1. 2012. С. 51.
9. Методические указания МУ 3.3.1.1123–02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика». М., 2002. С. 21.
10. Методические указания МУ 3.1.2313–08 «Требования к обеззараживанию, уничтожению и утилизации шприцев инъекционных однократного применения». М., 2008. С. 20.
11. Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ (ред. от 19.07.2011, с изм. от 07.12.2011) «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

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	08.09–02.11	2 мес
Эндокринологическая гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	09.09–29.09	1 мес
Анестезиология и реаниматология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра анестезиологии и реаниматологии, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	02.09–13.10	1,5 мес
Физиотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Москва	Акушеры-гинекологи, неврологи, врачи общей практики, травматологи-ортопеды, педиатры, врачи СМП, терапевты	08.09–15.12	3 мес
Акушерство и гинекология (репродуктивная медицина и хирургия с курсом эндоскопии)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО, Москва	Акушеры-гинекологи	07.09–17.10	1 мес
Современное акушерство и гинекологическая патология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	07.09–17.10	1 мес
Клиническая аллергология и иммунология	МГМСУ, кафедра клинической аллергологии и иммунологии л/ф, Москва	Аллергологи-иммунологи, врачи лечебных специальностей	02.09–27.10	2 мес
Гастроэнтерология	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Терапевты, педиатры, врачи общей врачебной практики	09.09–30.12	4 мес
Кардиология	РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи, терапевты	01.09–18.12	3,5 мес
Инновационные технологии диагностики и терапии в дерматовенерологии	РНИМУ, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи, клинические микологи	07.09–25.12	3,5 мес
Терапия	РНИМУ, кафедра общей терапии ФДПО, Москва	Терапевты	07.09–25.12	3,5 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии т/ф, Москва	Гастроэнтерологи	03.09–30.09	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии т/ф, Москва	Дерматовенерологи	07.09–03.10	1 мес
Диетология	РМАПО, кафедра диетологии т/ф, Москва	Диетологи	08.09–29.12	3,5 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней т/ф, Москва	Инфекционисты	01.09–28.09	1 мес



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](http://www.lvrach.ru/special/book)

СИМПТОМЫ
и
СИНДРОМЫ
краткий словарь-справочник

Получить редакцию: А.Н. Смирнов

Д. П. Кроуч, А. Дж. Манн
перевод с английского под редакцией
Н.Г. Короткого

ДЕТСКАЯ
ДЕРМАТОЛОГИЯ



издательство «Медицина»

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

Цена действительна до 31 декабря 2015 г.



Medical Journal
Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

все самые актуальные
НОВОСТИ медицины

Авторские
СТАТЬИ

РЕКОМЕНДАЦИИ

прямой online-контакт
с КОЛЛЕГАМИ

Ваш личный
виртуальный КАБИНЕТ

на сайте
www.lvrach.ru

Реклама

Вольтарен®

Пластырь трансдермальный

диклофенак 15 мг/сут; диклофенак 30 мг/сут

Пер. Уд. №ЛП 001089-031111
Пер. Уд. №ЛП 000978-181011



Действие в течение всего дня!¹

Компоненты пластыря Вольтарен® непрерывно поступают к источнику боли, не просто снимая симптом, но и устраняя основную причину боли – воспаление, действуя в течение всего дня¹



1 - Инструкция по медицинскому применению препарата

ВОЛЬТАРЕН® (пластырь). Диклофенак.

Показания к применению: боли в спине при воспалительных и дегенеративных заболеваниях позвоночника; боли в суставах при ревматоидном артрите, остеоартрозе; боли в мышцах (вследствие растяжений, перенапряжений, ушибов, травм); воспаление и отечность мягких тканей и суставов вследствие травм и при ревматических заболеваниях.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к диклофенаку или другим компонентам препарата; склонность к возникновению приступов бронхиальной астмы при применении НПВП, беременность (III триместр), грудное вскармливание; детский возраст (до 15 лет); нарушение целостности кожных покровов в предполагаемом месте наклеивания. **Побочное действие:** Наиболее часто (≥1%, <10%) встречаются эритема, дерматиты, в т.ч. контактный дерматит. **С осторожностью:** Печеночная порфирия (обострение), эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, тяжелые нарушения функции печени и почек, хроническая сердечная недостаточность, бронхиальная астма, пожилой возраст.

Полную информацию о препарате см. в инструкции по применению!

 **NOVARTIS**

ООО «Новартис Консьюмер Хелс» 123317, Москва, Пресненская наб. 10, 8(495) 969 21 65. www.novartis.ru

Информация для специалистов системы здравоохранения. Номер одобрения NR15VT0579 май 2015

Реклама