



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ

№ 4 – 2013

ВЕСТНИК СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ



Выбор НПВП для купирования боли и воспаления

Как лечить уретриты у женщин

Фармакотерапия ожирения: снижение веса под контролем врача

Тема номера: **ГРИПП и ОРВИ**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

И.Н. Денисов (главный редактор, академик РАМН, профессор)
Б.В. Агафонов (зам. главного редактора, Москва)
А.А. Стремоухов (зам. главного редактора, Москва)
Н.В. Толпчий (ответственный секретарь)
 Г.Е. Ройтберг (Москва) О.Ю. Кузнецова (С.-Петербург)
 Г.П. Аршев (Москва) О.М. Лесняк (Екатеринбург)
 Г.И. Нечаева (Омск) Г.В. Шавкута (Ростов-на-Дону)
 Б.Л. Мовшович (Самара) Г.И. Лысенко (Киев)
 О.П. Щепин (Москва) А.П. Байда (Ставрополь)
 М.С. Доценко (С.-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е.И. Черниенко (Москва) О.В. Андреева (Москва)
 А.В. Шабров (С.-Петербург) А.А. Джумагазиев (Астрахань)
 А.А. Абдуллаев (Махачкала) О.Н. Сигитова (Казань)
 В.Р. Вебер (Великий Новгород) Т.В. Заугольников (Москва)
 Е.В. Панфилова (Томск) Е.В. Казакевич (Архангельск)
 П.Г. Петрова (Якутск) Т.В. Болотнова (Тюмень)
 И.В. Юбрина (С.-Петербург) Н. Нармухамедова (Ташкент)
 Ю.А. Коротков (Москва) А. Юргутис (Клайпеда)
 В.П. Сажин (Тульская обл.) Н.Н. Шевцова (Московская обл.)
 С.А. Чорбинская (Москва) Н.В. Сулонова (Чебоксары)
 Ю.М. Комаров (Москва) Н.Н. Симонова (Москва)
 Т.А. Протопопова (Москва) В.И. Стародубов (Москва)
 С.А. Бабанов (Самара)

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

А. Синичкин – исполнительный директор проекта
 Н. Маркотенко – руководитель проекта
 (nikitina1404@yandex.ru)
 О. Парпара – шеф-редактор
 Т. Чемерис – выпускающий редактор
 А. Лозовская – журналист
 Т. Афонькин – дизайнер
 Е. Самойлова – корректор
 Т. Кудрешова – подписка и распространение
 (e-mail: podpiska@webmed.ru)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Адрес редакции:
 127422, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, офис 3515
 Тел. (495) 234-07-34 www.webmed.ru

Отпечатано в типографии ООО «Издательство Юлис».
 Тираж 20 000 экз.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник семейной
 медицины» и письменное разрешение редакции обязательны.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
 ПИ №77-18324 от 21 сентября 2004 г.

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ СЕГОДНЯ

- Остеопороз: не пропустить диагноз** 2
Врачи-перенатологи обсудили вопросы
ведения недоношенных детей 4
Издано первое российское руководство
по парентеральному
и энтеральному питанию 5
Конференция неонатологов
как часть программы непрерывного
медицинского образования 6
Неонатальная нейрохирургия:
достижения и новые технологии 6

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ИНФЕКЦИИ

С.С. ВЯЛОВ

- Противовирусная терапия ОРВИ и гриппа:**
лечебная тактика и арсенал врача 8

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Т.Г. ФЕДОСКОВА, Л.В. ЛУСС

- Аллергия к насекомым: симптомы разные,**
терапевтический подход единый 16

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Н.В. ШЕСТАКОВА, М.В. МОКШИНА, Н.В. ЗАГОСКИНА,
 Е.В. САМОЙЛЕНКО

- Противотревожный препарат Тенотен**
в комплексной терапии бронхиальной астмы
и ХОБЛ 24

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, Л.И. ЕФРЕМОВ

- Печень и атеросклероз** 28

УРОЛОГИЯ

И.А. АПОЛИХИНА, Е.А. ГОРБУНОВА

- Острый уретрит у женщин: стратегия**
эффективной диагностики и лечения 34

ТЕРАПИЯ ОЖИРЕНИЯ

М.В. ЖУРАВЛЕВА, Т.М. ЧЕРНЫХ

- Рациональная фармакотерапия ожирения:**
особенности применения
препарата Редуксин® 44

ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

И.С. ДЫДЫКИНА, Ю.В. МУРАВЬЕВ

- Терапия нестероидными**
противовоспалительными препаратами
с позиций безопасности 52

А.А. СЕМЕНКИН, О.В. ДРОКИНА, Г.И. НЕЧАЕВА

- Влияние жесткости артерий**
и вазомоторной функции эндотелия
на изменения размера корня аорты
и уровня артериального давления
у лиц с дисплазией соединительной ткани . . . 62

Остеопороз: не пропустить диагноз

На сегодняшний день остеопороз является одной из ключевых проблем здоровья населения России и зарубежных стран: заболевание возникает у каждой третьей женщины и у каждого пятого мужчины старше 50 лет. Остеопороз определяется у 30–40 % женщин через 10–15 лет после наступления менопаузы и у 70 % пожилых людей после 75 лет. В России из-за остеопороза каждую минуту происходит семь переломов позвонков, каждые пять минут – один перелом шейки бедра. Именно он является наиболее тяжелым последствием остеопороза, поскольку смертность в течение первого года после такого перелома составляет около 35 %. Другая опасность остеопороза состоит в том, что длительное время он может протекать бессимптомно. Именно поэтому специалисты отмечают важную роль профилактических обследований среди пациентов, входящих в группу риска. Такие мероприятия позволяют выявить больного, страдающего остеопорозом, и своевременно начать лечение. На актуальные вопросы, касающиеся диагностики и терапии заболевания, отвечает кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России Жанна Евгеньевна БЕЛАЯ.

Что провоцирует возникновение остеопороза?

Остеопороз относится к многофакторным заболеваниям. Одну конкретную причину удается определить лишь при вторичных формах остеопороза. Например, у пациента с длительно не леченным тиреотоксикозом может произойти низкотравматичный перелом вследствие повышенного разрушения кости на фоне высокого уровня тиреоидных гормонов. Однако намного чаще переломы случаются у пожилых мужчин и женщин без каких-либо причин для вторичного остеопороза. Причиной этих переломов становится недостаточный набор пика костной массы в юности, что может быть обусловлено недостаточным или несбалансированным питанием и адинамией в детстве или подростковом возрасте, а также генетическими особенностями. К другим не менее важным причинам переломов относятся изменение костного обмена (неадекватное формирование кости в ответ на ускоренное разрушение костной ткани) в период постменопаузы у женщин и с возрастом у мужчин, повышенная склонность к падению у пожилых людей. Сопутствующие заболевания и вредные привычки также повышают вероятность развития остеопороза и переломов.

Кто входит в группу повышенного риска?

Прежде всего это женщины в период постменопаузы. До 70 % всех переломов при минимальной травме (перелом при падении с высоты собственного роста считается низкотравматичным) приходится именно на женщин. У мужчин низкотравматичные переломы чаще развиваются после 70 лет. И хотя в целом у мужчин переломов меньше, летальность от перелома бедра выше именно у них.

Естественно, при прочих равных условиях опасность развития остеопороза и переломов повышается у пациентов с дополнительными факторами риска, к которым относятся прием глюкокортикостероидных гормонов, заболевание ревматоидным артритом, ранняя менопауза, курение, злоупотребление алкоголем, некоторые эндокринные заболевания, тяжелые заболевания печени и желудочно-кишечного тракта.

Какие симптомы должны стать для пациента поводом для обращения к врачу?

Опасность в том, что до развития перелома остеопороз себя не проявляет. Именно поэтому поиск проблемы и определение индивидуального риска должны проводиться активно. Здесь важны профилактические обследования. Легче предупредить заболевание на ранней стадии.

К какому специалисту нужно обращаться пациенту в первую очередь? Какова роль врачей первичного звена? Насколько важно врачу выявить больного, страдающего остеопорозом?

К сожалению, в России еще не до конца отработана схема помощи пациентам с остеопорозом. Поскольку низкотравматичный перелом угрожает каждой третьей женщине и каждому пятому мужчине старше 50 лет, терапевты и врачи первичного звена должны быть вовлечены в процесс диагностики и лечения этих пациентов. Очень важно, чтобы врач-травматолог, выясняя характер травмы, смог сориентировать больного на лечение при низкотравматичном переломе. Необходимо учитывать, что у каждого пациента, перенесшего такую травму, риск нового перелома возрастает в пять раз. Очень важно объяснить это пациенту, поэтому врач должен занимать активную позицию по предупреждению новых и повторных переломов. Предотвращая переломы, мы не только продлеваем жизнь пациента, но и снижаем риск инвалидизации, повышаем качество жизни пациента. Если у врачей первичного звена и травматологов возникают сложности с ведением конкретного больного, его всегда можно направить к узкому специалисту. Обычно этой проблемой занимаются эндокринологи и ревматологи.

Какие существуют методы диагностики остеопороза?

Традиционным методом диагностики остеопороза является двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия, которая определяет минеральную

плотность кости. Если у пациента после 50 лет или в постменопаузе потеря МПК составляет 2,5 стандартных отклонения от пика костной массы здорового человека (здоровых женщин 20–30 лет), мы ставим диагноз «остеопороз». Однако не всем денситометрия доступна, в том числе из-за отсутствия во многих российских регионах дорогостоящих аппаратов для измерения минеральной плотности аксиального скелета. Еще один недостаток данного метода диагностики: хороший показатель денситометрии не всегда гарантирует защиту от перелома. Денситометрия может оценить минеральную плотность, но не качество кости. Важной составляющей прочности являются и внутренняя организация, микроархитектоника.

Пациенты должны следить, не изменился ли их рост, особенно после 50 лет. Если рост уменьшился на 2 см и более за последние 1–3 года или на 4 см по сравнению с ростом в 25 лет, если появились боли, чувство тяжести в спине, имеет смысл выполнить обычную боковую рентгенограмму позвоночника. На рентгенограмме можно увидеть «проседание» позвонка в каком-либо отделе. Врач-рентгенолог описывает такие изменения как компрессионный перелом тела позвонка. В некоторых случаях врачи назначают обследование, чтобы исключить другие причины этих переломов, например онкологические заболевания. Если другие причины исключены, все пациенты с подобными переломами должны получать лечение независимо от показателя денситометрии. Переломы других крупных костей при падении с высоты собственного роста тоже могут стать основанием для начала терапии, даже без денситометрии.

Наконец, чтобы учесть все факторы риска, Всемирной организацией здравоохранения был разработан FRAX – калькулятор индивидуального 10-летнего риска переломов. Он доступен в Интернете¹ на русском языке и настолько прост в использовании, что любой человек может оценить свою индивидуальную вероятность низкотравматичных переломов на 10 лет вперед.

Какое лечение и какой образ жизни показаны пациенту с остеопорозом? Какие препараты и методики наиболее эффективны?

Мы много говорим об изменении образа жизни наших пациентов. Конечно, важную роль играет правильное, сбалансированное питание, содержащее белок, кальций, витамин D. Полезны небольшое пребывание на солнце (достаточно 15–20 минут летом) без солнцезащитных средств, физические упражнения с осевыми нагрузками (ходьба, танцы, подвижные игры). Целесообразно отказаться от вредных привычек. Однако это во многом меры профилактики остеопороза, их нужно рекомендовать всем, в том числе здоровым людям, и именно здоровым людям эти мероприятия принесут максимальную пользу.

Если остеопороз уже установлен, имеется высокий риск переломов либо низкотравматичный перелом уже произошел, единственный способ действительно помочь пациенту – вмешаться в костный обмен фармакологическими методами. И на сегодняшний день существует широкий выбор препаратов, позволяющих как приостановить костное разрушение, чтобы костная ткань восполнила потери, так и стимулировать

рост новой костной ткани, что в ряде случаев тоже показано больным. На данный момент во всем мире для лечения остеопороза широко используются бисфосфонаты, уменьшающие избыточное разрушение кости и способствующие ее восстановлению. Эффективность бисфосфонатов для предупреждения низкотравматичных переломов доказана результатами множества самых серьезных исследований. Применение бисфосфонатов безопасно и удобно для пациентов. Например, такой широко используемый бисфосфонат, как Бонвива, нужно принимать один раз в месяц в таблетированной форме или выполнять один внутривенный укол один раз в три месяца. Наличие двух форм для введения Бонвивы позволяет перейти с таблетированной формы на внутривенную, что актуально для пациентов с нарушениями в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Кроме того, как показывают результаты крупных исследований и собственный опыт, Бонвива отличается очень хорошей переносимостью и высокой безопасностью. Вместе с тем следует отметить, что фармакологическое лечение должно назначать и отслеживать в динамике врачи-специалисты.

Можно ли говорить о существенном прорыве в лечении остеопороза за последние годы?

Существенный прорыв в терапии остеопороза произошел в середине 1990-х гг., когда стали активно применяться бисфосфонаты. В 2001–2003 гг. появился анаболический препарат – фрагмент паратиреоидного гормона. После этого активно развивалась группа бисфосфонатов с целью сделать лечение остеопороза наиболее комфортным для пациента.

В последние годы активно изучается биология костной ткани, особенности образования клеток, разрушающих и синтезирующих костный матрикс. Новые препараты, часть из которых уже доступна, а часть находится в стадии разработок и клинических исследований, способны вмешиваться в костный обмен на очень тонком уровне. Мы надеемся на эти разработки, но окончательные выводы пока делать рано.

Что можно сделать для улучшения диагностики и лечения остеопороза в России? Каков опыт зарубежных стран в этом вопросе?

Нам предстоит огромная работа по улучшению диагностики пациентов с остеопорозом. Важную роль играет не только обеспечение дорогостоящей аппаратурой, но также мотивация врача и пациента. Специалисты должны обращать внимание на проблему, вовремя назначать лечение, а пациенты – соблюдать все врачебные рекомендации. Конечно, пациенты с остеопорозом, особенно с тяжелой формой, множественными переломами, остро нуждаются в бесплатном обеспечении препаратами для лечения заболевания, что далеко не всегда реализуется в России, но достаточно отрегулировано за рубежом. Так, в США и европейских странах давно поняли, что для государства экономически выгодно лечить остеопороз, нежели лечить низкотравматичные переломы, поскольку поддержка пациентов, утративших свою независимость вследствие перелома, обходится дорого. К сожалению, в России эти заботы в большей степени пока ложатся на плечи родных больного. 

¹ <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs>

Врачи-перинатологи обсудили вопросы ведения недоношенных детей

В Москве 18 ноября 2013 г. состоялся круглый стол «Рожденный раньше срока», приуроченный к Международному дню недоношенных детей (World Prematurity Day). Эксперты, занимающиеся медицинской помощью матери и ребенку, обсудили вопросы, связанные с рождением, выхаживанием и развитием недоношенных детей.

Международный день недоношенных детей отмечается ежегодно 17 ноября. По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый год на планете около 15 млн детей (каждый 10-й ребенок) рождаются недоношенными. По мнению экспертов, эту цифру можно уменьшить на 58 000 только за счет проведения мероприятий по предотвращению преждевременных родов и информированию матерей о здоровом образе жизни и правильном поведении во время беременности. Инициатива празднования этого дня в России принадлежит Фонду социально-культурных инициатив под руководством Светланы Владимировны МЕДВЕДЕВОЙ при поддержке Министерства здравоохранения РФ. Директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения РФ, профессор Елена Николаевна БАЙБАРИНА, приветствуя участников круглого стола, высоко оценила заслуги российских перинатологов, а также поблагодарила собравшихся за инициативу. Главный специалист-неонатолог Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор Ирина Геннадьевна СОЛДАТОВА отметила, что в последние годы вопросу сохранения беременности и выхаживанию недоношенных детей уделяется особое внимание. Повсеместно совершенствуется тактика ведения таких детей. В настоящее время в Департаменте здравоохранения готовят приказ, который будет регламентировать порядок оказания помощи новорожденным с врожденными пороками развития. Кроме того, реализуются проекты по реабилитации недоношенных детей и профилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Между тем основной задачей на сегодняшний день является восполнение дефицита квалифицированных медицинских кадров как врачебного, так и среднего медицинского персонала. В рамках программы совместно с ведущими зарубежными клиниками разработан теоретический и практический курс для врачей-неонатологов, реаниматологов и медсестер. Президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАМН, профессор Владимир Николаевич СЕРОВ акцентировал внимание собравшихся на важности сохранения беременности до оптимальных сроков родов: «Родоразрешение на 28-й неделе многократно повышает шансы новорожденного по сравнению с родоразрешением на 22–24-й неделе. Подготовка женщины к зачатию, отказ от вредных привычек, неблагоприятно отражающихся на здоровье плода, правильное, в некоторых случаях специ-

ализированное, питание – залог рождения здорового ребенка. Необходимо вести образовательную работу и разъяснять будущим матерям, насколько важно ответственно относиться к беременности. Только комплексное проведение данных мероприятий позволит снизить количество случаев рождения детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела».

По мнению президента НП «Национальная медицинская палата», профессора Леонида Михайловича РОШАЛЯ, вопросы оперативного получения информации о ребенке, нуждающемся в экстренной хирургической помощи, имеют огромное значение. В большей степени это касается детей, имеющих особенности развития, связанные с недоношенностью. Следует создать и вести регистр детей, рожденных раньше срока, ведь при лечении большого числа заболеваний даже во взрослом возрасте врачу обязательно потребуются информация о перинатальном статусе пациента.

О необходимости такого регистра говорила и президент Европейской ассоциации педиатров, член-корреспондент РАМН, профессор Лейла Сеймуровна НАМАЗОВА-БАРАНОВА. Педиатр, занимающийся лечением ребенка в более взрослом возрасте, должен знать анамнез, чтобы правильно интерпретировать симптоматику и особенности развития. Это крайне затруднительно, когда семья переезжает с места на место или посещает разных докторов, не сохраняя должным образом медицинскую документацию, выдаваемую на руки. В этом вопросе сложно переоценить роль регистра детей, рожденных раньше срока. Л.С. Намазова-Баранова также обратила внимание медицинской общественности на важность организации комплексной реабилитации нуждающихся в ней недоношенных детей.

Президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, академик РАМН, профессор Николай Николаевич ВОЛОДИН отметил: «Основная парадигма современной перинатологии – кооперация специалистов и преемственность оказания медицинской помощи. Это касается всех новорожденных, но недоношенных в большей степени. У нас уже есть результаты такого взаимодействия. Это проекты, которые непосредственно курируют академики РАН и РАМН профессор Лео Антонович БОКЕРИЯ и профессор Александр Николаевич КОНОВАЛОВ. Именно в этом контексте мы все чаще слышим о концепции метаболического программирования. Речь идет о том, что правильно организованное и сбалансированное питание в первые годы жизни ребенка способно снизить вероят-

ность развития у него во взрослом возрасте таких заболеваний, как, например, ишемическая болезнь сердца, ожирение и атеросклероз. Активное внедрение технологий обогащения грудного молока позволяет даже глубоко недоношенным детям находиться на грудном вскармливании, а наличие смесей для парентерального питания дает нам возможность выхаживать самых тяжелых новорожденных».

Н.Н. Володин обратил внимание на отсутствие в арсенале российских неонатологов ряда препаратов, широко используемых зарубежными коллегами, например содержащих комплекс микроэлементов. Но он выразил надежду на разрешение этой ситуации в ближайшее время. 

Источник: <http://www.presto.ru>

Издано первое российское руководство по парентеральному и энтеральному питанию

В рамках XVI Конгресса с международным участием «Парентеральное и энтеральное питание» группа ведущих российских ученых представила первое издание национального руководства по применению клинического питания в повседневной практике.

В последние годы интерес российских специалистов к возможностям нутритивной поддержки пациентов заметно возрос. Сформировался перечень критических состояний пациента, когда парентеральное и энтеральное питание становится неотъемлемой частью высоких технологий лечения и выхаживания больного. Более того, в ряде методических рекомендаций предусмотрены разделы по применению специализированного питания в различных областях медицины – хирургии, неонатологии и др. Но до сегодняшнего дня не существовало формализованного документа, который обобщил бы знания и опыт зарубежных, а главное, российских специалистов по применению клинического питания в различных нологиях.

«Презентация национального руководства «Парентеральное и энтеральное питание» позволяет говорить о формировании оригинальной российской научной и практической школы клинического питания», – заявил профессор Пьер ЗИНГЕР (Pierre SINGER), президент Европейского общества клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN).

Результатом работы 96 российских авторов, имеющих большой опыт нутритивной поддержки в комплексном лечении больных в различных критических состояниях, стало национальное руководство «Парентеральное и энтеральное питание». Руководство выпущено под редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Могели Шалвовича ХУБУТИИ, президента Российской ассоциации парентерального и энтерального питания, профессора Тамары Сергеевны ПОПОВОЙ, члена-корреспондента РАМН, профессора Александра Иосифовича САЛТАНОВА.

«До нашего руководства не существовало единого алгоритма действий по применению клинического питания в практике, проверенного на базе российских учреждений, соответствующих уровню оснащения и профессиональной подготовки. Привлечение к

работе большого числа российских специалистов из разных регионов позволило создать взвешенный и согласованный документ для практической реализации на уровне любого ЛПУ в нашей стране», – сообщила профессор Т.С. Попова во время презентации национального руководства.

Применение клинического питания – это область высоких технологий, требующая постоянного обновления знаний и навыков специалистов. Информированность врачей о необходимости и эффективности применения клинического питания в практике, повышение уровня образования и навыков групп профильных специалистов позволят повысить качество оказываемой медицинской помощи и показатели выживаемости.

В руководстве, предназначенном для анестезиологов-реаниматологов, хирургов, терапевтов, онкологов, гастроэнтерологов, педиатров и неонатологов, подробно освещены разделы, касающиеся применения клинического питания. Представляя экспертам национальное руководство, профессор М.Ш. Хубутия обратил внимание коллег на уникальность данного научного труда для российского медицинского сообщества: «Мы надеемся, что руководство будет полезно и молодым врачам, и опытным специалистам. Главной задачей его создания было обеспечение врачей различных специальностей необходимой информацией не только с точки зрения назначения и проведения парентерального и энтерального питания, но и с позиции определения его роли и места в общем комплексе лечения больных».

Президент ESPEN профессор П. Зингер в обращении к коллегам также отметил, что это событие имеет большое значение для всей российской медицины: «Очень важно, что главы написаны ведущими учеными и врачами различных специальностей. Это означает понимание роли и возможностей современных методов нутритивной поддержки в клинической медицине». 

Источник: <http://www.presto.ru>

Конференция неонатологов как часть программы непрерывного медицинского образования

26–27 ноября 2013 г. в гостиничном комплексе «Корстон-Казань» собрались более 200 специалистов из 14 регионов России. В рамках Первой конференции неонатологов Приволжского федерального округа, проведенной под эгидой Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, участники мероприятия обсудили актуальные вопросы медицинской помощи беременным, находящимся в группе высокого риска, и новорожденным.

Открывая конференцию, президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ), академик РАМН, профессор Николай Николаевич ВОЛОДИН отметил: «Для улучшения организации перинатальной службы страны огромное значение имеют сведения от субъектов РФ как о реализации концепции повышения качества медицинской помощи беременным, находящимся в группе высокого риска, так и о взаимодействии врачей разных специальностей, занимающихся оказанием помощи не только новорожденному, но и, что немаловажно, плоду, если в силу тех или иных причин в этом есть необходимость». Н.Н. Володин также обратил внимание собравшихся на тот факт, что неонатология уже давно стала отраслью высоких технологий, без которых невозможно продемонстрировать впечатляющие успехи российских специалистов. С приветственным словом выступил заместитель министра здравоохранения Республики Татарстан Сергей Альбертович ОСИПОВ: «Для части специалистов нашей республики переход на новые критерии живорождения в январе 2012 г. считался неким профессиональным вызовом. Я горжусь тем, что благодаря усилиям врачей Татарстана уровень младенческой смертности за эти два года не только не повысился, но и уменьшился до 7,2 промилле, что ниже среднего

значения по России». Заместитель министра здравоохранения Республики Татарстан призвал специалистов обратить особенное внимание на значимость грамотной организации маршрутизации рожениц и новорожденных как на необходимое условие для снижения инвалидизации детей, родившихся глубоко недоношенными. Он также заявил, что будет поддерживать проведение подобных профессиональных конференций как части программы непрерывного медицинского образования.

Представитель организаторов конференции профессор Асия Ильдусовна САФИНА, выступая перед специалистами, сказала: «Я рада, что состав участников Первой конференции так представительен и я вижу здесь коллег из Лондона, Тель-Авива, Мюнхена, Москвы, Самары, Нижнего Новгорода, Чебоксар и многих других городов. Только кооперация врачей разных специальностей и преемственность в оказании медицинской помощи ребенку на протяжении хотя бы 3 лет способны дать шанс тысячам новорожденных с теми или иными проблемами вырасти полностью здоровыми людьми». Участники Первой конференции неонатологов Приволжского федерального округа под эгидой РАСПМ подписали резолюцию, в которой, в частности, приняли решение проводить конференцию ежегодно. 

Источник: <http://www.presto.ru>

Неонатальная нейрохирургия: достижения и новые технологии

С 9 по 14 декабря 2013 г. в Москве на базе ФГБУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» состоялся IV Московский международный нейрохирургический форум. В рамках форума была организована школа-конференция с международным участием «Неонатология в детской нейрохирургии», в ходе которой ученые отметили роль парентерального и энтерального питания в реабилитации нейрохирургических больных.

Научная и учебная программа охватила широкий спектр проблем детской хирургии, неонатологии и перинатологии, в том числе обсуждение современных рекомендаций. К участию

в школе-конференции были приглашены нейрохирурги, неонатологи, неврологи, педиатры и врачи других смежных специальностей. В ходе мероприятия собравшиеся обсудили трехуровневую систему организации нейрохирургической помощи детям в России.

Школа собрала лучших специалистов в области неонатальной нейрохирургии, неонатологии и перинатологии. Среди них академики Геннадий Тихонович СУХИХ, Галина Михайловна САВЕЛЬЕВА, Марк Аркадьевич КУРЦЕР, Александр Николаевич КОНОВАЛОВ. Проведение школы было активно поддержано Министерством здравоохранения РФ. Школа по детской нейрохирургии – 2013 вновь проводилась совместно с ISPN (International Society for Pediatric Neurosurgery – Международное общество по педиатрической нейрохирургии) и стала официальным учебным курсом этой престижной международной организации.

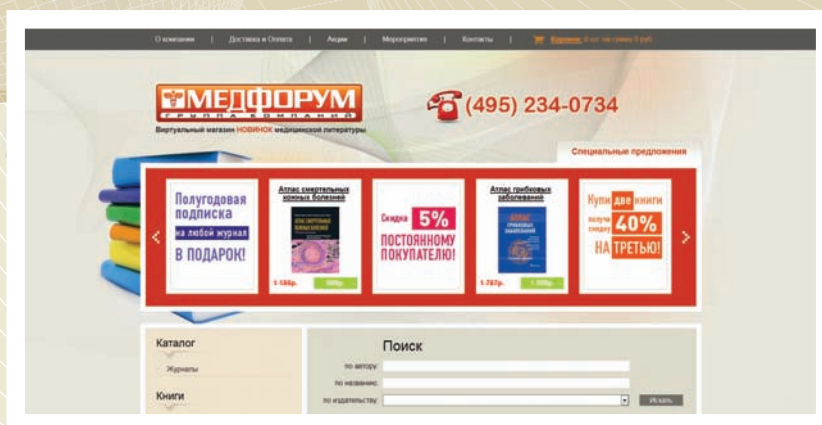
Лекции читали всемирно известные специалисты в области неонатальной нейрохирургии и перинатальной патологии, в частности академики А.Н. Коновалов и Николай Николаевич ВОЛОДИН, профессора Федерико ДИРОККО (Federico DiROCCO) и Мишель ЗЕРА (Michel ZERAN). Академик Г.Т. Сухих посвятил свою лекцию возможностям клеточных технологий в терапии перинатальных поражений центральной нервной системы, профессор Ф. Дирокко говорил о лечении постгеморрагической гидроцефалии у новорожденных. Академик Н.Н. Володин рассказал о новых технологиях в перинатологии и реалиях их внедрения. Он отметил роль полноценного парентерального питания в процессе интенсивной терапии детей с нейрохирургической патологией и обратил

внимание на то, что «правильно подобранное парентеральное и энтеральное питание благоприятно влияет как на исход заболеваний в нейрохирургической практике, так и на дальнейший неврологический статус больного».

IV Московский международный нейрохирургический форум в этом году собрал более 1000 участников в рамках Всероссийской школы по детской нейрохирургии «Неонатальная нейрохирургия», международной конференции «Фундаментальные основы и современные технологии в нейрохирургии», международной конференции РУ ЭНДО «Эндоскопическая эндоназальная хирургия основания черепа: междисциплинарный подход», конференции «Искусственная вентиляция легких в реанимации и интенсивной терапии». Приветствие участникам форума направила министр здравоохранения Российской Федерации Вероника Игоревна СКВОРЦОВА. Она отметила, что «успехи области нейрохирургии позволили снизить младенческую смертность, а благодаря антенатальной диагностике и хирургии повысить рождаемость». В.И. Скворцова также отметила весомый вклад в развитие отечественной нейрохирургии академика А.Н. Коновалова, который в эти дни отмечает юбилей. 

Источник: <http://www.pressto.ru>

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



- ≈ Только НОВИНКИ
- ≈ Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств

- ≈ Ежедневное обновление
- ≈ Без регистрации
- ≈ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки
- ≈ Подарки и СКИДКИ покупателям
- ≈ Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!

Противовирусная терапия ОРВИ и гриппа: лечебная тактика и арсенал врача

С.С. Вялов, к.м.н.

Европейский медицинский центр

Среди заболеваний дыхательной системы в частности и заболеваемости в целом лидирующее положение занимают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно регистрируется до 1 млрд случаев ОРВИ. С учетом способности вирусов вызывать частые эпидемии ОРВИ могут поражать от 5 до 20% населения ежегодно. Взрослые болеют ОРВИ не менее 1 раза в год, в среднем 2 раза. По данным разных авторов, из 60 прожитых лет человек болеет гриппом и ОРВИ около 5–6 лет [1, 2, 3].

ОРВИ стабильно удерживают первое место среди причин обращений к врачу, в том числе из-за многообразия этиологических факторов заболевания и легкости инфицирования. На сегодняшний день известно свыше 200 вирусов возбудителей ОРВИ, образующих различные группы (вирусы парагриппа, гриппа, аденовирусы, риновирусы, энтеровирусы) [4].

В Китае из-за высокой плотности населения рост количества заболевших ОРВИ и гриппом носит катастрофический характер. Так, за первые недели эпидемии к врачам обращается порядка 60 тыс. человек. В России, по данным 2010 г., зарегистрирова-

но до 20 тыс. случаев на 100 тыс. населения. Удельный вес острых респираторных вирусных инфекций в общей структуре заболеваний дыхательной системы составляет 80–90% от всех регистрируемых инфекций (рис. 1) [5, 6].

Особенно неблагоприятная ситуация в Москве: заболеваемость превышает средние данные по стране в 1,5–1,8 раза у взрослых и в 1,4 раза у детей. В осенне-зимний период заболеваемость достигает 10% от общей заболеваемости населения, что в количественном отношении составляет порядка 800–1000 заболевших на 10 тыс. человек в неделю [7, 8].

Высокая заболеваемость ОРВИ негативно сказывается на экономике страны (непосредственные затраты на лечение, потеря трудоспособности по ОРВИ, по уходу за ребенком и вследствие развития осложнений). Общая сумма выплат по временной нетрудоспособности в России из-за инфекционных заболеваний составляет 20 млрд руб. До 90% из них приходится на острые респираторные заболевания [9, 10, 11].

Развитие эпидемии гриппа до размеров пандемии происходит примерно 4–5 раз в столетие. В XX веке это случилось в 1918 г., когда печально известная «испанка» унесла миллионы жизней (в то время

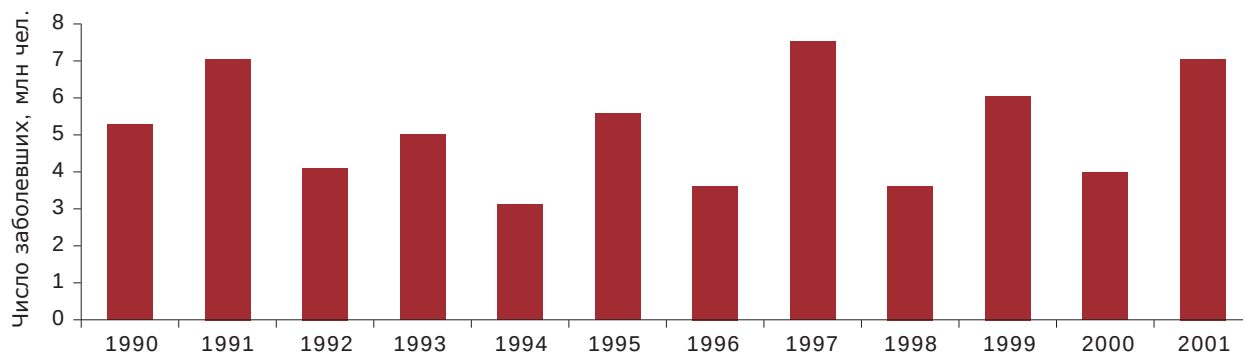


Рис. 1. Число заболевших в России, млн чел. в год (данные Госкомстата)

Таблица. Клиническая диагностика гриппа и ОРВИ

Характеристика	Грипп	ОРВИ
Факторы начала болезни	Эндемический сезон – зима + весна (февраль – март). Контакт с больным гриппом	Наличие факторов риска, например переохлаждение
Начало болезни	Острое начало с синдрома интоксикации	Постепенное начало
Ведущее поражение	Трахеит – кашель, саднение и боли за грудиной	Преобладание респираторного синдрома (ринит, фарингит, ларингит, бронхит)
Лихорадка	Острая (до 5 дней), фебрильная (38–40 °С), постоянная	Лихорадка не выражена или присоединяется позже
Интоксикация	В динамике интоксикация опережает респираторный синдром	Интоксикация не выражена или присоединяется позже
Дополнительные поражения	Геморрагический синдром	Нереспираторные: конъюнктивит, тонзиллит, лимфаденопатия

еще не было антибиотиков). В следующий раз новый вирус гриппа появился в 1957 г. («азиатский» грипп). В 1968 г. по миру прокатилась эпидемия «гонконгского» гриппа. Затем в 1977 г. пандемию вызвал «русский» вирус (А/СССР/90/77). И наконец, в 1997 г. возникла угроза серьезнейшей эпидемии, причем снова из Гонконга. Было зарегистрировано около 20 случаев тяжелейшего гриппа (из них 7 смертельных). Однако органы здравоохранения были наготове: вирус идентифицировали после первого смертельного случая [12, 13].

Клиническая картина и диагностика

Практическим врачам не всегда удается клинически диагностировать ту или иную форму ОРВИ и дифференцировать ее от гриппа у конкретного больного, поскольку в ряде случаев имеет место смешанная инфекция. Однако общим при всех респираторных заболеваниях является наличие гриппоподобных симптомов, чаще возникающих эпидемически.

Обычно заболевание протекает с малым количеством симптомов или бессимптомно, например при инфекции вирусом типа В. Типичный грипп сопровождается острым началом заболевания с лихорадкой (температура тела выше 38,5 °С), кашлем вследствие раздражения дыхательных путей, головной болью и болями в мышцах.

Важно обнаружить возбудителя перед началом противовирусной терапии или в течение первых 48 часов.

Существует несколько методов специфической лабораторной диагностики гриппа и ОРВИ, в том числе экспресс-тесты (иммуноферментный анализ (ИФА), метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)). Разработан экспресс-тест мазка из слизистой оболочки носа или глотки для определения вируса гриппа А и В по вирусным антигенам при помощи иммунофлуоресценции или ИФА. ПЦР и выделение вируса из мазков из слизистой оболочки носа и глотки проводится в специальных лабораториях. При необходимости выполняется титрование вируса и определение его варианта. К сожалению, большинству врачей, особенно амбулаторно-поликлинической сети России, они пока недоступны [6, 14, 15].

Поскольку клиническая картина не всегда позволяет четко и достоверно проводить дифференциаль-

ный диагноз, а лабораторная диагностика не всегда доступна в необходимом объеме, терапия зачастую назначается эмпирически (таблица).

Из указанных особенностей практического подхода к лечению следует, что в распоряжении клиницистов должны быть препараты, одинаково эффективные как для профилактики, так и для лечения гриппа и других респираторных вирусных инфекций, в том числе препараты широкого спектра действия, эффективные для эмпирической терапии без учета резистентности возбудителей [14, 16].

Особенности возбудителя гриппа

В настоящее время в популяции циркулируют подтипы А/Н1N1, А/Н3N2 и вирус гриппа В. Как правило, эпидемии и пандемии вызывает вирус типа А. Причиной этого являются постоянные мутации в поверхностных антигенах вируса, приводящие к возникновению новых вариантов и подтипов вируса. Данное явление получило название «дрифт генов». Новые подтипы вируса возникают за счет перемещения генетической информации от различных вариантов вирусов. Вирус типа А приходит от людей и животных, вирус типа В – только от людей, вирус типа С редко вызывает заболевания. Так, новый вариант вируса гриппа А/Н1N1 («свиной» грипп) – один из подтипов вируса А/Н1N1.

Высказывание главного специалиста по гриппу, советника правительства Великобритании, директора Центра по респираторной инфекции при Королевском колледже Лондона, профессора Питера Оппеншоу (Peter Oppenshaw) ярко характеризует изменчивость вируса гриппа: «Если ты ищешь идеальный вирус, не будет большой ошибкой указать на вирус гриппа. Ни один другой не способен так стремительно меняться и распространяться по миру. Грипп беспощаден и непредсказуем. Это природный киллер». Именно поэтому эпидемии гриппа продолжаются, наносят огромный ущерб и уносят жизни людей.

Эпидемиология

Вирусы гриппа и другие возбудители ОРВИ передаются воздушно-капельным путем от человека человеку. Вирус гриппа типа А/Н5N1 («птичий» грипп) может передаваться посредством контакта с зараженными животными.

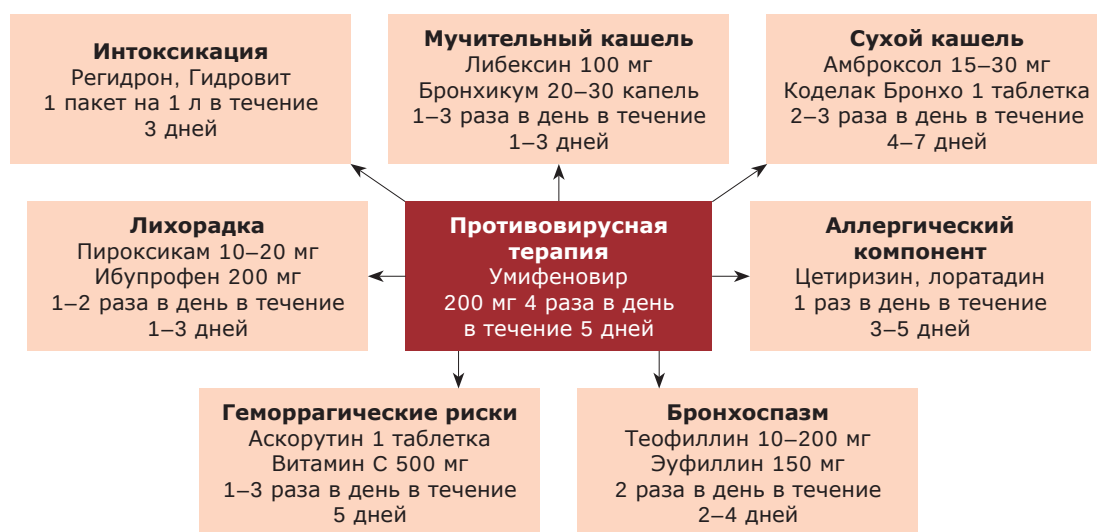


Рис. 2. Схема терапии гриппа и ОРВИ

Заразный период начинается от 24 часов после попадания вируса в организм и продолжается 3–5 дней. Инкубационный период составляет 1–3 дня.

Иммунитет формируется к определенному подтипу или варианту вируса. Несмотря на это, основной стратегией борьбы с гриппозной инфекцией считается вакцинация. По результатам 31 исследования эффективности противогриппозных вакцин, проведенного в 1967–2011 гг. в Университете Миннесоты, Университете Джонса Хопкинса, Исследовательском фонде клиники Маршфилд, вакцина снижает вероятность заболевания на 59%.

Новый вирус – это, как правило, мутировавший старый, уже известный и сохранивший большую часть прежнего генетического материала. Именно это составляет основу вакцинопрофилактики гриппа.

В соответствии с регулярным мониторингом и учетом типа вируса в предшествующий период готовится новая вакцина для следующего года. Каждый год ВОЗ составляет и рассылает прогноз по гриппу (какие штаммы в каждой части света будут свирепствовать в ближайшую зиму). В каждой стране над этой проблемой работают свои специалисты (например, в России гриппом занимается НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, Москва, НИИ гриппа и НИИ экспериментальной медицины, Санкт-Петербург). В начале каждого года ВОЗ проводит сбор штаммов гриппа в 110 точках земного шара. Затем в феврале выбирает три штамма, которые с наибольшей вероятностью вызовут эпидемии в следующем гриппозном сезоне: в декабре – марте – в Северном полушарии, в июне – сентябре – в Южном. На основе этих штаммов производят вакцину.

Для разработки, тестирования, проверки безопасности, производства и распространения новой вакцины необходимо 6 месяцев. В условиях пандемии это слишком большой промежуток времени. При этом следует учитывать, что иммунитет развивается

в течение 2 недель после вакцинации. Поэтому иммунизация новой вакциной не всегда эффективна из-за сроков начала ее применения.

В этом случае в начале возможной пандемии противовирусные этиотропные препараты становятся единственным средством эффективной борьбы с распространением вируса, а в ряде случаев и единственным средством лечения [17, 18].

Тем не менее вакцинация рекомендуется лицам старше 60 лет, пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и хроническими заболеваниями легких, лицам, требующим дополнительного ухода по возрасту или наличию заболевания, медицинскому персоналу как лицам высокого риска ежегодно в зависимости от прогнозируемого типа вирусной инфекции. Вакцинопрофилактика проводится также беременным до II триместра и их контактными лицами против вируса типа A/H1N1.

Однако в связи с несовершенством технологии быстрого изготовления эффективных вакцин на ранних этапах эпидемии и высокой изменчивостью вируса приоритет отдан лекарственной профилактике и этиотропным средствам с прямой противовирусной активностью.

Тактика специфической иммунизации и неспецифической медикаментозной профилактики позволила снизить показатели заболеваемости по острым респираторным инфекциям и гриппу в Москве в 1,5–2 раза (по сравнению с 1980 г.), а также сократить продолжительность эпидемических вспышек с 9,5 до 1,5–4 недель [19–21].

По результатам лабораторного мониторинга за циркуляцией респираторных вирусов в конце 2013 г., по-прежнему преобладают вирусы негриппозной этиологии (парагрипп, аденовирусы и респираторно-синтициальный вирус). В единичных случаях выделяются сезонные вирусы гриппа A/H1N1, A/H3N2, A/H1N1/2009pdm и В. Начало 2014 г. будет сопровождаться увеличением числа заболевших гриппом А.

Подход к лечению

Лечение больных респираторными вирусными инфекциями должно быть комплексным и воздействовать на все звенья патологических процессов, инициированных возбудителем (рис. 2). Интенсивность терапии зависит от выраженности клинической картины, симптомов интоксикации, распространенности респираторного синдрома, наличия сопутствующих заболеваний. Дополнительной целью лечения является профилактика осложнений. Наиболее частым осложнением ОРВИ и гриппа является развитие пневмонии с высокой летальностью.

Примерно у 10% пациентов в результате респираторной вирусной инфекции развивается вирусная пневмония или бактериальная суперинфекция. Кроме того, вирусная инфекция может осложняться миокардитом, менингитом, энцефалитом, синуситом, средним отитом. Инфекция у детей может осложниться синдромом Рея (энцефалопатия и гепатомегалия) как вследствие действия вируса, так и вследствие приема салицилатов [3].

Лечение легких и неосложненных среднетяжелых форм проводят в домашних условиях. Более тяжелые состояния требуют госпитализации в инфекционное отделение стационара. Показаниями для госпитализации являются тяжелое состояние, наличие сопутствующих заболеваний, обуславливающих тяжесть состояния, наличие осложнений, возраст, а также эпидемиологические показания (закрытый организованный коллектив без возможности изоляции и невозможность организации ухода и медицинского наблюдения за больным) [22, 23].

Этиотропная (противовирусная) терапия

Основой этиотропной терапии гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний признана противовирусная терапия. Она включает применение различных препаратов, в том числе химиотерапевтических, интерферонов, иммуноглобулинов, иммуномодуляторов. Использование комбинаций противовирусных препаратов, имеющих различные механизмы действия, может приводить к усилению противовирусного эффекта [24, 25].

Успех этиотропного лечения зависит от соблюдения обязательных условий: быстрое начало терапии в течение 48 часов с момента появления первых симптомов заболевания, регулярность приема препаратов, соответствие препаратов этиологии заболевания. На сегодняшний день получены убедительные данные об эффективности противовирусных препаратов в отношении различных типов и штаммов вирусов гриппа.

Ингибиторы нейраминидазы

Препараты данной группы (занамивир, осельтамивир) блокируют активность одного из основных факторов патогенности вируса, затрудняя его дальнейшее распространение. Они нарушают способность вирусов гриппа А и В проникать в эпителиальные клетки, тормозят выход вирусов из инфицированной клетки, уменьшают резистентность вирусов к секреторным факторам защиты организма.

Действие ингибиторов нейраминидазы начинается в поздний период репликации вируса, в связи с этим менее эффективно, чем у препаратов, действие которых начинается в раннем периоде.

Занамивир может быть рекомендован в дозе 10 мг 2 раза в день до 5 дней в виде ингаляций. Осельтамивир используется в дозе 75 мг 2 раза в день. Однако его применение часто сопровождается побочными эффектами – дискомфортом со стороны желудка и кишечника, кожными реакциями и повышением уровня трансаминаз [10, 26].

Блокаторы M_2 -каналов

Соединения амантадинового ряда (амантадин, ремантадин) блокируют ионные каналы, образованные белком M_2 вируса гриппа А. Эти препараты нарушают способность вируса проникать в клетки – повышают рН лизосом клетки, блокируют слияние вируса с клеточной мембраной, предотвращая передачу вирусного генома. Однако препараты амантадинового ряда воздействуют только на вирус гриппа А. Применение этих препаратов ограничено из-за отсутствия у них эффективности в отношении вируса гриппа В, быстрого развития резистентности, а также наличия побочных эффектов. В связи с этим препараты группы блокаторов M_2 -каналов не входят в международные стандарты лечения гриппа [27, 28].

Ингибиторы гемагглютининов

Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир, или умифеновир, взаимодействуя с гемагглютинином вируса гриппа, ингибирует слияние вирусной липидной оболочки с мембраной эндосомы клетки и препятствует проникновению вируса в клетку (рис. 3). Действие начинается в ранний период репликации вируса, что способствует скорейшему ответу на терапию [29–31].

Мишенью действия препарата является поверхностный белок вируса гриппа гемагглютинин. Умифеновир взаимодействует с гемагглютинином вируса гриппа, увеличивая его стабильность к конформационным изменениям, индуцированным низким рН, и, как следствие, ингибирует процесс слияния оболочки вируса с мембранами эндосом, то есть проникновение вируса внутрь клеток [32–34].

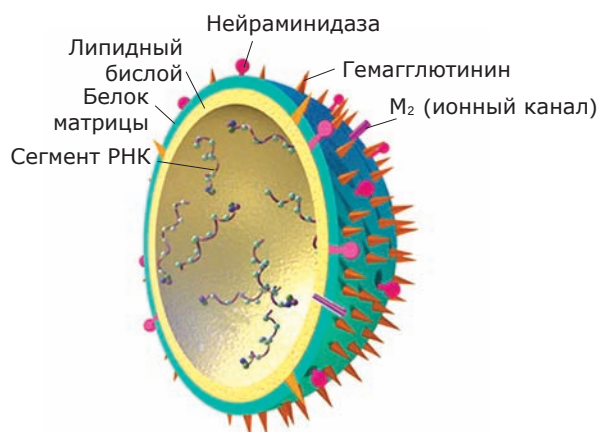


Рис. 4. Строение вируса гриппа

Успех этиотропного лечения зависит от соблюдения обязательных условий: быстрое начало терапии в течение 48 часов с момента появления первых симптомов заболевания, регулярность приема препаратов, соответствие препаратов этиологии заболевания. На сегодняшний день получены убедительные данные об эффективности противовирусных препаратов в отношении различных типов и штаммов вирусов гриппа.

Из-за сложностей проведения дифференциальной диагностики между гриппом и ОРВИ с практической точки зрения важными являются данные ряда исследований, показавшие эффективность умифеновира в отношении респираторных вирусов – вируса гриппа А и В, включая сезонные и высокопатогенные подтипы А/Н1N1 и А/Н5N1, аденовируса, риновируса, вируса парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, коронавируса, включая возбудителя атипичной пневмонии, а также в отношении ротавируса [35–38].

Интерфероны и индукторы интерферонов

Интерфероны и их индукторы – белки, характеризующиеся универсальными в отношении всех типов вирусов противовирусными свойствами, – применяются в качестве заместительной терапии собственного интерферона при иммунной недостаточности различной степени и показывают высокую эффективность в комплексной терапии гриппа и ОРВИ. У ряда пациентов применение интерферонов сопровождается гриппоподобным синдромом, который разрешается после отмены препаратов. Следует внимательно изучать состав препаратов данной группы, происхождение собственно действующего вещества (человеческий или рекомбинантный интерферон) и дополнительные компоненты препаратов, вызывающие индивидуальные или аллергические реакции (например, лидокаин).

Индукторы интерферонов стимулируют синтез эндогенного интерферона и считаются наиболее предпочтительными в лечении и профилактике ОРВИ и гриппа. Были проведены исследования по применению пегилированных форм интерферонов для лечения респираторных вирусных инфекций. Однако они не продемонстрировали преимуществ по сравнению с обычными [39–43].

Иммуноглобулины

Иммуноглобулины представляют собой специфические антитела к вирусам и компонентам вирусов, которые также используются в качестве заместительной терапии. Действие данной группы препаратов основано на усилении иммунного ответа за счет экзогенных компонентов. Их применяют для лечения тяжелых форм заболевания на фоне недостаточности иммунитета в виде коротких курсов в течение первых 3 дней от начала заболевания. Однако специфические антитела могут вызывать широкий спектр аллергических реакций, поэтому не назначаются лицам, имеющим в анамнезе аллергические реакции на препараты крови и куриный белок.

Иммуномодуляторы

Это большая группа лекарственных средств, отличающихся разнородностью химической структуры и по механизму действия. Препараты данной группы в большей степени применяются для профилактики возникновения респираторных вирусных инфекций. Их использование во время лечения влияет на частоту возникновения осложнений, но не на прогноз заболевания в целом [44, 45].

Антибиотики

В комплексном лечении ОРВИ применяются также антибактериальные препараты. Они обладают избирательным действием на возбудителей вторичных бактериальных инфекций, которые присоединяются при отсутствии своевременно начатого лечения или общем тяжелом состоянии больного. Поэтому назначение антибактериальных препаратов показано только в случае тяжелого течения инфекции или присоединения бактериальных осложнений, например пневмонии или бронхита [24].

Патогенетическая терапия

В комплексной терапии могут применяться патогенетические средства, действие которых направлено на устранение симптомов общей интоксикации, восстановление нарушенных функций организма, профилактику осложнений. Специфическая патогенетическая терапия остается нерешенной проблемой, строится на основе микробиологических представлений о механизме развития инфекционного процесса [7].

В лихорадочный период при легкой и среднетяжелой формах заболевания показана дезинтоксикационная терапия, которая может быть и пероральной. Назначается до 1–1,5 л солевых растворов в сутки. С этой целью могут использоваться готовые формы (Регидрон, Гидровит) или приготовленные растворы, содержащие электролиты, глюкозу, витамин С. Противовоспалительные препараты используются исключительно при выраженном фебрилитете (температура тела более 39 °С у взрослых, более 38 °С у детей) либо при выраженной интоксикации, сопровождающейся головными болями.

Вирус гриппа оказывает цитопатическое действие на эндотелий сосудов с развитием геморрагического синдрома. Для профилактики геморрагических осложнений гриппа, при развитии носовых кровотечений показана антигеморрагическая терапия. В лечении применяются высокие дозы аскорбиновой кислоты (до 1000 мг/сут), соли кальция (хлорид, лактат, глюконат), рутин и аскорутин.

При риске возникновения аллергических реакций и снижения явлений отека в дыхательных путях применяются антигистаминные средства. Препараты второго поколения (левоцетиризин, дезлоратадин) по сравнению с препаратами первого поколения обладают слабым противовоспалительным и противоотечным действием.

Санация полости носа может осуществляться с применением деконгестантов, туалет носа – с использованием устройств для промывания. В многочисленных исследованиях различные препараты морских солей хорошо зарекомендовали себя в лечении заболеваний полости носа и верхних дыхательных путей [11, 46].

Для облегчения носового дыхания и профилактики осложнений со стороны лор-органов (синуситов, отитов) в качестве симптоматической терапии показаны сосудосуживающие препараты (ксилометазолин). Они положительно воздействуют на ринорею, но обладают множеством побочных эффектов и противопоказаны для длительного приема. Применение этих препаратов должно ограничиваться 3–5 днями, не более 2–3 раз в день. Более длительное использование связано с развитием резистентности сосудов и синдромом рикошета [47].

При непродуктивном, сухом, болезненном, мучительном кашле назначают противокашлевые препараты (преноксидазин, карбоцистеин, кодеин). Напротив, при влажном кашле для улучшения отхождения и разжижения мокроты назначаются муколитические препараты.

Интересными представляются свойства различных противовирусных препаратов в отношении новых штаммов вируса гриппа. Так, умифеновир и рибавирин в исследованиях показали схожие по эффективности результаты. Это объясняется результатами молекулярного анализа новых штаммов, у которых были обнаружены мутации нуклеотидной последовательности М-белка. Именно поэтому большинство противовирусных препаратов, действующих на это звено, неэффективны в лечении гриппа, вызванного новыми штаммами [17, 48].

Большое значение в предотвращении эпидемий гриппа имеет доступность лекарственных препаратов для населения, поэтому большую роль играют медикаменты отечественного производства, причем как по стоимости, так и по наличию в розничной аптечной сети.

Выводы

С учетом высокой заболеваемости гриппом необходимо активное проведение иммунизации населения к вероятным типам вируса гриппа для снижения заболеваемости в эпидемический период.

В связи с ограниченным внедрением в практическое здравоохранение экспресс-методов диагностики ОРВИ следует проводить сезонную и эпидемическую профилактику с использованием противовирусных препаратов широкого спектра действия.

В лечении гриппа и ОРВИ необходима комплексная многокомпонентная терапия, включающая противовирусное лечение. 

Литература

1. Беляев А.Л., Слепушкин А.Н. Современное состояние проблем гриппа и острых респираторных заболеваний (ОРЗ) // РЭТ-инфо. 2004. № 4. С. 29–33.
2. Fiore A.E., Shay D.K., Broder K. et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009 // MMWR Recomm. Rep. 2009. Vol. 58. RR-8. P. 1–52.
3. Вялов С.С., Кузнецов В.И. Острые респираторные вирусные инфекции: как лечить и предупреждать эффективно? // Поликлиника. 2009. № 5. С. 28–31.
4. Бобров М.В. Клинико-экономическое обоснование этиотропного лечения респираторных вирусных инфекций: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2006. 24 с.
5. Симонайтес С.В. Оптимизация лечебно-диагностических мероприятий в группе часто болеющих острыми респираторными заболеваниями: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2007. 27 с.
6. Лыткина И.Н., Волкова Н.А. Профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения // Лечащий врач. 2006. № 9. С. 83–85.
7. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В., Полонский В.О. Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ? // Consilium medicum. 2003. Т. 5. № 6. С. 56–59.
8. Позднякова М.Г., Шелехова С.Е., Ерофеева М.К. Эпидемиология ОРВИ и возможность профилактики // Русский медицинский журнал. 2001. № 23. С. 21–24.
9. Haaheim E.L., Pattison J., Whitley R. Practical guide to clinical virology. John Wiley and Sons, 2001.
10. Hayden F. WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during Influenza. Annex 5-considerations for the use of antivirals during an Influenza pandemic. Geneva, 2002.
11. Ратникова Л.И., Стенько Е.А. Новый подход в терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа // Поликлиника. 2009. № 2. С. 70–72.
12. Вялов С.С., Вялов И.С., Кузнецов В.И., Чорбинская С.А. Многофакторная профилактика хронических неэпидемических заболеваний и укрепление здоровья лиц молодого возраста // Болезни цивилизации. Материалы третьей международной конференции, 2005.
13. Вялов С.С., Кузнецов В.И., Чорбинская С.А., Вялов И.С. Первичная многофакторная профилактика хронических ассоциированных заболеваний – одно из приоритетных направлений в общей врачебной практике // Болезни цивилизации. Материалы третьей международной конференции, 2005.
14. Кареткина Г.Н. Грипп и ОРВИ: рациональная профилактика и лечение // Поликлиника. 2011. № 4 (1). С. 46–48.
15. Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Consilium medicum. 2005. Т. 7. № 10. С. 831–835.
16. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф. и др. Возможности применения противовирусного препарата Кагоцел для профилактики и лечения гриппа и острых респираторных инфекций у часто болеющих детей младшего возраста // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 1. С. 2–10.
17. Романовская А.А., Дурыманов А.М., Шаршов К.А. и др. Изучение чувствительности вирусов гриппа А (H1N1), вызвавших заболевания

- в апреле – мае 2009 года, к противовирусным препаратам в культуре клеток MDCK // Антибиотики и химиотерапия. 2009. Т. 54. № 5–6. С. 41–47.
18. Лусс Л.В., Костинов М.П. Проблемы терапии и профилактики гриппа: мифы об опасностях поствакцинальных реакций, результаты анализа поствакцинальных осложнений после прививки против гриппа у детей Пермского края // Иммунология. 2009. № 1. С. 13–21.
 19. Малеев В.В., Красникова Т.В., Кондратьева Т.В. Эффективность фармакотерапии гриппа и других ОРВИ в период пандемии гриппа 2009–2010 гг. // Инфекционные болезни. 2010. № 4 (8). С. 62–65.
 20. Лыткина И.Н. Применение индукторов интерферонов в профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций // Лечащий врач. 2009. № 9. С. 88–89.
 21. Малеев В.В., Селькова Е.П., Простяков И.В., Осипова Е.А. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/11 гг. // Инфекционные болезни. 2012. Т. 10. № 3. С. 15–23.
 22. Кузнецов В.И., Васина Т.А., Вялов С.С. Методические рекомендации по диагностике и лечению свиного гриппа. М.: РУДН, 2009. 25 с.
 23. Профилактика и лечение заболеваний гриппом и ОРВИ в 2010–2011 гг. Памятка Минздравсоцразвития России от 08.10.2010.
 24. Вялов С.С. Противомикробная терапия: алгоритмы выбора. Практическое руководство. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 208 с.
 25. Лусс Л.В. Современные принципы диагностики и терапии гриппа // Русский медицинский журнал. 2007. № 5. С. 407–411.
 26. FDA. Antiviral drug advisory committee. Gaithersburg, 2002.
 27. Hay A.J. Amantadine and rimantadine mechanisms // Richman D., Willey J. Antiviral Drug Resistance. 1996.
 28. Monto A.S. Editorial commentary: viral susceptibility and the choice of influenza antivirals // Clin. Infect. Dis. 2008. Vol. 47. № 3. P. 346–348.
 29. Leneva I.A., Russell R.J., Boriskin Y.S., Hay A.J. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol // Antiviral Res. 2009. Vol. 81. № 2. P. 132–140.
 30. Якимов С.С. Стратегия противовирусной терапии при гриппе как лечение и профилактика тяжелых осложнений: обзор результатов клинических исследований препарата Арбидол // Consilium medicum. 2010. № 4. С. 21–24.
 31. Boriskin Y.S., Leneva I.A., Pécheur E.I., Polyak S.J. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion // Curr. Med. Chem. 2008. Vol. 15. № 10. P. 997–1005.
 32. Bauer H., Wigand R. Heterogeneity of adenovirus hemagglutinins // Arch. Virol. 1963. Vol. 12. № 1.
 33. Zhang X.M., Kousoulas K.G., Storz J. The hemagglutinin/esterase gene of human coronavirus strain OC43: phylogenetic relationships to bovine and murine coronaviruses and influenza C virus // Virology. 1992. Vol. 186. № 1. P. 318–323.
 34. Teissier E., Zandomenighi G., Loquet A. et al. Mechanism of inhibition of enveloped virus membrane fusion by the antiviral drug arbidol // PLoS One. 2011. Vol. 6. № 1. e15874.
 35. Brooks M.J., Burtseva E.I., Ellery P.J. et al. Antiviral activity of arbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions // J. Med. Virol. 2012. Vol. 84. № 1. P. 170–181.
 36. Хамитов Р.А., Шустер А.М., Логинова С.Я. и др. Экспериментальные данные по эффективности арбидола в отношении возбудителя атипичной пневмонии (SARS) in vitro и in vivo // Арбидол – новые данные, 2004.
 37. Ленева И.А., Федякина И.Т., Еропкин М.Ю. и др. Изучение противовирусной активности отечественных противогриппозных химиопрепаратов в культуре клеток и на модели животных // Вопросы вирусологии. 2010. Т. 55. № 3. С. 19–27.
 38. Fediakina I.T., Shchelkanov M.Iu., Deriabin P.G. et al. Susceptibility of pandemic influenza virus A 2009 H1N1 and highly pathogenic avian influenza virus A H5N1 to antiinfluenza agents in cell culture // Antibiot. Khimioter. 2011. Vol. 56. № 3–4. P. 3–9.
 39. Абатуров А.Е., Юлиш И.Е. Роль интерферонов в защите респираторного тракта // Здоровье ребенка. 2007. № 5 (8). С. 136–144.
 40. Образцова Е.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. Препараты интерферона и его индукторы при гриппе и ОРВИ у детей // Детские инфекции. 2010. Т. 9. № 1. С. 35–40.
 41. Щеплыгина Л.А., Круглова И.Е. Механизмы иммунной защиты // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17. № 23. С. 1564–1569.
 42. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Механизм действия и клиническое применение иммуномодуляторов // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2003. № 8. С. 43–49.
 43. Веревищikov В.К., Копылов А.Н., Павлова А.Ю. Профилактика и лечение вирусных инфекций у пациентов с отягощенным анамнезом // Поликлиника. 2008. № 6. С. 81–83.
 44. Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В. Современные иммуномодуляторы для клинического применения. Руководство для врачей. СПб.: Политехника, 2001. 251 с.
 45. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Левко А.А. К вопросу о роли индивидуального подбора иммунокорректоров // Фарматека. 2004. № 12 (89). С. 118–122.
 46. Вялов С.С. Эффективность лечения ОРВИ с применением устройства для промывания носа // Поликлиника. 2012. № 4 (1). С. 85–83.
 47. Тарасова Г.Д., Бурмистрова Т.В., Зайцева О.В. и др. Варианты топического лечения больных с хроническим ринитом // Российская оториноларингология. 2008. № 3. С. 10–12.
 48. Beigel J.H., Farrar J., Han A.M. et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 13. P. 1374–1385.

**Календарный план мероприятий непрерывного повышения
квалификации медицинских работников на первое полугодие 2014 года**
Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

5 февраля	«Генитальные инфекции и патология шейки матки: клиника, диагностика, лечение» Председатель и научный руководитель: профессор В.Н. Прилепская, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)
14 февраля	Первая Российская научно-практическая конференция «Клиническая сомнология» Организаторы: Межрегиональная общественная организация «Ассоциация сомнологов», ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ Президент конференции: профессор Р.В. Бузунов, президент Межрегиональной общественной организации «Ассоциация сомнологов», заведующий отделением медицины сна ФГБУ «Клинический санаторий “Барвиха”» УД Президента РФ, кафедра медицинской реабилитации, лечебной физкультуры, физиотерапии и курортологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ Научно-консультативный совет: В.Н. Абросимов, В.Ф. Казаков, С.В. Клеменков, А.Н. Куликов, А.Ю. Литвин, О.В. Лышова, А.М. Найдич, В.Э. Олейников, И.Е. Чазова Место проведения: Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)
25 февраля	III Научно-практическая конференция по иммунологии «Аутоиммунные и инфекционные заболевания» Председатель и научный руководитель: профессор Ю.П. Резников, главный внештатный специалист по клинической иммунологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, научный руководитель по иммунологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)
12 марта	XVII Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии в современном мире» Председатель и научный руководитель: профессор В.И. Шмырев, главный невролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ Место проведения: Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)
21 марта	XIX Научно-практическая конференция «Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины» Председатели и научные руководители: профессор А.С. Лопатин, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, президент Российского общества ринологов; профессор В.С. Козлов, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ; чл.-корр. РАМН Г.З. Пискунов, главный специалист по оториноларингологии ГМУ УД Президента РФ Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)
2–5 апреля	III Российский мастер-класс с международным участием «Современная функциональная ринохирургия» Председатель и научный руководитель: профессор А.С. Лопатин, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, президент Российского общества ринологов Место проведения: ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента РФ (Волынская)
24 апреля	XV Юбилейная научно-практическая конференция «Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины» Председатель и научный руководитель: профессор Л.А. Горячкина, главный аллерголог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России Место проведения: Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)
20 мая	VI научно-практическая конференция по офтальмологии Председатели и научные руководители: академик РАМН С.Э. Аветисов, главный офтальмолог Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН; профессор В.П. Еричев, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН; профессор И.Э. Иошин, заведующий отделением офтальмологии ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)

Адреса проведения мероприятий
уточнять на сайте или по указанным телефонам

Организационная поддержка:
Информационно-выставочная компания **ООО «МедЗнания»**
Тел.: +7(495) **614-40-61, 614-43-63**, e-mail: **medicinet@mail.ru**
Подробная информация о конференции на **www.medq.ru**

Аллергия к насекомым: симптомы разные, терапевтический подход единый

Т.Г. Федоскова, д.м.н., проф.; Л.В. Лусс, д.м.н., проф.
ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии»» ФМБА России, Москва

Согласно современной классификации класс Насекомые относится к типу Членистоногие (*Arthropoda*) и является наиболее многочисленным и разнообразным по видовому составу. В настоящее время насчитывают свыше 1,5 млн видов насекомых. Они встречаются практически повсеместно, в том числе в жилище человека, распространяются на значительные расстояния не только путем активного перелета, но и при пассивном переносе ветром, а также животными и человеком. Последний способ распространения характерен для плохо летающих и нелетающих видов насекомых.

Скопление насекомых зависит от факторов окружающей среды, таких как температура, влажность, атмосферное давление, сила ветра. Массовые вспышки размножения насекомых, служащих источниками аллергенов, формирующих у человека состояние инсектной (*insect* – насекомое) аллергии (ИА), являются предметом особой озабоченности не только энтомологов, но и аллергологов.

В зонах массового скопления насекомых вероятность укусов и контактов с насекомыми и продуктами их жизнедеятельности весьма высока, что обуславливает повышенный риск сенсибилизации к аллергенам насекомых и формирование ИА. Вспышка аллергических заболеваний отмечается в период активного размножения насекомых. Представители не менее 13 отрядов являются источниками аллергенов, формирующих ИА [1, 2]. Аллергические реакции могут развиваться при ужалениях и укусах насекомых, соприкосновении с ними, вдыхании частиц тел насекомых или продуктов их жизнедеятельности. ИА формируется чаще у лиц, страдающих аллергическими заболеваниями с сенсибилизацией к бытовым и эпидермальным аллергенам [2, 3].

При ужалениях или укусах нередко возникают гиперемия и незначительный отек. Это нормальная воспалительная реакция на попадание в организм чужеродного белка (яд, слюна). Симптомы аллергической, иммуноопосредованной реакции характеризуются значительной выраженностью и тяжестью. Аллергические реакции при ИА чаще обусловлены IgE-зависимой реакцией, что подтверждается немедленным развитием клинических проявлений, наличием в сыворотке крови больных специфических IgE к яду или слюне насекомого, специфической реакцией высвобождения гистамина из базофилов больных [4].

В результате контактов с насекомыми и их метаболитами возникают реакции разного типа:

- аллергические реакции гиперчувствительности немедленного (IgE-обусловленного) типа, иммунокомплексного и замедленного типа;
- ложноаллергические (псевдоаллергические);
- токсические.

При истинной аллергической реакции в воспалительный процесс вовлекаются все органы и системы организма человека [5].

Аллергия к жалящим насекомым

Наиболее тяжелые реакции развиваются при ужалениях насекомых, относящихся к отряду перепончатокрылых (*Hymenoptera*). Аллергия к жалящим насекомым (ЖН) отмечается у 0,1–0,4% населения России. В отдельных регионах этот показатель достигает 4–8%. Наибольшее число больных – лица молодого возраста (до 20 лет) [6, 7]. Сенсибилизация организма происходит парентеральным (при ужалениях), аэрогенным (при вдыхании частиц хитинового покрова ЖН) и алиментарным (при употреблении пищевых ингредиентов и лекарственных

средств, являющихся продуктом жизнедеятельности ЖН) путем. Парентеральное поступление яда в организм особенно опасно, поскольку сопровождается стремительным развитием аллергической реакции, отличающейся тяжестью проявлений и способностью приводить к летальному исходу.

Наиболее аллергоопасными ЖН считаются представители семейств *Apidae* (медоносная пчела, шмель и др.), *Vespidae* (настоящие осы, длинные осы и др.), *Bombidae* (шершни и др.), а также *Formicidae* (муравьи). Представители первых трех семейств для введения яда используют жало (модифицированный яйцеклад). Муравьи челюстями повреждают кожу, а яд впрыскивают из желез на конце тела. Пчелы и шмели жалят только при защите. Из всех перепончатокрылых только пчелы имеют зазубренное жало, которое после ужаления остается в теле жертвы, что приводит к гибели насекомого. У остальных представителей ЖН жало гладкое, и ужаления одной особью могут повторяться.

Яд перепончатокрылых содержит большое количество биологически активных веществ с выраженным действием. Это низкомолекулярные соединения (биогеенные амины, аминокислоты, фосфолипиды), основные пептиды (мелитин, апамин) и высокомолекулярные белки-ферменты (гиалуронидаза). Биогеенные амины вызывают расширение и повышение проницаемости сосудов, боль; пептиды и фосфолипиды – токсические эффекты; ферменты и высокомолекулярные пептиды – развитие аллергических реакций [8]. К основным аллергенам яда пчелы относят мелитин, фосфолипазу A2, гиалуронидазу, кислую фосфатазу и аллерген C [1, 7].

При развитии местной аллергической реакции отек дермы и гиперемия в месте ужаления имеют диаметр до 10 см и более, сохраняются не менее суток и сопровождаются сильным зудом. Отек в полости рта и горла способен вызвать удушье, поэтому является опасным прогностическим признаком.

Распространенность системных реакций составляет от 0,8 до 5% в общей популяции, а также 15–43% в группе высокого риска – пчеловодов и лиц, проживающих вблизи пасек. Различают слабую, выраженную и тяжелую степень системных поражений, а также анафилактический шок [9, 10].

При слабой степени выраженности наблюдаются сыпь, зуд, недомогание, беспокойство. В случае присоединения к этим симптомам ангионевротического отека, головокружения или боли в области сердца, живота, диспепсии реакция расценивается как выраженная. Тяжелая генерализованная реакция может проявляться в виде нарушения дыхания, глотания, охриплости голоса, отека гортани, бронхоспазма, чувства беспокойства. Скорость появления и нарастания симптомов служит относительным индикатором тяжести состояния: реакции, развивающиеся спустя 1–2 минуты после ужаления, обычно оцениваются как тяжелые, отсроченные – как более легкие [8, 11, 12].

Анафилактический шок может развиваться в течение нескольких секунд или минут после ужаления. Клинически он проявляется удушьем, тошнотой, рвотой, снижением артериального давления, непроизвольным недержанием мочи и кала, цианозом, коллапсом, потерей сознания. Смерть может быть

вызвана коллапсом или обструкцией дыхательных путей.

К редким реакциям на ужаления перепончатокрылых относятся изменения со стороны сердечно-сосудистой, мочевыделительной и нервной систем: васкулиты, нефропатии, энцефалиты, невротические расстройства [7, 13].

Аллергия к нежалящим насекомым

Контакты с насекомыми, не имеющими жалящего аппарата (нежалящие насекомые – НН), также отличаются высокой частотой и непредсказуемостью. Аллергия к НН преимущественно выявляется у лиц, которые работают на открытых территориях (лесничество, егеря, работники рыбноводческих хозяйств) или профессиональная деятельность которых подразумевает контакт с насекомыми (работники инсектариев, складов и зернохранилищ, сантехники, докеры), а также у тех, кто проживает вблизи водоемов и лесных массивов [3, 14, 15]. Сенсибилизация осуществляется парентеральным путем (при укусах), аэрогенным (при вдыхании частиц тел и продуктов жизнедеятельности НН, чаще в составе домашней пыли), контактным (при контакте кожи и слизистых оболочек с продуктами жизнедеятельности насекомых, при использовании косметических средств на основе хитина) и алиментарным (при приеме пищи, зараженной экскрементами НН, употреблении в пищу блюд из НН, применении лекарственных средств на основе хитина) [16–18].

Аллергические реакции, вызванные НН, пока недостаточно изучены. Однако известно, что способностью вызывать ИА обладают представители 12 отрядов, а распространенность аллергии к НН отмечается у 1,7–17,5% населения России [2]. Развитие симптомов ИА к НН наблюдается преимущественно в весенне-летний период, однако развитие реакций возможно в любое время года.

В современной номенклатуре аллергенов Международного союза иммунологических обществ (IUIS, International Union of Immunological Societies) 1999–2008 гг. видовое соотношение нежалящих насекомых к жалящим составляет приблизительно 1:3. Наиболее изученными и охарактеризованными по аллергенному составу считаются жалящие виды. Однако в номенклатуре IUIS поименованы аллергены НН, наиболее изученных и охарактеризованных по аллергенному составу, – комаров (*Aedes aegypti*), тараканов (*Blattella germanica* и *Periplaneta americana*), хирономид, клопов, щетинохвосток [19].

НН можно условно разделить на три группы: некусающие, кусающие, кровососущие [2, 20, 21].

Видовой состав зависит от конкретной экологической ниши. В частности, к внутрижилищным насекомым относят мотыля, мух, тараканов, клопов, вшей, моль, жуков.

Распространенность аллергии к мотылю (*Chironomidae*) составляет 2,3–7,9% [2, 22]. В номенклатуре IUIS включено 16 аллергенов этого насекомого. Хирономиды наиболее распространены в местах, где имеются открытые водоемы [3, 17, 23]. Личинки хирономид используют в качестве корма для аквариумных рыб. В природе этими насекомыми питаются речные и озерные рыбы. С данным аллергеном человек контактирует в трех случаях:

- при разделке свежей рыбы (частишки насекомых, переносимые по воздуху, попадают на слизистую оболочку дыхательного тракта);
- кормлении аквариумных рыб (возникают респираторные проявления аллергии – приступы затрудненного дыхания, ринит и др.);
- купании в реках и озерах.

Купанием в открытых водоемах, особенно со стоячей водой, содержащей личинки не только хирономид, но и других видов комаров, объясняется возникновение у некоторых лиц респираторных (заложенность носа, ринорея и др.) и кожных (сыпь, зуд и др.) проявлений аллергии [15, 24].

Отдельную группу насекомых, относящихся к отряду *Orthoptera*, представляют сверчки, кузнечики, саранча. На аллергены сверчков и саранчи отмечаются реакции немедленного типа в виде бронхоспазма, риноконъюнктивального синдрома [23, 25, 26].

Известно более 3500 видов тараканов, однако аллергенной активностью обладают только 435 [19]. Аллергены экскрементов тараканов отличаются наибольшей аллергенностью и термостабильностью (не подвергаются разрушению при температуре 100 °C) [4]. На территории России преобладают *B. germanica*, *P. americana* и *Blatta orientalis*. Распространенность аллергии к тараканам составляет 5–15,7%. Основными аллергенами считаются Bla g6 (тропоин C) с молекулярной массой 90 kD, обладающий перекрестной реактивностью с аллергенами клеща домашней пыли и панцирных (креветки, лобстеры, омары и др.), а также Bla g2 (калий) с молекулярной массой 36 kD, обладающий перекрестной реактивностью с аллергенами комаров [18]. Тараканы помимо цистеиновых и сериновых протеаз, являющихся высокоактивными аллергенами, продуцируют протеазы, взаимодействующие с протеазо-активируемыми рецепторами эозинофилов человека, что приводит к образованию различных провоспалительных медиаторов и, как следствие, к неспецифической активации и дегрануляции эозинофилов [14, 16, 18, 25].

Группа кровососущих насекомых включает представителей разных видов: комары (*Culicidae*), вши (*Liposcelidae*), блохи (*Pulicidae*) и др. [15, 20].

В таежных, степных и центральных регионах России наиболее распространены такие виды комаров, как *Aedes aegypti* и *Culex pipiens*. Распространенность аллергии к комарам составляет 5,9–14,3% [2]. Слюна комаров содержит не менее 12 полипептидов, обладающих аллергенными свойствами [27]. Аллерген с молекулярной массой 37 kD является главным аллергеном, способным обеспечивать специфическое IgE-связывание более чем в 60% образцов сыровороток больных с гиперчувствительностью к укусам комаров [15, 19].

Клинические проявления ИА к кровососущим и кусающим насекомым характеризуются остротой, тяжестью и внезапностью развития. Аллергическая реакция отмечается как у взрослых (чаще в возрасте от 16 до 35 лет), так и у детей. У больных выявляется развернутая аллергическая местная реакция в виде отека, резкого покраснения, образования элементов папулезной или волдырной сыпи на коже в месте укусов [1, 15]. Встречаются неадекватные

реакции на укус одного насекомого: от гигантской инфильтрации на месте укуса, сохраняющейся в течение 3–4 недель (до 2 месяцев), до системных проявлений в виде генерализованной сыпи, приступов удушья. Нередко расчесы в местах укусов инфицируются бактериальной флорой. Анафилактический шок редко возникает при укусах кровососущих насекомых (клопов, блох, комаров). Между тем подобные случаи имели место в практике [1, 2, 27]. При множественных укусах могут отмечаться признаки интоксикации: подъем температуры тела, лихорадка, головная боль.

Аллергические реакции на укусы кровососущих насекомых – представителей отряда клопов (*Hemiptera*), обитающих в жилище человека, являются серьезной проблемой, особенно в южных регионах. Например, укус целующего клопа (*Triatoma protracta*) способен спровоцировать развитие не только местной аллергической, но и тяжелой системной анафилактической реакции. Местные клинические проявления аллергии на укусы кровососущих насекомых характеризуются образованием в месте поражения кожи сначала папулы с темной точкой в центре, затем везикулы размером 2–3 см [2, 21]. Постельные клопы также вызывают аллергические реакции. Чувствительность больных к укусам клопов зависит от количества укусов и вида насекомого (сенсibilизация к укусам постельных клопов развивается медленно). Клиническая картина аллергической реакции развивается стремительно после укуса одной особью. Интервал между укусом и развитием симптомов обычно составляет от 10 до 40 минут. Через несколько часов возможно усиление выраженности местных симптомов – плотного обширного отека, зуда, гиперемии. Не исключено и возникновение местных проявлений поздней фазы аллергической реакции немедленного типа – спустя 4–6 часов после укуса. Нередко динамика проявления аллергической реакции на укус иная: через 6–12 часов, нарастание в течение 48 часов, характер течения рецидивирующий, иногда до 2 месяцев, возможны проявления папулезной, иногда везикулярной или буллезной сыпи. Отмечаются и системные реакции в виде возникновения генерализованной уртикарной сыпи (иногда сливного характера), ангиотека, бронхоспазма. В отдельных случаях наблюдаются потеря сознания, отек век, языка, гортани, развитие анафилактического шока [2, 21]. Аналогичные кожные проявления можно наблюдать после укусов комаров и мошки. Эти реакции представлены тремя видами кожной сыпи:

- острая эритематозная реакция, напоминающая рожистое воспаление, но без повышения температуры и воспалительной реакции со стороны периферических лимфатических узлов;
- везикуло-буллезная сыпь;
- некротическая сыпь с исходом в рубцевание.

При сильно выраженных местных реакциях могут отмечаться и явления общей интоксикации в виде головной боли, тошноты, озноба, потливости, сухости во рту, бессонницы [1, 2, 19].

Представители отряда бабочек могут вызывать проявления дерматита по типу крапивницы. Реакция обычно протекает по замедленному типу – симптомы развиваются спустя 24–48 часов [26].

Жуки (*Coleoptera*) – сельскохозяйственные вредители индуцируют аллергические реакции у докеров, разгружающих суда с зараженными продуктами, работников складов и зернохранилищ. Гиперчувствительность к аллергенам жуков клинически может выражаться в виде симптомов аллергического ринита, конъюнктивита, приступов удушья [15].

Диагностика

Диагностика местных аллергических реакций обычно затруднена из-за проявлений реакции токсического типа, особенно у лиц с аутоиммунными, онкологическими заболеваниями [2, 15]. Не исключена возможность возникновения местной реакции как проявления инфекционного процесса (возбудитель переносится со слюной насекомого). Иногда элементы сыпи при местных проявлениях данного вида аллергии подобны таковым при чесотке (пруриго). Решающими диагностическими факторами являются клиническая картина заболевания и результаты специфических методов обследования. О наличии аллергии к насекомым свидетельствуют:

- ✓ связь клинических проявлений аллергии с укусом насекомого;
- ✓ позитивные кожные тесты с экстрактами из тел насекомых и продуктов их жизнедеятельности;
- ✓ наличие в сыворотке крови больных специфических IgE к определенным инсектным аллергенам.

Аллерголог проводит специфическую аллергодиагностику при наличии:

- ✓ анамнестических сведений о нежелательных реакциях при контакте с насекомыми;
- ✓ атопического заболевания у пациента, чья профессиональная деятельность предполагает частые контакты с насекомыми (работники инсектариев, пасек и др.);
- ✓ круглогодичных форм респираторных аллергических заболеваний у больного, проживающего и работающего в регионах повышенного риска контакта с насекомыми или в помещениях, зараженных насекомыми.

При сборе аллергологического анамнеза необходимо выяснить, подвергался ли больной ранее ужалениям/укусам насекомых, отметить степень выраженности аллергических реакций, длительность клинических проявлений, по возможности определить вид насекомого, оценить эффективность применения противоаллергических медикаментозных средств [2, 3].

Исходя из анамнеза выбирают стратегию проведения последующей диагностики. В настоящее время в России при проведении аллергической диагностики методом постановки кожных прик-тестов (от англ. *prick* – укол) используют всего один аллерген НН, разрешенный к клиническому применению, – диагностический аллерген комаров вида *A. aegypti*. Кожные тесты рекомендуется проводить с осторожностью, не менее чем через 2–3 недели после развития системной реакции. Оценивать кожную реакцию следует через 20 минут, 6, 24 и 48 часов [15].

При наличии выраженных клинических проявлений (реакций анафилактического типа) на ужаление/укус насекомого необходимо использовать методы

лабораторной диагностики для выявления специфических IgE в сыворотке крови больного. Для проведения диагностики *in vitro* в России используются аллергены комаров, тараканов, мошки, шершня, телос и пчел. Специфические IgE и IgG можно выявить с помощью лабораторных методов (иммуноферментный анализ, тест-системы ImmunoCAP и др.) только по окончании периода анергии (2–3 дня после ужаления). Специфические IgG обнаруживают у больных с аллергией к яду перепончатокрылых (чаще у пчеловодов), однако они не защищают от развития аллергической реакции при последующих ужалениях [7, 28].

Лечение

Общие принципы лечения ИА сводятся к следующему:

- элиминационные мероприятия (по возможности исключить контакт с насекомыми, не употреблять продукты и не использовать косметические или лечебные средства, в состав которых входят продукты жизнедеятельности насекомых);
- фармакотерапия (симптоматическая, базисная, профилактическая терапия, лечение сопутствующих заболеваний);
- аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ);
- обучение пациентов и их родственников правилам оказания первой помощи при ИА;
- профилактические мероприятия.

Медикаментозное лечение складывается из симптоматической терапии острой реакции и профилактической предсезонной специфической аллерговакцинации лечебными формами инсектных аллергенов. Как правило, симптоматическую терапию проводят врачи скорой помощи и больниц общего профиля. АСИТ проводит только специалист-аллерголог.

Цели лечения:

- купировать симптомы ИА;
- восстановить функции органов и систем, нарушенные вследствие системной аллергической реакции при ужалении/укусе;
- нормализовать общее состояние больного.

Показания для госпитализации при ужалениях/укусах насекомых:

- системные реакции любой степени тяжести;
- приступ удушья;
- ангиоотек гортани;
- наличие мастоцитоза, тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой, респираторной и мочевыделительной систем;
- угроза развития токсической реакции при множественных ужалениях/укусах;
- невозможность оказания адекватной медицинской помощи в амбулаторных условиях при реакциях любой степени тяжести.

Лечение острых аллергических реакций

При ужалении пчелой в область конечности следует наложить жгут выше места ужаления, холод на место ужаления, удалить жало, обеспечить возвышенное положение пораженной конечности.

Жало нельзя удалять пальцами, поскольку при этом сдавливается мешочек с ядом и оставшийся яд впрыскивается в рану. Жало удаляется скользящим движением ножа, пилки для ногтей или ногтя по по-

верхности кожи, что позволяет передавать канал в центре жала и предупредить дальнейшее поступление яда в рану [20].

Лечение при выраженных местных аллергических реакциях проводят в амбулаторных условиях с использованием системных антигистаминных препаратов (АГП), а также мазей, содержащих глюкокортикостероиды (ГКС).

Системные реакции требуют неотложной терапии. Больной ИА всегда должен иметь при себе индивидуальную аптечку с противошоковым набором лекарственных средств, одноразовыми шприцами для подкожного и внутримышечного введения, жгутом, а также паспорт больного аллергическим заболеванием с указанием диагноза, причинно-значимых аллергенов, перечня необходимых медикаментов для оказания неотложной помощи при развитии аллергической реакции, адреса и телефона медицинского учреждения, где пациент наблюдается. Больного и его родственников следует заранее обучить правилам применения средств неотложной помощи и технике инъекций.

Неотложная помощь больным ИА

Для купирования острых симптомов ИА (немедленного типа) рекомендовано парентеральное введение 0,1%-ного эпинефрина гидрохлорида (взрослые – 0,3–0,5 мл в/м, дети – 0,25–0,5 мг), преднизолона 25 мг – 1 мл (преднизолона ацетат 30–60 мг) или суспензии гидрокортизона ацетата 25 мг – 1 мл, 2%-ного хлоропирамина (взрослые – 25 мг (до 150 мг/сут), дети – от 6,25 до 12,5 мг/сут).

Одной из основных групп медикаментов, воздействующих на симптомы аллергии и контролирующих течение аллергических заболеваний, являются средства, воздействующие на секрецию и высвобождение медиаторов аллергии, – антимедиаторные, прежде всего антигистаминные, препараты. В современной клинической практике широко используют АГП – блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов. Выбор АГП, способ введения и дозы зависят от возраста, степени тяжести и стадии развития заболевания, наличия сопутствующих заболеваний, индивидуальной переносимости препаратов и др. АГП I поколения (АГП-I) имеют инъекционные формы, что позволяет использовать их в острых и неотложных ситуациях, возникающих при ИА. Преимуществами АГП-I являются также длительный опыт их применения (в течение 70 лет), хорошая изученность, возможность дозированного использования у грудных детей (с 1 месяца жизни). К АГП-I относится препарат Супрастин (хлоропирамин), обладающий высокой тропностью к H_1 -рецепторам и периферической холиноблокирующей активностью. Супрастин предупреждает и устраняет развитие аллергических реакций при укусах насекомых, контакте с продуктами их жизнедеятельности, оказывает выраженное противозудное действие, уменьшает риск присоединения бактериальной инфекции в месте повреждения структуры кожных покровов [29, 30]. В отличие от иных АГП-I (прометазина, дифенилгидрамина) Супрастин не обладает альфа-адреноблокирующей активностью. Следовательно, его применение не сопровождается развитием гипотонии при ана-

филактических реакциях, что обуславливает широкое применение препарата для купирования симптомов ИА на ранних стадиях (в течение первых двух недель) воспалительного процесса. В дальнейшем антигистаминная терапия предполагает применение АГП II поколения, например левоцетиризина гидрохлорида.

Из левоцетиризинов можно отметить препарат Супрастинекс. Его выгодно отличает избирательная, стойкая и длительная связь с H_1 -рецепторами. Препарат характеризуется выраженной антигистаминной и противовоспалительной активностью, купирует проявления ранней (зуд, гиперемия, отек) и поздней (воспалительная инфильтрация, эритема) стадии аллергического ответа на яд или слюну насекомого. Эффект наступает через 12 минут после приема однократной дозы. Препарат обладает высокой биодоступностью, не подвергается активному метаболизму в печени, быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, причем прием пищи не влияет на степень всасывания. Полностью выводится из организма в течение 96 часов. Супрастинекс удобен в применении (1 раз в сутки), имеет несколько форм выпуска (таблетки 5 мг и раствор без красителей, ароматизаторов, сахара и спирта для приема внутрь – в 1 мл раствора содержится 5 мг левоцетиризина) [29, 30].

Для уменьшения всасывания яда место ужаления ЖН обкалывают разведенным в 10 раз (0,01%) раствором эпинефрина – 0,3–0,5 мл. При нарастании тяжести проявлений следует повторно ввести эпинефрин и ГКС, а больного немедленно направить в ближайшее медицинское учреждение. В случае присоединения регионарного лимфаденита, а также при ужалении в область головы и шеи и угрозе асфиксии из-за выраженного местного отека применяют системные ГКС коротким курсом. Например, преднизолон по 15 мг в сутки в течение 1–2 дней, затем по 10 мг в сутки в течение 2 дней, далее по 5 мг в сутки в течение 2 дней. Начальную дозу и длительность курса лечения определяют в соответствии с тяжестью местной реакции. При появлении буллезных высыпаний в месте ужаления рекомендованы асептическое вскрытие пузырей и обработка ран асептическим раствором.

Лечение системных аллергических реакций

Лечение проводят в палате или отделении интенсивной терапии. Применяют парентеральное введение эпинефрина, плазмозамещающих жидкостей, ГКС. Для купирования приступа удушья используют ингаляции бета-2-агонистов, при недостаточном эффекте добавляют эуфиллин в/в (2,4% – 10 мл на физрастворе), при тяжелом приступе удушья – ГКС в/в (преднизолон, Дексазон). При рефрактерной гипотензии или бронхоспазме применяют глюкагон в дозе 0,1 мг/кг в/в болюсно. При отсутствии эффекта от внутривенного введения эпинефрина применяют допамин или Норадrenalин Агетан. При тяжелой обструкции дыхательных путей проводят интубацию, или трахеотомию, или крикотиомию с последующим переводом больного на искусственную вентиляцию легких. При тотальном бронхоспазме через трахеостому эндотрахеально инс-

тиллируют 0,01%-ный раствор эпинефрина и ГКС. При отеке легких в/в вводят строфантин 0,05% – 0,5 мл и Эуфиллин 2,4% – 10 мл на физрастворе. Больной при этом должен находиться в полусидячем положении [2, 7, 30].

Профилактика возникновения аллергических реакций при ужалениях

Необходимо соблюдать меры предосторожности:

- ✓ избегать пасек и других мест скопления насекомых (рынки, замусоренные дворы);
- ✓ не ходить босиком по траве;
- ✓ в доме устанавливать противомоскитные сетки;
- ✓ не готовить и не принимать пищу на улице;
- ✓ не пользоваться в период массового лёта перепончатокрылых косметикой с цветочным ароматом;
- ✓ не носить одежду ярких и светлых тонов;
- ✓ при работе в саду или огороде использовать одежду с длинными рукавами из плотной ткани, обувь на плотной подошве, головной убор;
- ✓ не жестиковать, отгоняя ос или пчел, поскольку это побуждает насекомых к нападению;
- ✓ не уничтожать пчел и ос вблизи их гнезда, так как распространяющийся при этом запах может побудить рой к вылету.

Профилактика возникновения аллергических реакций при укусах

Очень важно придерживаться следующих правил:

- ✓ использовать химические средства защиты от насекомых (репелленты), фумигаторы;
- ✓ носить одежду, максимально закрывающую тело;
- ✓ в жилище устанавливать противомоскитные сетки;
- ✓ избегать пребывания вблизи водоемов, болот, а также в лесу и поле в период активного лёта насекомых;
- ✓ не купаться в водоемах со стоячей водой;
- ✓ проводить обработку береговой зоны водоемов (в том числе на садовых участках) с целью уничтожения личинок комаров;
- ✓ выводить блох у домашних животных;
- ✓ соблюдать гигиену тела и жилища (борьба с вшами, блохами, клопами, тараканами), при необходимости проводить дезинсекцию жилища.

Профилактика возникновения аллергических реакций на ингаляционные и контактные аллергены насекомых

Во избежание возникновения аллергических реакций необходимо:

- ✓ соблюдать гигиену жилища;
- ✓ использовать средства для борьбы с тараканами, муравьями, молью и другими насекомыми, обитающими в жилом помещении;
- ✓ не использовать мотыля, личинок жуков, мух, гусениц и других насекомых в качестве корма для рыб, птиц и рептилий, по возможности отказаться от содержания в жилом помещении домашних животных;
- ✓ соблюдать условия хранения товаров и продуктов на складах и в зернохранилищах, проводить дезинсекцию;

- ✓ использовать индивидуальные средства защиты (респираторы, перчатки);
- ✓ промывать кожу и слизистые оболочки, менять одежду после работы (речь идет о сотрудниках лабораторий, работающих с различными видами насекомых, работников зернохранилищ, рабочих, занимающихся раскладкой и упаковкой личинок хрущака для кормления рыб, птиц, рептилий и др.);
- ✓ использовать эффективные фильтры для очистки воздуха в рабочих и жилых помещениях.

Аллергенспецифическая иммунотерапия

АСИТ является методом выбора для лечения ИА. Такую терапию проводит врач-аллерголог в специализированном аллергологическом стационаре при наличии отделения интенсивной терапии, поскольку существует угроза системных и анафилактических реакций на введение инсектных аллергенов. АСИТ – метод патогенетической терапии, позволяющий снизить повышенную чувствительность организма к аллергенам насекомых. АСИТ проводится в осенне-зимний период (в отсутствие периода активного лёта насекомых).

Абсолютное показание к проведению иммунотерапии – наличие в анамнезе тяжелых системных реакций (в том числе анафилактического шока), сопровождающихся респираторными и сердечно-сосудистыми симптомами и подтвержденных положительными диагностическими тестами (кожные тесты и наличие специфических IgE в сыворотке крови). Местная аллергическая реакция, а также васкулит, лихорадка, нефрит, тромбоцитопения не являются показаниями к проведению АСИТ.

АСИТ проводится только тем пациентам, у которых системная реакция неоднократно повторяется и имеется высокий риск повторных ужалений/укусов. Беременность не рассматривается как противопоказание к продолжению АСИТ, если такая иммунотерапия хорошо переносится. Однако беременность является противопоказанием к началу АСИТ. В раннем детском возрасте тяжелые аллергические реакции на ужаления/укусы крайне редки, а смертельные почти неизвестны [7]. Только в случаях высокой вероятности повторных ужалений с тяжелыми последствиями АСИТ может быть проведена у пациентов, не достигших 5-летнего возраста. Такую терапию проводит высококвалифицированный детский аллерголог в условиях специализированного стационара.

Таким образом, симптомы ИА разные, но подход к лечению единый. Надо помнить, что контакт с насекомыми непредсказуем, а распространенность ИА высока и аллергены насекомых являются важным этиологическим фактором развития аллергических заболеваний. Клинические проявления ИА характеризуются тяжестью и выраженностью (вплоть до развития анафилактического шока с летальным исходом). При ИА в воспалительный процесс вовлекаются все органы и системы организма больного. Следовательно, подход к лечению должен быть поэтапным, комплексным, с учетом патогенеза заболевания. При выраженных гиперергических (аллергических) реакциях на ужаления и укусы насекомых у больных с сенсибилизацией к бытовым и эпидер-

мальным аллергенам, с гиперергическими реакциями на пищевые продукты на основе метаболитов насекомых и морепродукты необходима консультация аллерголога. Он проведет специфическое аллергологическое обследование и подберет адекватную терапию. 

Литература

1. Желтикова Т.М., Антропова А.Б., Петрова-Никитина А.Д. и др. Экология жилых помещений и аллергия // *Аллергология*. 2004. № 3. С. 37–39.
2. Федоскова Т.Г., Лусс Л.В. Аллергия к нежалящим насекомым. Этиология, клиника, диагностика, лечение // *Доктор.ру*. 2009. № 2. С. 39–56.
3. Губернский Ю.Д., Иванов В.Д., Высоцкая О.В. и др. Гигиенические аспекты сенсибилизации человека при воздействии биологических факторов жилой среды // *Гигиена и санитария*. 2005. № 5. С. 13–15.
4. Charpin D., Vervloet D., Haddi E. et al. Prevalence of allergy to Hymenoptera stings // *Allergy Proc.* 1990. Vol. 11. № 1. P. 29–32.
5. Symanski W., Hanczaruk M., Rogalewska A., Michalska J. The Cast-ELISA test in monitoring specific immunotherapy and in differentiation between allergic and pseudoallergic reactions to Hymenoptera venoms // *Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 5. № 4. P. 209–212.
6. Говорушко С.М. Аллергия к жалящим насекомым: глобальная ситуация // *Российский аллергологический журнал*. 2013. № 1. С. 25–32.
7. Alendouro P., Tavares M., Aguilar A. Cockroach (*Blattella germanica*) sensitivity in atopic children // *Allergy Clin. Immunol.* 1994. Vol. 18. № 3. Abstr. 1705.
8. Siriwasatien P., Tangthongchaiwiriya K., Kraivichian K. et al. Decrease of mosquito salivary gland proteins after a blood meal: an implication for pathogenesis of mosquito bite allergy // *J. Med. Assoc. Thai.* 2005. Vol. 88. Suppl. 4. P. S255–259.
9. Татаурщикова Н.С. Современные аспекты применения антигистаминных препаратов // *Детская и подростковая реабилитация*. 2011. № 2. С. 66–71.
10. Eriksson N.E., Ryden B., Jonsson P. Hypersensitivity to larvae of chironomids (non-biting midges). Cross-sensitization with crustaceans // *Allergy*. 1989. Vol. 44. № 5. P. 305–313.
11. Golden D.B., Meyers D.A., Kagey-Sobotka A. et al. Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982. Vol. 69. № 6. P. 489–93.
12. Liebers V., Hoernstein M., Baur X. Humoral immune response to the insect allergen Chi t I in aquarists and fish-food factory workers // *Allergy*. 1993. Vol. 48. № 4. P. 236–239.
13. Brown E. Insects and Allergy // *J. Progress in allergy*. 1984. № 2. P. 235–246.
14. Желтикова Т.М., Тарасова Г.Д., Мокроносова М.А. Элиминация бытовых аллергенов как профилактика аллергических ринитов // *Российская оториноларингология*. 2003. № 2 (5). С. 221–225.
15. Федоскова Т.Г., Лусс Л.В. Аллергены тараканов – важный фактор формирования аллергии к домашней пыли // *Физиология и патология иммунной системы*. 2004. № 7. С. 12–14.
16. Желтикова Т.М., Ипатов В.П. Синантропные сообщества в жилых помещениях и здоровье человека // *Дезинфекционное дело*. 2008. № 1. С. 67–69.
17. Захваткин Ю.А. Курс общей энтомологии. М.: Колос, 2001. 376 с.
18. Федоскова Т.Г., Лусс Л.В., Федосеева В.Н. и др. Современные принципы диагностики аллергии к синантропным членистоногим // *Российский аллергологический журнал*. 2012. № 2. С. 82–83.
19. Швеи С.М. Аллергические реакции на яд жалящих насекомых // *Российский аллергологический журнал*. 2004. № 3. С. 9–18.
20. Лолор Г., Фишер Т., Адельман Д. Аллергия к ядам насекомых // *Клиническая иммунология и аллергология*. М.: Практика, 2000. С. 346–356.
21. Antonicelli L., Bilo M., Napoli G. Prevalence and treatment of insect sting reactions in emergency departments // *J. Allergy*. 2001. Vol. 56. Suppl. 68. Abstr. 104.
22. Bilo B.M., Bonifazi F. Advances in hymenoptera venom immunotherapy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 7. № 6. P. 567–573.
23. Golden D.B., Meyers D.A., Kagey-Sobotka A. et al. Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982. Vol. 69. № 6. P. 489–493.
24. Müller U.R., Johansen N., Petersen A.B. et al. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5 // *Allergy*. 2009. Vol. 64. № 4. P. 543–548.
25. Knulst A.C., de Maat-Bleeker F., Bruijnzeel-Koomen C.A. Wasp and bee venom allergy // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1998. Vol. 142. № 16. P. 889–892.
26. Symanski W., Hanczaruk M., Rogalewska A., Michalska J. The Cast-ELISA test in monitoring specific immunotherapy and in differentiation between allergic and pseudoallergic reactions to Hymenoptera venoms // *Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 5. № 4. P. 209–212.
27. Soparkar G.R., Patel P.C., Cockcroft D.W. Inhalant atopic sensitivity to grasshoppers in research laboratories // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993. Vol. 92. № 1. Pt. 1. P. 61–65.
28. Rueff F., Placzek M., Przybilla B. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 6. № 4. P. 284–288.
29. Татаурщикова Н.С. Современные аспекты применения антигистаминных препаратов в практике врача-терапевта // *Фарматека*. 2011. № 11. С. 46–50.
30. Федоскова Т.Г. Аллергия к насекомым. Современные принципы диагностики и лечения // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 2. С. 65–73.

Супрастинекс®

левоцетиризин

Умнее,
чем аллергия!



Без рецепта!

СОВРЕМЕННЫЙ АНТИГИСТАМИННЫЙ ПРЕПАРАТ

- ▶ 1 таблетка в день¹
- ▶ Не оказывает седативного действия¹
- ▶ Возможно длительное применение¹

НАДЕЖНЫЙ ВЫБОР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГИИ

1. Супрастинекс. Инструкция по медицинскому применению.

РЕКЛАМА



Краткая информация по медицинскому применению препарата Супрастинекс® (Левосетиризин)

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, капли для приема внутрь. Показания: симптоматическое лечение купированного (переходящего) и сезонного хронического ринита и конъюнктивита (зуд, чихание, ринорея, слезотечение, гиперемия конъюнктивы); острый ларингит (поллиноз); крапивница, в т.ч. хроническая идиопатическая крапивница; отек Квинке; аллергический дерматит, сопровождающийся зудом и высыпаниями. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному (в т.ч. к пролекарству левосетиризину) или любому вспомогательному компоненту препарата; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина 10 мл/мин); детский возраст до 2 лет (из-за отсутствия клинических данных) - капли для приема внутрь, до 6 лет (для таблеток покрытых пленочной оболочкой); беременность и период лактации. Для таблеток покрытых пленочной оболочкой: intolerance лактозы, наследственный дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. Побочные эффекты: Используемые ниже параметры частоты побочных эффектов определены следующим образом: очень часто: > 1/10; часто: < 1/10 и > 1/100; нечасто: < 1/100 и > 1/1000; редко: < 1/1000 и > 1/10000; очень редко: < 1/10000. Со стороны иммунной системы: очень редко - аллергические реакции, в том числе анафилактика. Со стороны органов зрения: очень редко - увеличение массы тела. Со стороны центральной и периферической нервной системы: часто - сонливость, головная боль, повышенная утомляемость; нечасто - астения; редко - мигрень, головокружение. Со стороны органов дыхания: очень редко - диспноэ. Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - сухость во рту, нечасто - боль в животе; очень редко - тошнота, диспепсия. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко - ангионевротический отек, кожный зуд, сыпь, крапивница. Со стороны лабораторных показателей: очень редко - изменение функциональных «печеночных» проб. При появлении любых побочных эффектов, в т.ч. не указанных в инструкции, необходимо обратиться к врачу. Особые указания: Супрастинекс в каплях не рекомендуется назначать детям в возрасте до 2 лет в связи с недостаточностью данных о применении препарата. В период лечения Супрастинекс® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) могут вызывать аллергические реакции (иногда поздние), так как содержит метилпарагидроксибензоат и пропиленгликоль. Супрастинекс® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) содержат лактозу, поэтому его не следует назначать пациентам с непереносимостью лактозы, наследственным дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Регистрационный номер: ЛП0000225 (капли для приема внутрь), ЛСР-008568 (таблетки покрытые пленочной оболочкой)

ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
Представительство в России, г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



Противотревожный препарат Тенотен в комплексной терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ

**Н.В. Шестакова¹, к.м.н.; М.В. Мокшина¹, к.м.н.; Н.В. Загоскина²,
Е.В. Самойленко²**

¹ ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет»

² ГБУЗ «Владивостокская клиническая больница № 1»

В связи с широкой распространенностью бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) адекватное лечение данных заболеваний является важнейшей проблемой здравоохранения во всем мире [1, 2]. Современными исследованиями доказана ведущая роль хронического воспаления в патогенезе БА и ХОБЛ [3–5].

Согласно результатам ряда исследований, у пациентов с БА и ХОБЛ часто наблюдаются тревожные и депрессивные расстройства [6, 7]. Эти заболевания относятся к психосоматическим формам патологии, что свидетельствует о значимости различных психологических факторов в их возникновении и развитии. Сопутствующая психическая дисфункция ассоциируется с тяжелым и нестабильным течением заболеваний, снижением качества жизни и плохой приверженностью соматическому лечению [8]. Качество жизни – параметр, обусловленный многими составляющими, в том числе наличием и выраженностью тревоги и депрессии. Данная проблема, ее влияние на восприятие болезни пациентом, связь между основным заболеванием и состоянием психики приобретают все большую актуальность при ХОБЛ и БА [9].

Существует определенная последовательность изменений взаимосвязанных психических и соматических компонентов заболевания. На начальных этапах заболевания появляются такие психопатологические симптомы, как эмоциональная и вегетативная неустойчивость, нарушение сна, истощаемость и преходящие тревожные реакции. Впоследствии тревожное напряжение усиливает вегетативные реакции, что способствует усугублению бронхообструктивных явлений. Возможны эпизоды острого страха при приступах удушья, панические расстройства с тревожным ожиданием повторения приступов. При прогрессирующем течении БА и ХОБЛ по мере увеличения степени бронхообструкции возникает соматогенная астенія: тревога утрачивает остроту, появляются элементы тоскливой подавленности с переживаниями бесперспективности лечения, привязанности к терапии. Формирование ХОБЛ сопряжено с гипоксемическими, электролитными, гемодинамическими нарушениями. У пациентов выявляются когнитивные нарушения: затруднения концентрации внимания,

трудность запоминания и воспроизведения текущей информации, снижение интеллектуальной продуктивности. Формируется сложный синдром, при котором депрессивная составляющая постепенно замещается интеллектуально-мнестическими расстройствами по психоорганическому типу [10].

Включение психических нарушений в общую клиническую картину заболевания отягощает ее и затрудняет лечение. Восприятие степени бронхиальной обструкции пациентами с высокими показателями тревоги приводит к тому, что возрастает количество потребляемых медикаментов, снижается активность. Оценка психического статуса и адекватное психотропное лечение способны повысить эффективность лечения. Поскольку при БА и ХОБЛ имеют место тревожно-депрессивные компоненты, можно рассмотреть возможности применения анксиолитиков и современных антидепрессантов [11].

Целью исследования стала оценка эффективности и безопасности применения Тенотена (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»», Россия) в комплексной терапии взрослых пациентов с БА и ХОБЛ. Тенотен разработан на основе релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100, разрешен к применению в медицинской практике в качестве анксиолитического, антидепрессивного, ноотропного средства.

Материалы и методы исследования

На базе кафедры терапии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФПК и ППС Владивостокского государственного медицинского университета и пульмонологического отделения ГБУЗ «Владивостокская клиническая больница № 1» было проведено сравнительное открытое исследование применения Тенотена в комплексной терапии БА и ХОБЛ.

В исследовании участвовали:

- ✓ 81 пациент в возрасте от 20 до 60 лет (30 мужчин и 51 женщина, средний возраст $41,9 \pm 5,6$ года) с неконтролируемой БА средней (65 человек) и тяжелой (16 человек) степени, 24 человека имели сопутствующий диагноз – гипертоническую болезнь;
- ✓ 61 пациент в возрасте от 40 до 70 лет (38 мужчин и 23 женщины, средний возраст $60,2,9 \pm 4,3$ года) с тяжелым обострением ХОБЛ средней степени тяжести (42 человека) и тяжелого течения (19 чело-

век), 36 человек имели сопутствующий диагноз – гипертоническую болезнь.

Пациенты находились на лечении в пульмонологическом отделении Владивостокской клинической больницы № 1. Все больные соответствовали критериям включения в исследование:

- ✓ наличие верифицированного диагноза БА или ХОБЛ у взрослых пациентов;
- ✓ наличие добровольного информированного согласия пациентов на участие в исследовании.

В исследование не включались беременные и кормящие матери, пациенты с онкологическими заболеваниями, алкоголизмом, психозами, декомпенсированными заболеваниями печени, почек, сердца, обострением язвенной болезни, панкреатитом. Пациенты получали лечение, соответствующее общепринятым рекомендациям [1, 2]. Для оценки психической дисфункции – уровня тревоги использовалась шкала тревоги Гамильтона. До начала лечения и при выписке оценивали выраженность симптомов заболевания, уровень систолического и диастолического артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений, спирографические показатели – ПСВ (пиковая скорость выдоха) и ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха). Комплексное лечение включало ингаляционные глюкокортикостероиды (небулизированный будесонид и порошковые ингаляторы), бронхолитики (небулизированный беродуал, порошковые и аэрозольные ингаляторы длительного действия), муколитики, антибиотики по показаниям, антигипертензивные препараты по показаниям.

Пациенты с БА находились в стационаре до достижения уровня полного контроля, средний койко-день – $13,5 \pm 0,4$ (средний койко-день в основной группе составил $13,2 \pm 0,3$, в группе сравнения – $13,9 \pm 0,7$). Пациенты с ХОБЛ находились в стационаре до купирования симптомов обострения, достижения стабилизации состояния. Достоверных различий в сроках пребывания больных в стационаре не отмечалось (средний койко-день в основной группе – $14,3 \pm 0,8$, в группе сравнения – $16,6 \pm 0,9$).

Пациенты были распределены по группам в зависимости от возраста, пола, тяжести течения заболевания:

- две группы пациентов с БА:
 - основная группа – 41 пациент (средний возраст $42,1 \pm 5,3$ года, удельный вес пациентов муж-

ского пола – 36,6%, тяжелое течение астмы у 19,5%). Пациенты с первого дня поступления в стационар получали в составе комплексной терапии Тенотен по 2 таблетки 3 раза в день в течение первой недели, затем по 1 таблетке 3 раза в день до выписки из стационара (одна неделя). Препарат принимался сублингвально, до полного растворения во рту;

- группа сравнения – 40 пациентов (средний возраст $41,7 \pm 4,8$ года, удельный вес пациентов мужского пола – 37,5%, тяжелое течение астмы у 20%). Больные не получали Тенотен;

- две группы пациентов с ХОБЛ:

- основная группа – 31 пациент (средний возраст $60,7 \pm 4,3$ года, удельный вес пациентов мужского пола – 61,3%, тяжелое течение ХОБЛ у 22,6%). Больные с первого дня поступления в стационар получали в составе комплексной терапии Тенотен по 2 таблетки 3 раза в день в течение первой недели, затем по 1 таблетке 3 раза в день до выписки из стационара (одна неделя). Препарат принимался сублингвально, до полного растворения во рту;

- группа сравнения – 30 пациентов ($59,6 \pm 5,4$ года, удельный вес пациентов мужского пола – 63,3%, тяжелое течение ХОБЛ у 23,3%). Больные не получали Тенотен.

Для оценки эффективности терапии использовали следующие критерии: уровень тревоги по шкале Гамильтона в баллах, показатели систолического и диастолического АД, ЧСС, выраженность симптомов ХОБЛ (CAT-тест (COPD Assessment Test), оценка степени одышки – опросник MRC, рекомендации GOLD-2011), оценка уровня контроля БА (рекомендации GINA-2011).

При статистической обработке результатов данные представлялись в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего арифметического. Сравнение групп по качественным признакам проводили с помощью критерия хи-квадрат. При анализе количественных признаков для сравнения двух независимых групп использовали параметрический метод проверки статистических гипотез – t-критерий Стьюдента для независимых выборок и непараметрический метод – критерий Манна – Уитни. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты обрабатывали

Таблица 1. Динамика уровня тревоги у больных БА (средний балл в группе)

Пациенты	Уровень тревоги			% снижения	
	при поступлении	через 1 неделю	при выписке	через 1 неделю	при выписке
Основная группа, n = 41	$22,5 \pm 0,9$	$16,0 \pm 1,4$	$12,8 \pm 0,8^*$	28,89*	43,11*
Группа сравнения, n = 40	$23,1 \pm 0,8$	$20,7 \pm 1,3$	$19,9 \pm 1,2$	10,39	13,85

* Различия показателей в сравниваемых группах значимы (t-критерий, $p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика показателей АД, ЧСС у больных БА (средний показатель в группе)

Пациенты	Систолическое АД, мм рт. ст.		Диастолическое АД, мм рт. ст.		ЧСС, уд / мин	
	при поступлении	при выписке	при поступлении	при выписке	при поступлении	при выписке
Основная группа, n = 41	$134,5 \pm 4,2$	$119,3 \pm 3,1$	$89,9 \pm 4,5$	$75,7 \pm 3,4$	$95,7 \pm 3,5$	$72,8 \pm 3,9$
Группа сравнения, n = 40	$132,4 \pm 6,8$	$121,7 \pm 3,1$	$85,6 \pm 4,4$	$78,9 \pm 5,3$	$98,1 \pm 2,4$	$77,4 \pm 3,1$

Таблица 3. Динамика уровня тревоги у больных ХОБЛ

Пациенты	Уровень тревоги, баллы			% снижения	
	при поступлении	через 1 неделю	при выписке	через 1 неделю	при выписке
Основная группа, n = 31	23,2 ± 0,9	16,7 ± 1,2	13,7 ± 0,7*	28,02*	40,95*
Группа сравнения, n = 30	22,8 ± 0,6	20,1 ± 1,1	18,7 ± 0,9	11,84	17,98

* Различия показателей в сравниваемых группах значимы (t-критерий, p < 0,05).

Таблица 4. Динамика показателей АД, ЧСС у больных ХОБЛ

Пациенты	Систолическое АД, мм рт. ст.		Диастолическое АД, мм рт. ст.		ЧСС, уд / мин	
	при поступлении	при выписке	при поступлении	при выписке	при поступлении	при выписке
Основная группа, n = 31	151,8 ± 4,7	127,2 ± 3,5	92,9 ± 4,6	79,6 ± 0,6	95,6 ± 3,3	72,7 ± 3,1
Группа сравнения, n = 30	138,7 ± 8,5	126,7 ± 6,1	88,0 ± 4,3	81,1 ± 3,2	96,9 ± 3,8	77,9 ± 2,4

с помощью компьютерной статистической программы Statistica 6.0 и пакета Microsoft Excel 2007.

Результаты исследования

У пациентов с БА в основной группе уже через неделю приема Тенотена отмечалось значительное снижение уровня тревоги (на 28,89%). К моменту выписки из стационара он снизился на 43,11% относительно исходного. В группе сравнения отмечалось снижение уровня тревоги на 10,39 и 13,85% соответственно (табл. 1).

Все пациенты были выписаны из стационара в состоянии контроля над БА, с уровнем ОФВ₁ 80% и более от должных значений, но в основной группе наблюдалась более выраженная положительная динамика показателей систолического и диастолического АД и ЧСС, чем в группе сравнения (табл. 2).

У пациентов с ХОБЛ в основной группе через неделю приема Тенотена в сочетании с препаратами базовой терапии также отмечалось значительное снижение уровня тревоги (на 28,02%). К моменту выписки из стационара он снизился на 40,95%. В группе сравнения отмечалось снижение уровня тревоги на 11,84 и 17,98% соответственно (табл. 3).

Все пациенты были выписаны из стационара со стабилизацией состояния, уменьшением выраженности симптомов, увеличением показателя ОФВ₁ в соответствии со степенью тяжести ХОБЛ. Динамика показателей систолического и диастолического АД и ЧСС представлена в табл. 4.

Пациенты основных групп как с БА, так и с ХОБЛ отмечали хорошую переносимость Тенотена. В ходе исследования ни у одного из пациентов не было зарегистрировано лекарственных взаимодействий, нежелательных явлений, таких как заторможенность, дневная сонливость, мышечная расслабленность. Анализ лабораторных данных в динамике не выявил негативных изменений общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи.

Заключение

Включение Тенотена в комплексную терапию пациентов с БА и ХОБЛ позволяет повысить эффективность проводимого лечения, улучшить психологическое состояние пациентов (достоверное снижение уровня тревоги), их качество жизни и приверженность соматическому лечению. Тенотен в комплексной терапии больных БА и ХОБЛ с сопутствующей

гипертонической болезнью способствует более выраженному улучшению показателей АД.

Безопасность препарата подтверждена отсутствием нежелательных явлений и стабильностью лабораторных показателей на фоне терапии. 

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 80 с.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 108 с.
3. Респираторная медицина. Руководство в 2-х томах / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т. 1. С. 597–693.
4. Цой А.Н., Архипов В.В. Бронхиальная астма. Новые решения. М.: МИА, 2007. 320 с.
5. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера, 2008. 568 с.
6. Adams R.J., Wilson D.H., Taylor A.W. et al. Psychological factors and asthma quality of life: a population based study // Thorax. 2004. Vol. 59. № 11. P. 930–935.
7. Hasler G., Gergen P.J., Kleinbaum D.G. et al. Asthma and panic in young adults: a 20-year prospective community study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 171. № 11. P. 1224–1230.
8. Opolski M., Wilson I. Asthma and depression: a pragmatic review of the literature and recommendations for future research // Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health. 2005. Vol. 1. № 18.
9. Белялов Ф.И., Циренова А.Д. Бронхиальная астма как психосоматическое заболевание. Современное состояние проблемы // Психосоматические и соматоформные расстройства в клинической практике. Иркутск, 2007. С. 46–49.
10. Краснов В.Н., Палеев Н.Р., Мартынова Н.В. и др. Расстройства аффективного спектра при бронхиальной астме и их терапевтическая коррекция // Доктор.Ру. 2010. № 4 (55). С. 34–38.
11. Сергеева С.А. Тенотен: новое в терапии тревоги у больных с соматическими заболеваниями // Поликлиника. 2006. № 2. С. 88–89.

ТЕНОТЕН

*СОВРЕМЕННЫЙ
УСПОКАИВАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ*



- *Успокаивающий эффект без сонливости и заторможенности*
- *Оказывает выраженное вегетотропное действие*
- *Не вызывает привыкания*
- *Повышает эффективность терапии соматических заболеваний*

Реклама

Информация для специалистов

Печень и атеросклероз

Л.А. Звенигородская, д.м.н., проф.; Л.И. Ефремов

ГБУЗ «Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии»,
Москва

Патогенез атеросклероза изучается уже более 100 лет, но единого мнения по данной проблеме пока не существует. За это время специалисты исследовали целый спектр вопросов – от представлений об атерогенезе как следствии избыточного содержания в пище холестерина до сложных теорий патогенеза атеросклероза. Общеизвестным считается тот факт, что одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза является дислипидемия. При атерогенной дислипидемии наблюдаются выраженные дисбиотические изменения кишечника и, как следствие, эндотоксемия, бактериальная транслокация, нарушение функций печени. Печень не только активно участвует в развитии атерогенной дислипидемии, но и выступает в роли мишени нарушений липидного обмена, что приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В настоящее время НАЖБП считается основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это ограничивает возможность проведения адекватной гиполипидемической терапии и увеличивает сердечно-сосудистые риски. Сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, окклюзивные заболевания периферических артерий) – наиболее распространенная причина заболеваемости, смертности и инвалидизации населения индустриально развитых стран. В основе таких заболеваний лежит единый патологический процесс – атеросклероз. Причины его развития остаются во многом неясными. В ходе многочисленных эпидемиологических и популяционных исследований, проведенных за последние 50 лет, изучали факторы риска, патогенез атеросклероза и его клинические осложнения [1, 2, 3]. Многие исследователи признают атеросклероз полиэтиологическим заболеванием, а причинами его возникновения называют алиментарные, гормональные, нейрогенные, генетические и другие факторы [4, 5]. Сегодня атеросклероз определяют как хроническую системную воспалительную реакцию организма на фоне дислипидемии и дисфункции липидрегулирующих систем печени [6]. Известно несколько концепций атерогенеза, но ни одна из них не способна дать исчерпывающий ответ на вопрос о причинах развития данного заболевания и его осложнений. Между тем все концепции утверждают одно: нарушение липидного обмена неизбежно приводит к формированию атерогенной дислипидемии [7–11]. Из многочисленных гипотез прошлого о сути патогенеза данного заболевания следует отметить комбинационно-инфильтрационную теорию, выдвинутую

в 1912 г. Н.Н. Аничковым и С.С. Халатовым. Основное положение этой теории сводится к тому, что без холестерина нет атеросклероза. А.Л. Мясников рассматривал атеросклероз как системное поражение, результат нарушения кортико-висцеральной регуляции белково-жирового, особенно холестеринового, обмена, которым способствуют алиментарные условия. Результаты дальнейших исследований позволили сделать вывод, что повышение уровня холестерина – не единственное нарушение липидного обмена, ответственного за развитие заболевания, и фраза «Без холестерина нет атеросклероза» сегодня должна звучать иначе: «Без атерогенных гиперлипидемий (дислипидемий) нет атеросклероза» [7, 8]. Ряд исследователей указывают на роль органов пищеварения в патогенезе атеросклероза [12, 13]. В 1907 г. И.И. Мечников впервые упомянул о роли дисбиотических нарушений в процессах старения и атерогенеза. А.И. Арчаков подчеркивал роль дисбиоза в патогенезе атерогенной дислипидемии. Ю.В. Конев описал эндотоксин, лежащий в основе индуцированного механизма атерогенеза [14]. Наконец, в 2003 г. Л.Б. Лазебник указал на первопричину атеросклероза, образно назвав ее «порождением больного гепатоцита» [12]. Наиболее распространенной болезнью гепатоцита считается НАЖБП (в виде стеатогепатоза и стеатогепатита), описанная в 1980 г. Дж. Людвигом [15]. Таким образом, идентифицировать основную причину атерогенной дислипидемии и атеросклероза можно с помощью предложенной Л.Б. Лазебником гепатоцеллюлярной теории. В норме в печени синтезируется и метаболизируется большинство липопротеинов (ЛП). Биосинтез и распад липидов в организме контролируется печенью за счет механизма обратной связи: избыточное поступление в печень липидов тормозит их синтез, а недостаточное – усиливает. Холестерин, триглицериды и другие липиды после всасывания в кишечнике транспортируются к периферическим тканям и печени с помощью хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности. Затем эти транспортные частицы расщепляются ЛП-липазой сосудистой стенки, а их остатки (ремнанты хиломикрон и ЛП промежуточной плотности) метаболизируются гепатоцитом через рецепторный механизм [16]. В норме около половины ЛП очень низкой плотности в гепатоците превращаются в ЛП низкой плотности (ЛПНП), которые, будучи основной транспортной формой холестерина, регулируют его обмен [17]. ЛПНП удаляются из кровотока в результате рецептор-опосредованного эндоцитоза. Установлено, что 75% рецепторов к ЛПНП находятся на мембране гепатоцитов [18]. Активными центрами ЛПНП-лиганда являются белки апоВ-100 и апоЕ. Гепатоциты метаболизируют ЛПНП до холестерина [19,

20], который вместе с желчью поступает в кишечник и выводится из организма. Из нижних отделов кишечника около 97% желчных кислот абсорбируется и возвращается в печень (энтерогепатическая циркуляция) [18–22].

При длительной высокой концентрации холестерина в плазме крови нарушается липорегуляторная функция клеток печени. Прежде всего происходит ингибирование синтеза ЛПНП-рецепторов на мембранах гепатоцитов. При этом в гепатоцитах возникает избыток внутриклеточного холестерина. В итоге блокируется активность гена, ответственного за синтез ЛПНП-рецепторов [16, 18, 23]. Показано, что рецепторы к ЛПНП находятся на поверхности не только гепатоцитов, но и клеток макрофагально-моноцитарного ряда, в том числе клеток Купфера, с помощью которых регулируется альтернативный путь метаболизма избытка ЛПНП – через их окисление [17, 24]. Оказалось, что избыток ЛПНП и холестерина при задержке их клиренса печенью с помощью моноцитов, макрофагов, гепатоцитов и сосудистого эндотелия преобразуется в модифицированные частицы – м-ЛПНП [17]. Эти частицы в интиму сосуда запускают процесс атерогенеза [20, 25, 26], а макрофаги превращаются в липоидные пенные клетки с нарушенной функциональной активностью. Модифицированные ЛПНП распознаются специальными рецепторами, расположенными на поверхности макрофагов (скавенджер-рецепторы), эндотелиоцитов и гепатоцитов, но не подвергаются дальнейшему окислению.

Таким образом, при дислипидемии нарушается кооперативное взаимодействие липорегуляторных функций клеток печени. В свою очередь печень из-за многообразия выполняемых функций и определяет тяжесть атерогенной дислипидемии.

Исходя из современных представлений, нарушения функции печени при дислипидемии проявляются в виде НАЖБП [12, 27–30]. НАЖБП представляет собой патогенетически связанную группу поражений, включающую жировую дистрофию (стеатоз), жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), НАСГ с фиброзом (с возможностью прогрессии и переходом в цирроз печени). НАСГ, как вторая стадия развития заболевания, опасна переходом в цирроз и рак печени (в 60–80% случаев цирроз неясной этиологии развивается из нераспознанного НАСГ).

Патогенез НАСГ до конца не изучен. Существующая модель патогенеза НАСГ – теория «двух толчков» – объединяет известные факторы риска стеатогепатита. При нарастании ожирения увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот и развивается стеатоз печени – теория «первого толчка». Во время этого процесса происходят реакции окисления свободных жирных кислот и образуются продукты перекисного окисления липидов и реактивные формы кислорода – оксидативный стресс – теория «второго толчка». Теория «второго толчка» отвечает за появление стеатогепатита, в связи с чем имеет более важное клиническое и прогностическое значение. Непосредственными факторами, вызывающими воспаление, считаются нарушенные функции внутриклеточных структур (митохондрий), а факторами, вызывающими гибель гепатоцитов и развитие фиброза, – перекисное окисление липидов, секреция цитокинов [27, 28].

Одна из возможных причин, способствующих развитию воспалительного компонента при НАСГ, – эндотоксемия, связанная с дисбиозом кишечника.

Неоправданно мало внимания уделяется значению микробной экологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в реализации физиологических функций и патологических нарушений печени при дислипидемии. Микрофлора ЖКТ и печень неразрывно участвуют в процессах детоксикации организма. Снижение детоксикационной функции микрофлоры ЖКТ, связанной с микробиологическими нарушениями различного генеза, увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени и приводит к ее метаболическим и структурным изменениям [31].

При дисбалансе микробиологии ЖКТ увеличение пропорции потенциально патогенных грамотрицательных бактерий ведет к значительному накоплению в просвете кишечника эндотоксинов бактерий – липополисахаридного комплекса грамотрицательных бактерий. Последние, проникая сквозь слизистую оболочку кишечника и попадая в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену в печень, повреждают гепатоциты или потенцируют неблагоприятные действия других токсикантов. Эндотоксины повреждают клеточные мембраны, нарушают ионный транспорт, вызывают фрагментацию нуклеиновых кислот, индуцируют образование продуктов свободнорадикального окисления, инициируют апоптоз, стимулируют выработку цитокинов и других медиаторов воспалительной реакции – комплемента, вазоактивных медиаторов, факторов активации тромбоцитов, гистамина, факторов коагуляции и оксида азота. Последний медиатор наделен главными патологическими «полномочиями» при формировании эндотелиальной дисфункции в любых ситуациях [32, 33].

Все патогенные эффекты эндотоксемии в гепатоцитах при дисбиозе опосредуются через непаренхиматозные клетки печени, к которым относятся клетки Купфера, эндотелий синусоидов, клетки Ито (жи-



Рис. 1. Алгоритм коррекции дислипидемии у больных НАЖБП в стадии стеатоза



Рис. 2. Алгоритм коррекции дислипидемии у больных НАЖБП в стадии стеатогепатита

ронакапливающие клетки) и pit-клетки. Эту систему клеточных элементов, выстилающих капилляры печени, принято называть ретикулоэндотелиальной системой (РЭС) печени. Ее функционирование зависит от микробиоты толстой кишки и деятельности гепатоцитов [34–36].

Стимулированные эндотоксином клетки РЭС печени вырабатывают большое количество различных цитокинов. При этом тормозится активность монооксигеназ [37] в гепатоцитах, нарушается сложная кооперация клеток РЭС гепатоцитами. Как следствие – замедление гидролиза эфиров холестерина в печени и их выведения вместе с холестерином в желчь. Повышенное поступление липополисахаридов эндотоксинов, кроме непосредственного влияния на обмен холестерина, опосредованно, через РЭС печени, нарушает суммарный синтез белка гепатоцитами. При этом в них обнаруживаются поврежденные мембраны и дегенерация органелл [34]. Повреждение печени связано с высокой концентрацией эндотоксинов и медиаторов, синтезируемых клетками РЭС в ответ на эндотоксемию. Гепатоциты под контролем цитокинов, вырабатываемых клетками РЭС, продуцируют протеазы различной специфичности. На этом фоне снижается синтез желчи, уменьшается концентрация желчных кислот в кишечнике, формируются условия для активного размножения грамотрицательных бактерий в кишечнике и увеличения эндотоксемии, уменьшается связывание эндотоксинов и грамотрицательных бактерий клетками РЭС печени. Иначе говоря, синусоидальные клетки и гепатоциты связаны структурно и функционально. Их функции, осуществляемые по принципу дублирования и взаимной поддержки, контролируют метаболизм липидов, белков, биогенных аминов, цитокинов и т.д. Кооперативные связи синусоидальных клеток, определяющих внутрипеченочный гомеостаз, подчинены «обслуживанию» гепатоцита, выполняющего основные специализированные функции печени [7, 34]. Следовательно, одну из основных ролей в развитии морфофункциональ-

ных изменений печени играет ее РЭС, тесно взаимодействуя с гепатоцитами и микрофлорой ЖКТ.

Из сказанного следует, что в результате нарушения в системе «микробиота – хозяин» происходит активация «ударного» ферментативного аппарата бактерий и высвобождение эндотоксинов. Последние, повреждая эпителий илеоцекального отдела кишечника, нарушают метаболизм желчных кислот в цикле их enteroгепатической циркуляции, что приводит к дислипидемии.

Итак, эндотоксемия способствует депрессии РЭС, угнетению антиоксидантной защиты организма, повышению содержания модифицированных форм липопротеинов в крови. Кроме того, дисбиотические сдвиги в кишечнике сопровождаются повышенной деконъюгацией желчных кислот, образованием их токсичных солей и повышением реабсорбции до 100%. В результате синтез желчных кислот снижается, а метаболизм печени переключается на синтез холестерина [38]. Возникает порочный круг: нарушение микробиоты кишечника, накопление эндотоксинов – нарушение enteroгепатической циркуляции желчных кислот – нарушение функции печени – нарушение обмена липидов – нарушение структуры печени (жировая инфильтрация, фиброз) – нарушение обмена липидов – поддержание (или усугубление) нарушения кишечного дисбиоза [39, 40].

Таким образом, кишечная микрофлора представляет собой сложный метаболический орган, подобный печени, дефекты функционирования которого приводят к серьезным нарушениям в организме. При атерогенной дислипидемии наблюдаются выраженные дисбиотические изменения кишечника. Как следствие – эндотоксемия, бактериальная транслокация и нарушение функций печени.

При лечении атерогенной дислипидемии статинами и фибратами целесообразно назначать гепатопротекторы. Их выбор зависит от стадии НАЖБП. При НАЖБП в стадии стеатоза целесообразна комбинация гиполлипидемической терапии с эссенциальными фосфолипидами (рис. 1). При НАЖБП в стадии НАСГ необходимо сочетать препараты, снижающие уровень холестерина, и препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан) (рис. 2). У больных с высоким уровнем гиперхолестеринемии в достижении целевого уровня холестерина ЛПНП и снижении побочных эффектов гиполлипидемических препаратов лучшей признана комбинация статинов и ингибиторов абсорбции холестерина в сочетании с препаратами урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан). При изолированной гипертриглицеридемии препаратами выбора являются фибраты. В комплекс гиполлипидемической терапии у больных с НАЖБП необходимо включать препараты, нормализующие кишечную микрофлору (кишечные антисептики, пре- и пробиотики). 

Литература

1. Климов А.Н. Атеросклероз // Косицкий Г.И. Профилактика кардиологии. М.: Медицина, 1987. С. 239–316.
2. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories // Circulation. 1998. Vol. 97. № 18. P. 1837–1847.

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

Звезда гепатологии

УРСОСАН – это:

- Оптимальный препарат для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза. Входит по МНН в 11 стандартов терапии заболеваний печени и ЖКТ
- Единственный препарат УДХК в России, представленный европейской компанией-производителем, аттестованной по GMP
- Единственный препарат УДХК в России, имеющий в показаниях неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБ)
- Препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- Наиболее часто назначаемый гастроэнтерологами гепатопротектор*

* данные исследовательской компании КОМКОН ФАРМА 2011-2012



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., представительство в Москве. Тел./Факс: (495) 66561 03, www.ursosan.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

3. Lloyd-Jones D.M., Larson M.G., Beiser A., Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease // *Lancet*. 1999. Vol. 353. № 9147. P. 89–92.
4. Арутюнов Г.П. Лечение атеросклероза: актуальные вопросы стратегии и тактики // *Клиническая фармакология и терапия*. 1999. № 8. С. 34–38.
5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2002. № 3. С. 4–8.
6. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease // *Am. Heart. J.* 1999. Vol. 138. № 5. Pt. 2. P. S419–420.
7. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Руководство для врачей. СПб.: Питер, 1999. 512 с.
8. Константинов В.О. Липиды, липопротеиды и ишемическая болезнь сердца // Сб. тез. IV научно-практической конференции по актуальным вопросам кардиологии. Красноярск, 1999. С. 42–53.
9. Аксенов В.А., Тиньков А.Н. Новые практические рекомендации по коррекции гиперхолестеринемии АТР III – научно обоснованный алгоритм снижения коронарного риска // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2002. № 2. С. 87–95.
10. Кухарчук В.В. Нарушение липидного обмена: подходы к профилактике и терапии // *Вестник РАМН*. 2003. № 1. С. 61–64.
11. Halpern M.J. Lipids and atherosclerosis // *Mol. Aspects Med.* 1995. Vol. 16. № 6. P. 509–710.
12. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. 184 с.
13. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Мельникова Н.В., Черкашова Е.А. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 7. С. 25–33.
14. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б. Метаболизм эндотоксина в организме и его роль в процессе инволюции // *Клиническая геронтология*. 2009. Т. 15. № 1. С. 39–46.
15. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* 1980. Vol. 55. № 7. P. 434–438.
16. Beisiegel U. Lipoprotein metabolism // *Eur. Heart J.* 1998. Vol. 19. Suppl. A. P. A20–23.
17. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер, 1995. 298 с.
18. Goldstein J.L., Brown M.S. Regulation of low-density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis // *Circulation*. 1987. Vol. 76. № 3. P. 504–507.
19. Косых В.А., Подрез Е.А., Новиков Д.К. и др. Первичная культура гепатоцитов – модель для изучения метаболизма липопротеинов в печени человека // *Атеросклероз человека*. М.: Наука, 1989. С. 71–90.
20. Репин В.С., Смирнов В.Н. Фундаментальные науки против атеросклероза. М.: Союзмедиформ, 1989. 71 с.
21. Yokode M., Hammer R.E., Ishibashi S. et al. Diet-induced hypercholesterolemia in mice: prevention by overexpression of LDL receptors // *Science*. 1990. Vol. 250. № 4985. P. 1273–1275.
22. Abraham R., Kumar N.S., Kumar G.S. et al. Synthesis and secretion of apo B containing lipoproteins by primary cultures of hepatocytes isolated from rats fed atherogenic diet // *Atherosclerosis*. 1993. Vol. 100. № 1. P. 75–83.
23. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // *Российский кардиологический журнал*. 1999. № 5. С. 48–56.
24. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе // *Русский медицинский журнал*. 2000. Т. 8. № 7. С. 269–276.
25. Репин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология. М.: Медицина, 1998. 200 с.
26. Тертов В.В. Множественно-модифицированные липопротеиды низкой плотности, циркулирующие в крови человека // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 1999. № 5. С. 218–239.
27. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит // Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. М.: М-Вести, 2005. С. 205–216.
28. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005. 768 с.
29. Исаков В.А. Статины и печень: друзья или враги? // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. 2008. Т. 1. № 5. С. 372–374.
30. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 121. № 1. P. 91–100.
31. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. М., 1998. 285 с.
32. Блюгер А.Ф. Новое в гепатологии: методика, факты, концепции. Рига, 1988. 182 с.
33. Грацианский Н.А., Доборджинидзе Л.М. Статины: достижения и новые перспективы // *Русский медицинский журнал*. 2001. Т. 9. № 18. С. 758–764.
34. Маянский Д.Н., Виссе Э., Декер К. Новые рубежи гепатологии. Новосибирск, 1992. 264 с.
35. Дибиров А.Д., Петухов В.А., Сон Д.А., Брюшков А.Ю. Морфофункциональные изменения органов гепатопанкреатобилиарной системы при экспериментальной дислипидемии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000. № 7. С. 45–51.
36. Кузнецов М.Р. Диагностика и лечение липидного дистресс-синдрома при облитерирующем атеросклерозе: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2000. 265 с.
37. Jacyna M.R., Bouchier I.A. Cholesterolemia: a physical cause of functional disorder // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1987. Vol. 295. № 6599. P. 619–620.
38. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром (методические рекомендации) / под ред. акад. В.С. Савельева. М.: МАКС Пресс, 2006. 268 с.
39. Петухов В.А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их коррекция пробиотиком Хилак-форте // *Русский медицинский журнал*. 2002. Т. 10. № 4. С. 77–89.
40. Kim M., Onda M., Yoshimura S. et al. The experimental study of hepatocytotoxicity in endotoxemia // *J. Germfree life gnotobiol.* 1991. Vol. 21. № 2. P. 26–31.



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА

КАФЕДРА КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ имени В.А. РАХМАНОВА



XXXI Научно-практическая конференция с международным участием, посвященная
памяти члена-корреспондента АМН СССР, заслуженного деятеля науки,
профессора Виктора Александровича Рахманова

«РАХМАНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ: ИММУНОЗАВИСИМЫЕ ДЕРМАТОЗЫ»

и специализированная выставка

«ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ:
ДИАГНОСТИКА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ»

24 января 2014 г.

Цель: обмен научно-практическим опытом, знакомство с новыми передовыми достижениями
в диагностике, лечении, реабилитации пациентов с кожными и венерическими болезнями,
повышение эффективности лечебных мероприятий, улучшение качества жизни пациентов,
налаживание междисциплинарных контактов специалистов.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сопредседатель организационного комитета конференции:
заведующая кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова,
профессор Олисова Ольга Юрьевна,
тел. +7 (916) 514 51 90

Ответственный секретарь организационного комитета конференции:
профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова
Кочергин Николай Георгиевич,
тел. +7 (916) 171 69 29; e-mail: nkocha@yandex.ru

Организация участия в специализированной выставке
«ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ»:
Егорова Тамара Александровна,
тел. +7 (906) 069 66 29, тел./факс: (499) 248-50-16; e-mail: ta.egorova@mma.ru

МЕСТО И АДРЕС ПРОВЕДЕНИЯ

Гостиничный комплекс «ЗОЛОТОЕ КОЛЬЦО» г. Москва, ул. Смоленская, д. 5
(проезд до станции м. «Смоленская»)

Подробная информация о тематических направлениях работы конференции представлена
на сайтах: <http://www.mma.ru> и <http://www.dermatology.ru>

Острый уретрит у женщин: стратегия эффективной диагностики и лечения

И.А. Аполихина^{1, 2}, д.м.н., проф.; Е.А. Горбунова¹

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

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», факультет послевузовского профессионального образования врачей, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Актуальность уретритов у женщин вызвана несколькими причинами. Прежде всего это легкомысленное отношение как специалистов, так и пациенток к этому заболеванию и, соответственно, выбор неадекватных, «легких» способов лечения. Такие методы на время облегчают состояние и даже избавляют от клинических проявлений уретрита, опять же временно, но не излечивают болезнь, а переводят ее в хроническую форму, способствуя распространению инфекции, вызвавшей уретрит, на более высокие отделы урогенитального тракта.

Второй причиной является выбор специалиста, который должен лечить уретрит. Ведь при этом заболевании самое главное – оперативно среагировать на клинические проявления болезни, правильно дифференцировать инфекцию, вызвавшую уретрит (до получения анализов, подтверждающих диагноз), и своевременно назначить адекватную терапию. Кто должен это делать? Подобный вопрос ставит в тупик не только пациентов, но и врачей. Женщины с данной проблемой чаще обращаются к гинекологу, реже – к терапевту, еще реже – к урологу и практически никогда – к дерматовенерологу. А ведь наиболее часто причиной острого уретрита является инфекция, передаваемая половым путем, и именно дерматовенерологи лучше других специалистов диагностируют по клиническим проявлениям уретрит и подбирают адекватную терапию. Гинекологи нередко воспринимают уретрит как состояние, сопутствующее вагиниту, а не самостоятельное заболевание и поэтому «увлекаются» назначением только местных средств в виде влагалищных суппозиторий, кремов и таблеток, забывая о системных препаратах – основных и главных средствах для лечения уретрита. Кроме того, гинекологи не всегда проводят забор анализов из уретры – как для микроскопии, так и для диагностики методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), полагая, что влагалищная флора содержит в своем спектре микроорганизмы, соответствующие обсемененности уретры, и тем самым упускают из поля зрения истинную

причину уретрита. Терапевты редко самостоятельно занимаются лечением уретрита и обычно направляют пациентку к узким специалистам – гинекологу и урологу. Но если прием у последних невозможен в день обращения к терапевту «по острой боли», то снова упущенное время приводит к ухудшению здоровья пациенток. Еще хуже, если без своевременной соответствующей диагностики уретрит лечат так же, как цистит, например фосфомицином. Фармакология этого препарата обуславливает его эффективность именно при циститах. Если же имеет место острый уретрит, а не цистоуретрит, особенно вирусный, данное лекарство будет дискредитировано, а комплаентность в лечении утрачена.

В связи с вышеуказанными причинами как врачам общей практики, так и узким специалистам важно знать, как правильно диагностировать острый уретрит и подобрать пациентке адекватную, своевременную и эффективную терапию. Стандартизированные и вместе с тем несложные подходы к диагностике и лечению уретрита, описанные в этой статье, помогут врачу избавить пациентку от уретрита и восстановить ее качество жизни.

Определение и причины

Уретрит – это воспаление слизистой оболочки мочеиспускательного канала.

Сопrotивляемость организма и слизистой оболочки уретры имеет большое значение в предупреждении воспаления. Локальные нарушения кровообращения, вирулентность бактерий и продолжительность их пребывания в уретре и мочевом пузыре существенно влияют на возникновение уретрита и цистита [1].

Женщины более подвержены воспалению мочевых путей, чем мужчины. А молодые женщины болеют в 30 раз чаще своих сверстников [2]. На протяжении жизни не менее 50% женщин переносят хотя бы один эпизод инфекции мочевых путей (ИМП). Есть данные, что одна из трех женщин старше 24 лет получает лечение антибиотиками по поводу ИМП [1, 2]. К сожалению, как показывают исследования, не-

смотря на то, что среди женщин в возрасте старше 25 лет на протяжении двух лет довольно часто встречаются эпизоды дизурии (27%) и учащенного мочеиспускания (34%), значительный процент таких женщин в течение первых пяти дней болезни вообще не обращается за помощью [3, 4, 5].

Активации условно-патогенных микроорганизмов и развитию острого уретрита способствуют:

- снижение естественной резистентности макроорганизма: вирусная инфекция, хроническое соматическое заболевание, первичный иммунодефицит, прием стероидов;
- метаболические нарушения: сахарный диабет, дефицит эстрогенов в постменопаузе, мочекаменная болезнь, подагра, гиперпаратиреозидизм;
- аномалии развития уретры: влагалитная дистопия уретры (глубокое расположение наружного отверстия уретры во влагалище), гипермобильность уретры. Это серьезные предрасполагающие факторы для развития рецидивирующего посткоитального уретрита и цистита, которые часто упускаются как урологом, так и гинекологом. При этом патогенная флора как в мочевых, так и в половых путях может отсутствовать;
- травматические повреждения эпителия слизистой оболочки нижних мочевых путей и преддверия влагалища: катетеризация мочевого пузыря, оральные сексуальные контакты;
- венозный застой в подслизистом слое уретры и нарушение естественной аэрации: ношение тесной одежды и тесного нижнего белья, ношение нижнего белья из синтетических материалов, использование прокладок, в том числе с ароматизаторами, вызывающими аллергический контактный дерматит, редкая смена прокладок (в гигиенических целях их следует менять после каждого посещения туалета), применение различных видов интимных гелей с аллергенами.

Кроме вышеперечисленных факторов, развитию ИМП у молодых женщин способствуют: активная половая жизнь, отсутствие мочеиспускания после коитуса, использование спермицидов, презервативов со смазками, содержащими антисептики и/или спермициды, применение антисептиков после полового акта. Три последних обстоятельства могут приводить к уничтожению нормальной влагалитной микрофлоры и развитию дисбиоза влагалища, так как нормальная собственная микрофлора создает препятствие для колонизации влагалища патогенами и, как следствие, развития воспаления в мочевыводящих путях. Одним из важнейших защитных факторов являются так называемые гидродинамические факторы, включающие смыв и удаление бактерий во время мочеиспускания. Многочисленными исследованиями установлено, что наличие даже 20 мл остаточной мочи становится средой для размножения микроорганизмов. Несмотря на все вышеперечисленные сведения, в этиологии уретрита ведущая роль принадлежит инфекционным факторам. И часто уретрит является ярким началом специфического вагинита и цервицита. Уретрит может быть первичным и вторичным. При первичном уретрите воспалительный процесс начинается непосредственно с мочеиспускательного канала. Он чаще всего диагностируется у женщин и нередко сопровождается вульвовагинитом. Наи-

Таблица 1. Клиническая классификация уретритов

Уретриты	
неинфекционные	инфекционные
• Аллергические • Обменные • Травматические • Конгестивные • Смешанные • Химические	• Бактериальные • Трихомонадные • Гонококковые • Хламидийные • Негонококковые нехламидийные (микоплазменные) • Вирусные • Микотические

более часто он возникает после полового контакта. При вторичном уретрите инфекция попадает в уретру из воспалительного очага, имеющегося в другом органе (мочевой пузырь, соседние тазовые органы и др.). В клинической практике уретриты разделяют на две большие группы (табл. 1).

Первичный уретрит часто вызывают возбудители, передаваемые половым путем: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Herpes simplex virus*. Инфекция, вызванная *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, в большинстве случаев протекает бессимптомно или является носительством [6]. При этом причиной негонококкового уретрита чаще всего являются уреоплазмы. Реализация патогенных свойств *U. urealyticum* происходит при двух условиях: высокий уровень бактериальной обсемененности и наличие иммуносупрессии. Уретрит является показанием для обследования на уреоплазмы, несмотря на их высокую распространенность и условно-патогенную роль.

Основным возбудителем бактериального уретрита является уропатогенная *Escherichia coli*, она обнаружена у 70–95% пациентов с бактериальным уретритом [7]. В остальных случаях причиной неосложненной ИМП могут быть грамположительные кокки *Staphylococcus saprophyticus* (5–10% случаев), *S. aureus*, *Enterococcus* spp. и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*. Источником уропатогенных штаммов *E. coli* является кишечник. При развитии уретрита сначала происходит адгезия микроба к рецепторам поверхностных клеток уротелия. Адгезия бактерий позволяет противостоять току мочи, скапливаться на поверхности мочевых путей и проникать в их ткани. Бактериальная адгезия не только способствует колонизации, но также благоприятствует инвазии микроорганизмов, формированию биопленок и повреждению клеток организма [6]. После адгезии происходит интернализация бактерий. Универсальной защитой макроорганизма от проникновения микроорганизмов является включение апоптоза пораженных клеток и слущивание их в просвет пузыря. Часть бактерий избегает этого за счет внедрения в более глубокие слои уротелия, а также за счет изоляции в микроколониях – биопленках, что происходит в результате смены фенотипа под влиянием генетических команд. Биопленка является микробным сообществом, которое существует и размножается под общим матриксом – пленкой. Основные этапы формирования биопленки:

1. Адгезия микроорганизма к поверхности слизи.
2. Формирование микроколоний.
3. Продукция общего гликокаликса и формирование биопленки.
4. Развитие бактерий внутри биопленки.
5. Развитие очагов размножения и выделение свободных микробов.

Бактерии в биопленках значительно более устойчивы к антибиотикам, чем бактерии вне нее. Вырабатывая полисахаридный комплекс, который полностью покрывает их тонкой пленкой, они защищаются от действия антибиотиков и механизмов защиты хозяина. Кроме того, биопленки являются причиной хронизации инфекций. Периодически прорываясь, биопленки выделяют свободные микробные клетки, которые вызывают манифестацию клинической картины, проявляющуюся в виде рецидива или обострения, и служат очагами новых биопленок [6].

Инфицированные поверхностные клетки – «зонтичные» клетки уретерия – продуцируют цитокины интерлейкины 6 и 8, которые, в свою очередь, привлекают к очагу лейкоциты. Так в моче появляются лейкоциты. Примечательно, что при сахарном диабете уровни выработки цитокинов и, соответственно, лейкоцитов снижаются. Чем больше нарушены местные и общие защитные механизмы организма женщины, тем менее вирулентные бактерии могут вызвать ИМП, которая начинается с колонизации преддверия влагалища и уретры. Исследования показали, что у здоровых женщин колонизация влагалища уропатогенами наблюдается редко и быстро исчезает [2, 8, 9].

Клиническая картина

Воспаление слизистой уретры может развиваться внезапно и быстро, но чаще всего проявления уретрита нарастают постепенно. Появляется чувство дискомфорта, боли и жжения по ходу уретры и в области промежности, усиливающиеся с началом мочеиспускания. Эти ощущения могут оставаться и после мочеиспускания, которое становится частым, болезненным, сопровождается режками (дизурия). Количество мочи при каждом мочеиспускании уменьшается (олигурия), вплоть до острой задержки мочи. Первая порция мочи может быть мутной, иногда в конце мочеиспускания моча окрашивается кровью. Могут возникать urgentные позывы на мочеиспускание, редко наблюдается потеря мочи. Появляются выделения из мочеиспускательного канала. Часто в воспалительный процесс вовлекаются парауретральные ходы. При осмотре выявляются покраснение и отечность в области наружного отверстия уретры. Из уретры, при ее наружном массаже, свободно вытекают слизисто-гнойные или гнойные выделения желтовато-зеленого цвета, оставляя пятна на белье. Пальпаторно уретра утолщена и болезненна, парауретральные железы видны в виде мелких песчинкообразных образований. Общее состояние, как правило, не ухудшается. Температура тела остается нормальной. Даже без лечения клинические симптомы острого уретрита постепенно уменьшаются, ослабевают жалобы. Спустя 2–3 недели клиника уретрита становится малосимптомной, а в дальнейшем болезнь может перейти в хроническую форму [10, 11]. При хроническом уретрите отмечается только утолщение стенок уретры (при пальпации через переднюю стенку влагалища). Часто причины, приведшие к уретриту,

затрагивают сразу или последовательно несколько органов, то есть развиваются многоочаговые поражения: цистит, пиелонефрит, вагинит, цервицит, эндометрит, вульвит, бартолинит [10].

Не надо путать уретрит и цистит – воспаление мочевого пузыря. Проявления цистита – это учащенное мочеиспускание или частые ложные позывы на мочеиспускание. Для цистита характерна боль внизу живота или резкая боль в уретре в конце мочеиспускания. При уретрите боль сильнее всего в начале мочеиспускания или одинаковая на всем его протяжении. Кроме того, при уретрите мочеиспускательный канал может болеть постоянно, вообще без связи с мочеиспусканием. Цистит и уретрит часто сопутствуют друг другу. При этом их проявления могут быть как одинаково выраженными, так возможно и резкое преобладание симптомов какого-то одного заболевания.

Диагностика

Кроме анализа жалоб и данных, полученных при осмотре, проводят лабораторные исследования. С помощью микроскопического исследования (нативный препарат с окраской метиленовым синим или по Граму), бактериологического посева, а также метода амплификации нуклеиновых кислот (ДНК-диагностика методом ПЦР) выявляется возбудитель воспаления или ассоциация возбудителей, определяется их чувствительность к антибактериальным препаратам. Начальным и одним из самых ответственных этапов этиологической диагностики причины уретрита являются сбор и транспортировка биологического материала. Для выполнения микроскопического, микробиологического исследования или ДНК-диагностики мазок из уретры берут не ранее чем через час после мочеиспускания. Со стороны влагалища проводят массаж уретры пальцем, прижимая ее к лобковой кости. Перед забором соскоба из уретры необходимо обработать ее наружное отверстие тампоном, смоченным в стерильном физиологическом растворе. В уретру вводят тонкий стерильный урогенитальный зонд на глубину 2–4 см, аккуратно вращают его в течение 1–2 секунд, вынимают и готовят мазок-отпечаток, касаясь всеми сторонами зонда поверхности стекла, или помещают в специальную транспортную среду и доставляют в лабораторию. Приготовленный мазок для микроскопического исследования высушивается на воздухе в течение 10 минут. Готовый материал необходимо упаковать в полиэтиленовый пакет или специальный контейнер для транспортировки стекол. Микроскопия с окраской по Граму является предпочтительным и самым быстрым диагностическим тестом для уретрита, также с помощью этого теста можно обнаружить гонококк и трихомонаду. Диагностически значимым при окраске по Граму является обнаружение более 5 лейкоцитов в одном поле зрения (при увеличении светового микроскопа $\times 1000$). Таким образом можно оценить характер уретральных выделений. Материалом для ДНК-диагностики возбудителя уретрита может служить отделяемое уретры или первая порция свободно выпущенной мочи [7].

При оценке общего анализа мочи диагностическим критерием уретрита является обнаружение более 10 лейкоцитов в одном поле зрения (при увеличении светового микроскопа $\times 400$) [7]. Мочу для анализа собирают после обычного гигиенического туалета, без

Таблица 2. Диагностика инфекций, вызывающих уретрит

Патоген	Специфические признаки	Основные методы диагностики
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Выраженная дизурия	- Микроскопия с окраской по Граму - Амплификация нуклеиновых кислот
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Нет	Амплификация нуклеиновых кислот
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Нет	Амплификация нуклеиновых кислот
<i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma spp.</i>	Нет	- Амплификация нуклеиновых кислот - Посев на плотные среды
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Выраженная дизурия	- Микроскопия нативного препарата - Микроскопия с окраской по Граму
HSV-1, HSV-2	Дизурия вплоть до олигурии и острой задержки мочи, гиперемия и отечность слизистых в области поражения, типичные высыпания, появление крови при заборе соскоба из уретры, увеличение и болезненность паховых лимфоузлов	Амплификация нуклеиновых кислот
Бактериальный вагиноз (гарднереллез)	Гомогенные беловато-серые выделения из половых путей с запахом, pH > 4,5	- Микроскопия с окраской по Граму - Амплификация нуклеиновых кислот
Аногенитальные бородавки (ВПЧ-инфекция)	Пальцеобразные выпячивания на поверхности слизистых оболочек, имеющие типичный пестрый и/или петлеобразный рисунок, располагающиеся в области наружного отверстия уретры, возможна внутриуретральная локализация	- Осмотр - Амплификация нуклеиновых кислот
Возбудители бактериального уретрита	Нет	- Микроскопия с окраской по Граму - Посев на плотные среды

HSV (Herpes simplex virus) – вирус простого герпеса.

специальной обработки наружного отверстия уретры, из первой порции мочи без остановок мочеиспускания. Причем, инструктируя больную, врач должен подчеркнуть, что половые губы удерживаются в раскрытом состоянии во время всего акта мочеиспускания. В случае каких-либо погрешностей сбор мочи следует повторить. При цистите в моче обнаруживается много лейкоцитов. Лейкоцитурия без бактериурии обычно говорит об уретрите. Выявление эритроцитов в моче свидетельствует в пользу цистита (геморрагического), для уретритов гематурия не характерна. При подозрении на уретрит исследуют соскоб из уретры, при подозрении на цистит – среднюю порцию утренней мочи. Стаканные пробы – метод исследования мочи для определения локализации патологического процесса в мочевых путях. В урологической практике используют двух- или трехстаканную пробу, то есть исследуют две или три порции мочи, полученные при однократном мочеиспускании. Микроскопическое исследование каждой порции мочи позволяет на основании морфологии лейкоцитов более точно установить зону воспалительного процесса. Источник гематурии определяют аналогично. Учитывая анатомическую короткость женской уретры, проводить стаканные пробы у женщин нецелесообразно. В табл. 2 приведены основные методы диагностики и патогномоничные признаки возбудителей уретритов у женщин.

Лечение

Основная цель лечения уретрита – устранить инфекцию. Кроме назначения этиотропной терапии, лечение уретрита может включать в себя удаление ино-

родных тел, исключение половых контактов любых видов (уретрит может развиваться при мастурбации, оральных контактах), восстановление микрофлоры влагалища и повышение иммунитета. Во время терапии противопоказаны острая и соленая пища, алкоголь и другие продукты, способствующие венозному застою в слизистой оболочке мочеиспускательного канала.

Если воспаление связано с инфекцией, для санации очага используют антибиотики, которые тормозят рост бактерий и убивают их двумя основными способами. В первом случае антибиотики блокируют синтез важнейшего компонента клеточной стенки бактерий – пептидогликана, благодаря которому бактерии устойчивы к перепадам осмотического давления. У грамположительных бактерий пептидогликановый слой толстый и составляет основу клеточной стенки. У грамотрицательных бактерий кроме тонкого внутреннего слоя пептидогликанов есть наружная мембрана, одним из компонентов которой является липополисахарид (эндотоксин). К числу ингибиторов синтеза пептидогликана относятся все антибиотики бета-лактамового ряда, включая пенициллины и цефалоспорины. Они препятствуют поперечному связыванию пептидогликана в молекуле. При этом бета-лактамовое кольцо антибиотика вступает в необратимую ковалентную связь с ферментом транспептидазой, от которого зависит поперечное связывание пептидогликана. К бета-лактамовым антибиотикам наиболее чувствительны грамположительные бактерии (стафилококки и стрептококки). В то же время спектр антибактериального действия цефалоспоринов, особенно третьего поколения (цефиксим, )

Таблица 3. Назначение антимикробных препаратов при уретритах

Заболевание	Антибиотик	Суточная доза	Длительность лечения	Связь с приемом пищи и временем суток
Острый гонорейный уретрит*	Цефиксим перорально	400 мг	Однократно	Не зависит
	Цефтриаксон в/м	250 мг	Однократно	Не зависит
Хламидийный уретрит	Лекарственные средства выбора Доксициклина моногидрат перорально	100 мг 2 р/сут	7 сут	Предпочтительно во время еды, сидя или стоя, что уменьшает вероятность эзофагита и язвы пищевода. Утром и вечером, но не принимать перед сном
	Джозамицин перорально	500 мг 3 р/сут	7 сут	Независимо от приема пищи утром, днем и вечером, оптимальный интервал – 8 часов
	Азитромицин перорально	1 г	Однократно	За час до или через 2 часа после еды независимо от времени суток
Хламидийный уретрит	Альтернативные лекарственные средства (эквивалентные) Кларитромицин перорально	250 мг 2 р/сут	7 сут	Во время еды, утром и вечером
	Левифлоксацин перорально	500 мг 1 р/сут	7 сут	До еды или в перерыве между приемами пищи, независимо от времени суток
	Офлоксацин перорально	400 мг 2 р/сут	7 сут	После еды, утром и вечером
	Рокситромицин перорально	150 мг 2 р/сут	7 сут	До еды, утром и вечером
	Эритромицин перорально	500 мг 4 р/сут	7 сут	За 1–1,5 часа до еды, каждые 6 часов
Уретрит, вызванный <i>Mycoplasma genitalium</i>	Доксициклина моногидрат перорально	100 мг 2 р/сут	10 сут	Предпочтительно во время еды, сидя или стоя, что уменьшает вероятность эзофагита и язвы пищевода. Утром и вечером, но не принимать перед сном
	Джозамицин перорально	500 мг 3 р/сут	10 сут	Независимо от приема пищи, утром, днем и вечером, оптимальный интервал – 8 часов
	Левифлоксацин перорально	500 мг 1 р/сут	10 сут	До еды или в перерыве между приемами пищи, независимо от времени суток
	Офлоксацин перорально	400 мг 2 р/сут	10 сут	После еды, утром и вечером
Трихомонадный уретрит	Метронидазол перорально	500 мг 2 р/сут или 2 г	7 сут Однократно	Во время или после еды
	Орнидазол перорально	500 мг 2 р/сут или 1,5 г	5 сут Однократно	После еды
	Секнидазол перорально	2 г	Однократно	Перед едой
	Тинидазол перорально	500 мг 2 р/сут или 2 г	5 сут Однократно	Во время или после еды
Уретрит, вызванный <i>Ureaplasma</i> spp. и <i>Mycoplasma hominis</i>	Джозамицин перорально	500 мг 3 р/сут	10 сут	Независимо от приема пищи, утром, днем и вечером, оптимальный интервал – 8 часов
	Доксициклина моногидрат перорально	100 мг 2 р/сут	10 сут	Предпочтительно во время еды, сидя или стоя, что уменьшает вероятность эзофагита и язвы пищевода. Утром и вечером, но не принимать перед сном
	Азитромицин перорально	1 г	Однократно	За час до или через 2 часа после еды независимо от времени суток
	Левифлоксацин перорально	500 мг 1 р/сут	10 сут	До еды или в перерыве между приемами пищи, независимо от времени суток
	Мидекамицин перорально	400 мг 3 р/сут	10 сут	До еды, утром, днем и вечером
	Моксифлоксацин перорально	400 мг 1 р/сут	10 сут	Не зависит

Заболевание	Антибиотик	Суточная доза	Длительность лечения	Связь с приемом пищи и временем суток
Кандидозный уретрит	Флуконазол перорально	200 мг в 1-е сутки, затем 100 мг 1 р/сут, или	4 сут	Не зависит
		150 мг в 1-е сутки, затем 150 мг на 4-е сутки	4 сут	
Герпетический уретрит	Ацикловир перорально	400 мг 3 р/сут или 200 мг 5 р/сут	10 сут	Во время или сразу после еды, каждые 4–5 часов
	Валацикловир перорально	500 мг 2 р/сут	10 сут	Не зависит
	Фамцикловир перорально	250 мг 3 р/сут	5–10 сут	Не зависит
Бактериальный уретрит	Цефиксим внутрь	400 мг	5–7 сут	Не зависит
	Нитрофурантоин перорально	50–100 мг 4 р/сут	7 сут	Во время еды, каждые 6 часов
	Амоксициллин/клавуланат перорально	875/125 мг 3 р/сут	5–7 сут	Независимо от приема пищи, каждые 8 часов
	Левифлоксацин внутрь	500 мг 1 р/сут	3–5 сут	До еды или в перерыве между приемами пищи независимо от времени суток
	Офлоксацин перорально	200 мг 2 р/сут	3–5 сут	После еды, утром и вечером
	Ципрофлоксацин перорально	500 мг 1 р/сут	3 сут	После еды независимо от времени суток
	Норфлоксацин перорально	400 мг 2 р/сут	3 сут	После еды, утром и вечером
	Фуразидин перорально	100 мг 3 р/сут	5 сут	После еды, утром, днем и вечером

* В настоящее время фторхинолоны не рекомендуются для лечения гонорейного уретрита [14].

цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим), значительно шире. Они убивают не только грамположительную, но и грамотрицательную флору (менингококки, гонококки, энтеробактерии).

Антимикробное действие других антибиотиков связано со вторым способом: они тормозят синтез белка в микробах. В эту группу входят антибиотики из группы аминогликозидов (гентамицин, канамицин, стрептомицин, неомицин, амикацин), макролиды (эритромицин, кларитромицин, джозамицин), линкозамиды (линкомицин), хлорамфеникол, тетрациклины (доксациклин). Они физически разрывают наружную и внутреннюю мембраны микробной клетки, под их действием в стенке бактерии могут образовываться поры.

При назначении антибиотика важно помнить, что он будет уничтожать лишь определенные виды микробов. Поэтому до применения антибиотика следует уточнить чувствительность к нему микрофлоры из зоны воспаления. Микробы способны приобретать резистентность к антибиотикам в процессе лечения, и тогда под влиянием антимикробного препарата происходит селекция устойчивых к нему штаммов, а сама антибиотикотерапия становится неэффективной. Все формы резистентных микробов легче развиваются:

- при введении антибиотиков в недостаточных дозах;
- локализации микрофлоры в труднодоступных для антибиотика местах (например, внутри биопленки или макрофага);
- монотерапии, то есть при длительном применении одного и того же антибиотика.

Помимо введения антибиотиков в разных сочетаниях важно обеспечить их поступление в очаг воспаления в достаточно высокой концентрации [12]. В целом курс антибиотикотерапии должен быть достаточно коротким и активным. Только в этом случае можно рассчитывать на скорейшее выздоровление без грубых остаточных изменений.

Знание традиционных возбудителей ИМП во всем мире давно стало главной предпосылкой эффективности эмпирической терапии. Однако в последнее время все чаще встречаются факты развития резистентности, а порой и мультирезистентности этой флоры. Так случилось с антибиотиками пенициллинового ряда, триметопримом, гентамицином и теперь уже фторхинолонами. Единственное исключение составляет Фурадонин (нитрофурантоин), и изучению этого феномена уделяется недостаточное внимание. Не исключено, что этот эффект обусловлен отсутствием влияния нит-

рофурантоина на кишечную флору. К сожалению, рост резистентности флоры – это неизбежный и объяснимый спутник эмпирической антибактериальной терапии. Появление мультирезистентной флоры отражает нарастающую проблему побочного действия применения антибиотиков в целом. Это обстоятельство все чаще заявляет о себе в обычной амбулаторной практике. И практическому врачу важно понимать, что сегодня эффективна та терапия, которая дает положительный эффект не менее чем в 95% случаев.

Причины неэффективности антибиотикотерапии:

- небактериальная природа инфекции (вирусная, грибковая);
- применение антимикробных препаратов неадекватного спектра действия, назначение сульфаниламидов;
- сокращение курса антибиотикотерапии при клиническом улучшении;
- выбор нерационального пути введения (в амбулаторных условиях не следует вводить антибиотики внутримышечно. Основа терапии в поликлинике – пероральный прием. В стационарах применяется ступенчатая терапия: внутримышечно + перорально);
- пренебрежение микробиологическим исследованием и, как следствие, назначение антибиотиков без учета представлений о возможных возбудителях и без их микробиологической идентификации;
- назначение антибиотиков в заниженных и неадекватных дозах, отсутствие у пациентки информации о необходимости соблюдать кратность приема препарата;
- назначение препарата без учета современных сведений о чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам;
- отсутствие комплаентности.

С 1 июля 2013 г. вступил в силу приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н «Об утверждении Порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» (далее – приказ № 1175н). Согласно приказу № 1175н лекарственные препараты назначает и выписывает медицинский работник по международному непатентованному наименованию (МНН), а при его отсутствии – по группировочному наименованию. При отсутствии МНН и группировочного наименования медицинский работник выписывает лекарственный препарат по торговому наименованию. Согласно распоряжению Правительства РФ от 28 декабря 2012 г. № 2579 «План мероприятий “Развитие конкуренции и совершенствование антимонопольной политики”» (в части, касающейся рынка лекарственных препаратов) соблюдение требований выписывания лекарственных препаратов на рецептурных бланках по МНН контролируют Минздрав России и Федеральная антимонопольная служба. С 2014 г. будет установлена административная ответственность медицинских работников за несоблюдение требований выписывания лекарственных препаратов на рецептурных бланках по МНН. Кроме того, согласно приказу № 1175н необходимо обозначать способ применения лекарственного препарата с указанием дозы, частоты, времени приема относительно сна (утром, на ночь) и его длительности, а для лекарственных

препаратов, взаимодействующих с пищей, – времени их употребления относительно приема пищи. В табл. 3 приведены данные о применении антимикробных средств согласно европейским и российским рекомендациям и с учетом приказа № 1175н [6, 7, 13, 14].

При выборе препарата для лечения уретрита важно учитывать не только его эффективность в отношении возбудителя, но и удобство приема препарата, возможные побочные эффекты, снижающие комплаентность.

Известно, что нежелательные лекарственные явления у женщин возникают чаще, чем у мужчин [15]. Это обусловлено не только половыми различиями уровня гормонов, фармакокинетики и фармакодинамики, но также гендерными различиями (то есть культурными или поведенческими). Женщины чаще употребляют лекарственные препараты, и у них чаще развиваются нежелательные явления. Взаимодействия между лекарственными препаратами, лекарственными средствами и биологически активными добавками, лекарственными средствами и фитопрепаратами, а также курение могут менять фармакокинетические и фармакодинамические показатели и приводить к возможным различиям в частоте возникновения нежелательных реакций [16]. Например, на степень и скорость всасывания из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) влияют секреция желудочного сока, наличие пепсина, скорость эвакуации желудочного содержимого, кровообращение в органах ЖКТ и площадь поверхности всасывания. Кроме того, важны молекулярный размер препарата и степень его ионизации, а также пристеночный метаболизм и транспорт через стенку органов ЖКТ [17]. В ряде исследований было показано, что эвакуация желудочного содержимого у женщин происходит медленнее, чем у мужчин, что замедляет всасывание лекарственных препаратов из дистальных отделов ЖКТ [18, 19]. Кроме того, у женщин выше pH желудочного сока. Точные механизмы, лежащие в основе этих закономерностей, неизвестны. Предполагается, что на них влияют стероидные гормоны, однако полученные данные не позволяют сделать окончательные выводы [16].

Важно проинформировать женщину о возможных побочных эффектах антимикробных препаратов и мерах, с помощью которых эти проявления можно максимально снизить. Например, при приеме метронидазола и фуразолидона могут отмечаться тошнота, рвота, горький или металлический привкус во рту, кожные реакции, эозинофилия, аллергические инфильтраты легких. Часто такие явления расценивают как побочный эффект и индивидуальную непереносимость препарата либо аллергическую реакцию на него, что в итоге приводит к его отмене. На самом деле метронидазол и фуразолидон могут вызвать массивный распад чувствительных к ним микроорганизмов. Продукты распада токсинообразующих организмов всасываются в кровь и приводят к появлению указанных симптомов, ухудшая общее самочувствие. Интоксикация продуктами распада микроорганизмов называется реакцией Яриша – Герксгеймера. В дальнейшем, по мере сокращения количества патогенных микроорганизмов, эти явления исчезают без отмены препарата. Как правило, при назначении повторных курсов подобная реакция не повторяется. При сильной реакции Яриша – Герксгеймера необходимо при-

остановить прием препарата до прекращения симптомов (на 12–24 часа), провести дезинтоксикацию, назначить короткий курс адсорбентов, увеличить объем потребляемой жидкости, отдыхать достаточное количество времени.

Способ приема препарата также очень важен для поддержания комплаентности у пациентов. 30% больных испытывают сложности при проглатывании таблеток или капсул, и только треть из них обсуждают эту проблему с врачом. Диспергируемые таблетки отличаются особой технологией изготовления, в связи с чем их можно принимать тремя способами:

- проглотить целиком;
- разжевать;
- растворить в воде до получения суспензии.

Диспергируемая форма таблеток имеет и другие преимущества перед традиционными лекарственными формами:

1. Равномерность и стабильность всасывания компонентов препарата, а значит, предсказуемая клиническая эффективность.
2. Сокращение времени нахождения действующего вещества в кишечнике и снижение «остаточной концентрации», а следовательно, снижение риска развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ, в том числе антибиотик-ассоциированной диареи.
3. Выбор удобного способа приема, легкость применения и хранения, а потому повышение комплаентности к проводимой терапии.
4. Прогнозируемый результат лечения, профилактики рецидивов, сокращение затрат на дополнительное обследование и лечение, что приводит к высокому фармакоэкономическому преимуществу по сравнению с другими формами антибиотиков.

Согласно определению ВОЗ препарат, пригодный для лечения инфекций, передаваемых половым путем, должен соответствовать следующим критериям:

- высокая эффективность;
- приемлемая токсичность, по отношению к которой бактериальная резистентность либо маловероятна, либо отсрочена;
- пероральный способ применения;
- возможность приема разовой дозы;
- отсутствие противопоказаний для кормящих матерей и беременных.

В условиях роста резистентности уропатогенов к фторхинолонам и ко-тримоксазолу возрастает роль цефалоспоринов третьего поколения в лечении неосложненной ИМП у амбулаторных больных.

Цефиксим в форме диспергируемых таблеток обладает более высокой активностью в отношении основных возбудителей уретрита по сравнению с фторхинолонами. Он активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter diversus*, *Streptococcus pyogenes*, *St. agalactiae* и др. Терапевтическое действие цефиксима проявляется через 3–4 часа после приема. Показано, что после приема препарата в дозе 400 мг его максимальная концентрация в сыворотке крови достигается между 3 и 5 часами, медиана времени достижения пиковой концентрации (T_{max}) составляет 4 часа. Пиковые концентрации в тканях достигаются позднее, чем в сыворотке, T_{max} для тканей составляет 6 часов [20]. Цефиксим созда-

ет высокие концентрации во многих органах и тканях и, что важно при лечении ИМП, выводится с мочой преимущественно в неизмененном виде. В моче цефиксим создает концентрации, во много раз превышающие минимальные подавляющие концентрации для большинства микроорганизмов, вызывающих ИМП. Изучено содержание цефиксима в моче при его применении в дозе 200 мг 2 р/сут и 400 мг 1 р/сут в течение 15 дней. На 15-й день через 2–4 часа после приема последней дозы препарата концентрация цефиксима в моче составляла 29 мг/л при применении в дозе 200 мг 2 р/сут и 43 мг/л при применении в дозе 400 мг 1 р/сут [21]. Цефиксим – единственный пероральный антибиотик, рекомендованный ВОЗ для лечения острой неосложненной гонореи одной дозой. Доксициклина моногидрат в форме диспергируемых таблеток – полусинтетический тетрациклин, содержащий вместо молекулы гидрохлорида молекулу моногидрата доксициклина, за счет чего уменьшаются раздражающее действие на слизистую желудка и риск развития язвенно-эрозивных поражений пищевода. Такие поражения зарегистрированы при приеме доксициклина гидрохлорида, если пациент не запивает препарат достаточным количеством жидкости и после его употребления принимает горизонтальное положение. При хламидийном уретрите доксициклин (7-дневный курс) достоверно превосходит азитромицин по микробиологической эффективности. При феномене интернализации, когда микроорганизм проникает внутрь эпителия и таким образом становится защищенным от действия бета-лактамов антибиотиков, вариантом выбора становится современный 16-членный макролид – джозамицин. Джозамицин характеризуется рядом преимуществ:

- высокой концентрацией в секрете слизистых оболочек, высокой степенью проникновения внутрь клеток;
- высокой эффективностью при моно- и смешанных инфекциях (подтверждено в ходе клинических исследований);
- отсутствием мотилиноподобного действия и, соответственно, низким риском нежелательных реакций со стороны ЖКТ;
- низкой вероятностью ингибирования микросомальных ферментов печени и потому низким риском лекарственных взаимодействий;
- способностью накапливаться в фагоцитах;
- низким потенциалом развития резистентности;
- возможностью применения при беременности.

Если процесс приобрел хроническое течение, необходимо учитывать особенности патофизиологии и патоморфологии хронического воспаления слизистых нижних мочевыводящих путей:

- локальную морфологическую дегенерацию;
- возможность незавершенного фагоцитоза;
- возможность феномена интернализации;
- возможность образования биопленки.

Бактерии в хронических очагах находятся в состоянии биопленки и, как правило, имеют форму латентной, дремлющей инфекции, находясь в состоянии относительного анабиоза. Поэтому они гораздо менее чувствительны к антибиотикам, поскольку многие препараты активны лишь в отношении интенсивно размножающихся бактериальных микроорганизмов. Джозамицин – препарат выбора для воздействия

на микроорганизмы в составе биопленок. Также это препарат выбора при непереносимости пенициллинов, неэффективности стартовой терапии бета-лактамами (поскольку возможен феномен интернализации). Неоспоримы преимущества джозамицина и при урогенитальных инфекциях. Он показал высокую эффективность *in vitro* в отношении *S. trachomatis* и всех урогенитальных микоплазм, включая *M. hominis*. Высокая эффективность при хламидиозе, смешанных микоплазменных и хламидийных инфекциях подтверждена в многочисленных исследованиях. Таким образом, выбирая антибиотик для лечения уретрита, мы должны стараться, чтобы он максимально соответствовал характеристике «идеального» антибиотика:

- активность в отношении основных патогенов;
- доказанная клиническая эффективность;
- низкая частота резистентности;
- низкая токсичность;
- удобный режим дозирования и введения;
- возможность амбулаторного применения.

Госпитализация женщин с уретритом показана при развитии осложнений – острой задержки мочеиспускания и острого цистита. Осложнения, к которым может привести уретрит, – цистит, цистопиелит, вторичная стриктура мочевыводящих путей. В большинстве случаев ИМП у женщин связана с половой жизнью, поэтому такие поведенческие факторы, как соблюдение гигиены половой жизни и опорожнение мочевого пузыря до и после полового акта, снижают риск развития уретрита.

Заключение

Знание традиционных возбудителей ИМП во всем мире давно стало главной предпосылкой эффективности эмпирической терапии. Однако в последнее время все больше сказывается фактор развития резистентности, а порой и мультирезистентности этой хорошо известной флоры. В настоящее время применение антибиотиков становится предметом жарких и острых дискуссий. Оказывается, употребление антибиотиков играет важную роль и в развитии ИМП. Установлено, что у женщин всех возрастных групп после применения антибиотиков статистически значимо возрастает вероятность возникновения ИМП [4, 22]. Следовательно, тщательная и быстрая диагностика, хорошее знание спектров воздействия, свойств и лечебных доз назначаемых препаратов, взвешенный и разумный подход к выбору варианта лечения – это и есть основная стратегия рациональной терапии уретритов, в том числе антибиотиками. 

Литература

1. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г., Аполихин О.И. Урология. Учебник для вузов / под ред. Н.А. Лопаткина. 6-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 520 с.
2. Bacheller C.D., Bernstein J.M. Urinary tract infections // Med. Clin. North. Am. 1997. Vol. 81. № 3. P. 719–730.
3. Kunin C.M. Urinary tract infections in females // Clin. Infect. Dis. 1994. Vol. 18. № 1. P. 1–10.
4. Foxman B., Barlow R., D'Arcy H. et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs // Ann. Epidemiol. 2000. Vol. 10. № 8. P. 509–515.
5. Jolleys J.V. The reported prevalence of urinary symptoms in women in one rural general practice // Br. J. Gen. Pract. 1990. Vol. 40. № 337. P. 335–337.
6. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М., 2012.
7. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H. et al. Guidelines on Urological Infections: European Association of Urology, 2012.
8. Schaeffer A.J. New concepts in the pathogenesis of urinary tract infections // Urol. Clin. North Am. 2002. Vol. 29. № 1. P. 241–250.
9. Costerton W., Veeh R., Shirtliff M. et al. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 112. № 10. P. 1466–1477.
10. Коколина В.Н. Гинекология детского возраста. М.: Медпрактика, 2003. 268 с.
11. Лузан Н.В. Лечебно-профилактическая помощь детям и подросткам с инфекциями, передаваемыми половым путем (концепция профилактики и организационная модель): автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2001. 43 с.
12. Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 464 с.
13. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемым половым путем, и урогенитальными инфекциями. М.: Деловой экспресс, 2012.
14. Stark R.P., Maki D.G. Bacteriuria in the catheterized patient. What quantitative level of bacteriuria is relevant? // N. Engl. J. Med. 1984. Vol. 311. № 9. P. 560–564.
15. Kando J.C., Yonkers K.A., Cole J.O. Gender as a risk factor for adverse events to medications // Drugs. 1995. Vol. 50. № 1. P. 1–6.
16. Аткинсон А.Дж., Абернети Д.Р., Дэниэлс Ч.И. и др. Принципы клинической фармакологии. М.: Практическая медицина, 2013. 556 с.
17. Gandhi M., Aweeka F., Greenblatt R.M., Blaschke T.F. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2004. № 44. P. 499–523.
18. Datz F.L., Christian P.E., Moore J. Gender-related differences in gastric emptying // J. Nucl. Med. 1987. Vol. 28. № 7. P. 1204–1207.
19. Degen L.P., Phillips S.F. Variability of gastrointestinal transit in healthy women and men // Gut. 1996. Vol. 39. № 2. P. 299–305.
20. Brogden R.N., Campoli-Richards D.M. Cefixime. A review of its antibacterial activity. Pharmacokinetic properties and therapeutic potential // Drugs. 1989. Vol. 38. № 4. P. 524–550.
21. Faulkner R.D., Bohaychuk W., Desjardins R.E. et al. Pharmacokinetics of cefixime after once-a-day and twice-a-day dosing to steady state // J. Clin. Pharmacol. 1987. Vol. 27. № 10. P. 807–812.
22. Reid G., Bruce A.W., Cook R.L., Llano M. Effect on urogenital flora of antibiotic therapy for urinary tract infection // Scand. J. Infect. Dis. 1990. Vol. 22. № 1. P. 43–47.

НАСЛАЖДАЯСЬ ЗДОРОВЬЕМ



Вильпрафен®

джозамицин, 500 мг



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

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

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



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Рациональная фармакотерапия ожирения: особенности применения препарата Редуксин®

М.В. Журавлева¹, д.м.н., проф.; Т.М. Черных², д.м.н., проф.

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

² ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко»

Ожирение является одним из самых распространенных заболеваний в экономически развитых странах: четверть населения имеет массу тела, более чем на 15% превышающую норму. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при сохранении существующих темпов роста заболеваемости к 2025 г. в мире будет насчитываться свыше 300 млн человек с ожирением [1]. По данным анкетирования агентства Synovate Comcon, в России распространенность избыточной массы тела и ожирения составляет 46,5% среди мужчин и 51,7% среди женщин. Избыточный вес способствует развитию артериальной гипертонии, сахарного диабета 2 типа, подагры, повышает риск ряда онкологических заболеваний. Около 40% случаев рака толстой кишки и 25% случаев рака молочной железы связаны с ожирением [2, 3]. По данным Фремингемского исследования, ожирение повышает риск внезапной смерти в 2,8 раза, инсульта – в 2 раза, сердечной недостаточности – в 1,9 раза, ишемической болезни сердца – в 1,5 раза [4]. В 1998 г. ВОЗ отнесла ожирение к хроническим заболеваниям, требующим пожизненной терапии. При ее отсутствии заболевание прогрессирует и приводит к развитию осложнений [3]. Именно поэтому целью лечения ожирения является не только снижение массы тела, но также предупреждение развития тяжелых осложнений и удержание достигнутых результатов [5]. Как показали результаты многочисленных исследований, даже незначительное снижение массы тела уменьшает риск развития сердечно-сосудистых и других осложнений.

В рекомендациях по лечению ожирения сказано, что первостепенная задача терапии состоит в потере

5–10% массы тела и поддержании достигнутого веса, а не в достижении идеальной массы тела [6]. Рекомендованное ВОЗ использование умеренно гипокалорийного питания с ограничением потребления жира до 25–30% общей суточной калорийности рациона – наиболее доказанный в плане эффективности и безопасности способ лечения ожирения. Однако большинству людей с ожирением в повседневной жизни сложно соблюдать сбалансированное рациональное питание и увеличивать физическую нагрузку, особенно на долгосрочной основе. Если с помощью диеты, физических нагрузок, изменения образа жизни в течение 6 месяцев не удастся добиться снижения веса на 5–10%, целесообразно назначать медикаментозную терапию, особенно пациентам, имеющим такие факторы риска, как гиперлипидемия, гипертония, сахарный диабет. Хотя у большинства пациентов медикаментозная терапия приводит к потере только 5–15% массы тела, даже такое снижение веса значительно улучшает состояние здоровья [6, 7].

Как известно, физиологическая система регуляции аппетита включает центральные и периферические звенья. К периферическим условно относят концевые элементы вкусового, обонятельного и зрительного анализаторов, чувствительные нервные окончания в пищеварительном тракте. К центральным – соответствующие ядра гипоталамуса: латеральные (так называемый центр голода) и вентромедиальные (центр насыщения). Как центростремительная, так и центробежная импульсация в этой системе распространяется главным образом через серотонинергические (5-HT_{1B}- и 5-HT_{2C}-рецепторы), катехоламинергические (альфа-1-, бета-1- и бета-2-адренорецепторы) и дофаминергические (D₁-рецепторы) медиаторные механизмы. В значительной степени

аппетит зависит от функционального состояния лимбической системы, коры головного мозга (особенно лобных долей), тканевого метаболизма [8].

По механизму действия препараты для лечения ожирения можно разделить на три группы:

- снижающие потребление пищи (аноректики): Теронак, Минифаж, Редуксин® (сIBUTРАМИН + микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ)), Прозак, Изолипан, Тримекс;
- увеличивающие расход энергии (термогенные симпатомиметики): эфедрин, кофеин, Редуксин®;
- уменьшающие всасывание питательных веществ: Ксеникал [1].

Сибутрамин обладает как анорексигенными свойствами, так и способностью увеличивать расход энергии. Он действует в центральных и норадреналин- и серотонинергических синапсах, ингибируя обратный захват обоих медиаторов. В организме деметилируется и образует метаболиты, превосходящие по активности исходное вещество. Параллельно с подавлением аппетита сибутрамин увеличивает термогенез. Уменьшение массы тела сопровождается снижением в крови концентраций триглицеридов, общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и мочевой кислоты на фоне роста липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [8].

Сибутрамина гидрохлорид ингибирует обратный захват норадреналина, серотонина и дофамина в центральной нервной системе. Причем ингибирование захвата норадреналина (норадреналина) и серотонина в 3 раза сильнее, чем дофамина. Два активных метаболита сибутрамина также ингибируют обратный захват норадреналина и серотонина. Повышение уровня серотонина в центральной нервной системе приводит к повышению чувства насыщения, что, в свою очередь, способствует меньшему потреблению калорий. В клинических исследованиях, проведенных за рубежом, было продемонстрировано, что прием сибутрамина позволяет достичь более значительной потери веса по сравнению с плацебо [6, 9–13]. Потеря веса отмечалась даже у тех пациентов, которые принимали сибутрамин, не соблюдая гипокалорийную диету, и не стремились изменить образ жизни. Тем не менее 5–10%-ной потери веса достигали пациенты, которые сочетали прием сибутрамина с гипокалорийной диетой и модификацией образа жизни [6, 9].

Исследования показали, что наибольшая потеря веса достигается приблизительно через 6 месяцев приема препарата и остается неизменной практически в течение года [6, 9–11]. Поскольку эффекты сибутрамина сохраняются как минимум 12 месяцев, он может быть рекомендован для длительного лечения ожирения.

В одном из исследований потеря веса через год составила 5% и более у 40% пациентов, получавших сибутрамин, по сравнению с 8–10% пациентов, получавших плацебо. Снижение веса на 10% и более отмечалось у 13% в группе сибутрамина (против 5% в группе плацебо) [6, 10].

В другом небольшом исследовании 86% пациентов, сочетавших прием сибутрамина с очень низкокалорийной диетой, добились более чем 5%-ной потери веса (против 55% пациентов, принимавших плацебо). При этом у 75% пациентов, получавших сибутрамин, сохранялся полученный результат в те-

чение года (против 42% пациентов из группы плацебо) [6, 11].

На фоне потери веса, достигнутой за счет приема сибутрамина, отмечается улучшение показателей гликемии, липидного профиля, уровня мочевой кислоты и уменьшается абдоминальное ожирение [6, 9, 10, 13].

В исследованиях, посвященных изучению действия сибутрамина, было отмечено повышение уровней систолического и диастолического артериального давления (АД) в среднем на 1–3 мм рт. ст. и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 4–5 уд/мин в группе активного вещества по сравнению с группой плацебо [6, 14]. Пациентам с неадекватной компенсацией гипертонической болезни, ишемической болезнью сердца, другой кардиальной патологией, аритмиями, а также тем, кто перенес инсульт, не следует принимать сибутрамин. Перед назначением, а также в процессе его приема необходимо контролировать уровень АД и ЧСС. Двукратное повышение АД в покое на 10 мм рт. ст. и/или увеличение ЧСС в покое на 10 уд/мин во время терапии сибутрамином служит поводом для снижения дозы препарата или его отмены. К другим наиболее часто встречающимся побочным эффектам сибутрамина относятся сухость во рту, анорексия, бессонница и запоры [6].

Сибутрамин не следует принимать во время и в ближайшие 2 недели после лечения ингибиторами моноаминоксидазы из-за риска повышения активности норадреналина и, как следствие, развития гипертонического криза. Кроме того, не рекомендуется сочетать сибутрамин с препаратами, способными повышать АД. Сибутрамин назначают пациентам с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² или пациентам с ИМТ ≥ 27 кг/м², имеющим факторы риска, такие как диабет и дислипидемия [14]. Прием сибутрамина рекомендуется сочетать с гипокалорийной диетой. Начальная доза – 10 мг однократно утром. Если потеря веса за 4 недели не превысила 2 кг, дозу препарата можно увеличить до 15 мг. Врачи должны помнить о важности контроля АД и ЧСС при коррекции дозы сибутрамина [6].

В российской клинической практике широко применяется комплексный препарат Редуксин® (на территории РФ зарегистрирован с 20 октября 2006 г.), содержащий кроме сибутрамина микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ).

МКЦ является энтеросорбентом, обладает сорбционными свойствами и неспецифическим дезинтоксикационным действием. Связывает и выводит из организма различные микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности, токсины экзогенной и эндогенной природы, аллергены, ксенобиотики, а также избыток некоторых продуктов обмена веществ и метаболитов, ответственных за развитие эндогенного токсикоза.

Препарат Редуксин® (сIBUTРАМИН + МКЦ) широко изучен в России. Т.И. Романцова и соавт. (2012) в открытом проспективном нерандомизированном исследовании изучали развитие осложнений и влияние медикаментозной терапии Редуксином у больных ожирением на характер распределения жировой ткани по данным МРТ. В исследование длительностью 20 недель был включен 31 пациент в возрасте от 20 до 65 лет с наличием экзогенно-конституционного ожирения. Площадь висцеральной и подкожной жи-

ровой ткани в абдоминальной области определяли методом МРТ. Также определялись антропометрические данные, ИМТ, соотношение площадей висцеральной и подкожной жировой ткани. На фоне терапии сибутрамином (Редуксин®) в течение 5 месяцев у 79% больных было достигнуто клинически значимое ($\geq 5\%$) снижение массы тела и ИМТ. Это сопровождалось статистически значимым (в среднем на 9 см) уменьшением окружности талии за счет снижения количества подкожной и висцеральной жировой ткани в абдоминальной области (подтверждено результатами МРТ) [15].

Чтобы оценить эффективность действия Редуксина на динамику массы тела и параметров гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа, на базе кафедры эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России было проведено наблюдение. Группа из 20 больных сахарным диабетом 2 типа, страдавших ожирением и прошедших специальный курс обучения (здоровое питание + физические нагрузки), получала терапию Редуксином в дозе 10 мг утром. Дозу препарата увеличивали до 15 мг в сутки через 4 недели при снижении массы тела менее чем на 5%. Наблюдение за данной группой больных проводилось в течение 16 недель, контрольные визиты осуществлялись каждые 4 недели. Через 12 недель терапии Редуксином и соблюдения умеренно гипокалорийного питания отмечалось достоверное снижение массы тела в среднем по группе на 8,6 кг, ИМТ – на 4,9 кг/м², окружности талии – на 7,9 см. Масса жировой ткани уменьшилась на 2,8% от первоначального уровня. На фоне приема Редуксина 70% больных достигли снижения веса более чем на 5% от исходного, около 30% – более чем на 10%. Отмечалась положительная динамика показателей гликемии как натощак, так и постпрандиально, что привело к улучшению показателей гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Важнейшие биохимические параметры, отражающие функциональное состояние печени, желудочно-кишечного тракта и почек, были в пределах нормы и оставались таковыми к концу 12-недельной терапии Редуксином. Проведенные исследования показали хорошую переносимость и безопасность препарата Редуксин® при длительном применении в отсутствие возникновения зависимости. Было подтверждено, что Редуксин® оказывает положительное воздействие на сопутствующие ожирению нарушения метаболизма и течение ассоциированных заболеваний. Терапия Редуксином позволяет эффективно снижать вес и приводит к улучшению основных параметров гликемического контроля [7, 16].

А.М. Мкртумян и соавт. (2008) изучали терапевтическую эффективность Редуксина и его влияние на сердечно-сосудистые факторы риска, цитокиновый статус и эндотелиальную функцию у пациентов с метаболическим синдромом. У 20 больных (13 женщин и 7 мужчин) в возрасте от 20 до 47 лет (медиана – 35 лет [17]) с ИМТ >27 кг/м² проводилась терапия Редуксином в течение 13 недель (1 неделя – вводный период, 12 недель – период лечения). Через 12 недель лечения у всех больных снижалась масса тела (от 2,6 до 15 кг). За период наблюдения у 80% больных окружность талии уменьшилась не менее чем на 4 см, у 20% – на 10 см и более. Уменьшилась также окружность

бедер. В ходе исследования было показано, что регулярная терапия Редуксином в комбинации с немедикаментозными методами позволяет значительно снизить массу тела и висцеральной жировой ткани, не оказывает отрицательного влияния на АД у больных метаболическим синдромом с контролируемой артериальной гипертензией. Лечение Редуксином сопровождается снижением базальной и стимулированной гиперинсулинемии, улучшением чувствительности тканей к инсулину и функции эндотелия. Кроме того, отмечается снижение веса без отрицательного влияния на показатели сердечно-сосудистой системы [3].

Н.В. Ворохобина и соавт. изучили эффективность использования препарата Редуксин® (сибутрамин + МКЦ) у 10 пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Избыточная масса тела была выявлена у 2 пациентов (ИМТ 25 и 29,9 кг/м²), ожирение 1-й степени (ИМТ 30–34,8 кг/м²) – у 3 пациентов, ожирение 2-й степени (ИМТ 35–37,7 кг/м²) – у 5 пациентов. Исходно и через 3 месяца наблюдения у всех пациентов определяли массу тела, ИМТ, окружность талии, соотношение окружности талии к окружности бедер, уровень АД, гликемии натощак, HbA1c, аланинаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, ХС, триглицеридов. Редуксин® назначали по 10 мг в сутки в течение первого месяца и по 15 мг в сутки в течение последующих двух месяцев наблюдения. Через 12 недель лечения Редуксином у пациентов с метаболическим синдромом наблюдалось снижение среднего уровня гликемии натощак, HbA1c, общего ХС и триглицеридов. Среднее систолическое и диастолическое АД, а также ЧСС в конце лечения не отличались от таковых до начала приема Редуксина. Через 12 недель терапии Редуксином в подгруппе больных с метаболическим синдромом снижение массы тела составило в среднем 6,9 кг, ИМТ в среднем снизился на 2,36 кг/м², окружность талии – на 4 см. У больных с избыточной массой тела и ожирением 1–2-й степени потеря веса составила в среднем 10,2 кг, ИМТ в среднем снизился на 4,52 кг/м², окружность талии – на 8 см. Большинство пациентов отмечали хорошую переносимость препарата, быстрое наступление чувства насыщения и более легкое соблюдение принципов рационального питания [4]. Р.А. Манушарова и Э.И. Черкезова (2008) применяли Редуксин® у 30 пациентов с ожирением, 32 пациента получали комбинированную терапию – Редуксин® + орлистат. Через 12 недель лечения снижение массы тела в группе монотерапии Редуксином составило 6 кг. Выраженных побочных эффектов не наблюдалось. В группе комбинированной терапии через 12 недель масса тела снизилась на 10 кг, систолическое АД – на 35 мм рт. ст., диастолическое – на 15 мм рт. ст. Клинически значимо уменьшились показатели липидного обмена (ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды) и уровень гликемии. На фоне комплексного применения Редуксина и орлистата было отмечено значительное снижение концентрации тестостерона и повышение уровня глобулина, связывающего половые гормоны. Нормализация уровня гормонов привела к положительным изменениям в характере менструального цикла. По результатам исследования был сделан вывод, что комбинированное лечение ожирения препаратами центрального и периферического действия не только сопровождается сниже-

нием массы тела, регуляцией липидного и углеводного обмена и уровня АД, но и приводит к положительным изменениям в репродуктивной системе [5]. Открытое несравнительное нерандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Редуксин® длительностью 3 месяца проводилось на базе ФГУ «Эндокринологический научный центр» Росмедтехнологий. В исследовании участвовали 30 пациентов. Как продемонстрировали результаты исследования, терапия Редуксином позволяет большинству пациентов с метаболическим синдромом (56%) добиться клинически значимого снижения массы тела ($\geq 5\%$) уже после 12 недель лечения. При этом 20% пациентов удалось снизить вес более чем на 10% от исходного. На фоне приема Редуксина отмечалась потеря массы тела преимущественно за счет жировой ткани. Результаты проведенного исследования показали, что терапия Редуксином в сочетании с гипокалорийным питанием в течение 12 недель сопровождалась статистически значимым снижением концентрации общего ХС, триглицеридов и глюкозы в сыворотке крови, а также увеличением уровня ХС ЛПВП.

Значимого изменения уровня ХС ЛПНП зарегистрировано не было. Проведенное лечение позволило снять диагноз метаболического синдрома (по критериям IDF (International Diabetes Federation, Международная диабетическая федерация) 2005 г.) у 48% пациентов. Полученные результаты согласуются с данными многочисленных исследований по изучению эффективности применения сибутрамина у больных ожирением и метаболическим синдромом и свидетельствуют о том, что применение препарата Редуксин® у пациентов с метаболическим синдромом приводит к значимому улучшению антропометрических показателей, улучшению показателей липидного обмена, снижению уровня АД. Это позволяет сократить спектр факторов риска развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории больных (рис. 1) [19].

Е.В. Бирюкова и И.В. Соловьева привели результаты открытого неконтролируемого исследования применения препарата Редуксин® у больных остеоартрозом [20]. Под наблюдением находились 28 больных ожирением с остеоартрозом коленных суставов II и III стадии. Все больные – женщины в возрасте 45–65 лет (средний ИМТ $37,6 \pm 8,8 \text{ кг/м}^2$). В течение 24 недель пациентки получали Редуксин® по 10–15 мг/сут на фоне гипокалорийного питания с дефицитом 500–600 ккал по сравнению с расчетным показателем суточной калорийности. Все больные полностью завершили курс лечения Редуксином. На фоне комплексной терапии у всех пациенток наблюдалась положительная динамика антропометрических показателей. Похудение при применении сибутрамина сопровождалось уменьшением симптомов остеоартроза (по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)). Больные отмечали улучшение качества жизни на 40% (по шкале ВАШ). Кроме того, суммарный индекс WOMAC снизился на 58,2%. Под влиянием Редуксина снижение массы тела сопровождалось положительной динамикой уровней ряда сердечно-сосудистых факторов риска: уменьшилась концентрация общего ХС и триглицеридов на 11 и 17% соответственно. Одновременно возросла концентрация

ЛПВП на 7,3%. Согласно анализу данных индивидуального дневника питания и мнения пациентов, регулярный прием Редуксина в дозе 10–15 мг позволяет легко и эффективно соблюдать рекомендации врача по низкокалорийному питанию. Переносимость препарата хорошая. Достоверных изменений показателей АД и ЧСС не отмечено. Полученные результаты позволяют рассматривать Редуксин® как препарат выбора для больных ожирением, страдающих остеоартрозом коленных суставов [9].

Последние несколько лет в научных кругах обсуждаются вопросы безопасности использования сибутрамина у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. За рубежом были проведены крупные исследования эффективности и безопасности сибутрамина у таких больных. Общее количество включенных в исследования пациентов составило около 27 тыс. (13 440 пациентов в когортных ретроспективных исследованиях в Германии и Великобритании, период наблюдения с 1999 по 2008 г., и около 13 000 пациентов в международном исследовании SCOUT, период наблюдения с 2003 по 2008 г.) [17, 21–24].

Всероссийская наблюдательная неинтервенционная программа мониторинга безопасности применения препарата Редуксин® (сибутрамин + МКЦ) – «Вес-

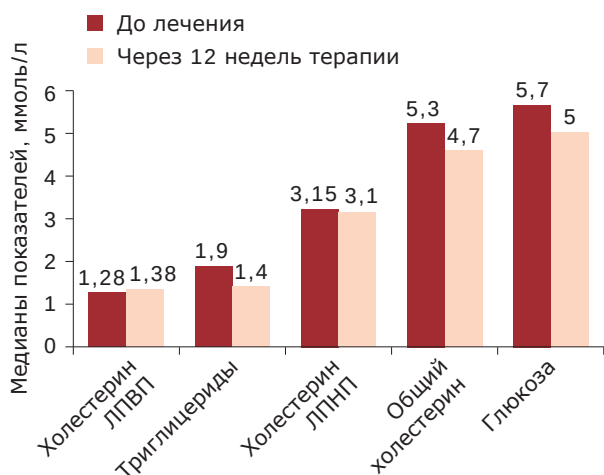


Рис. 1. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии Редуксином

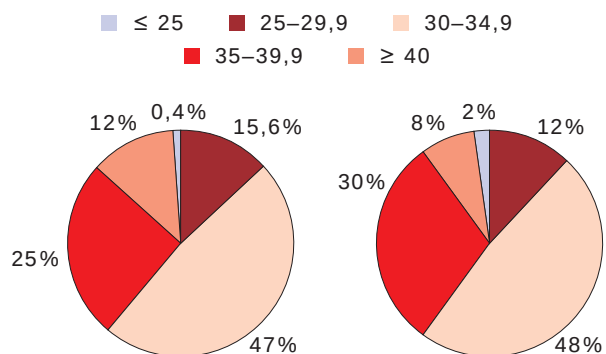


Рис. 2. Распределение пациентов по индексу массы тела (кг/м²) до лечения и после 6 месяцев терапии

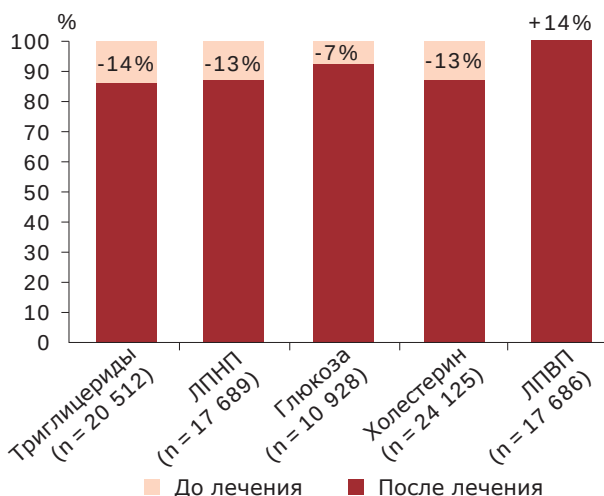


Рис. 3. Изменение показателей липидограммы до и после лечения препаратом Редуксин®

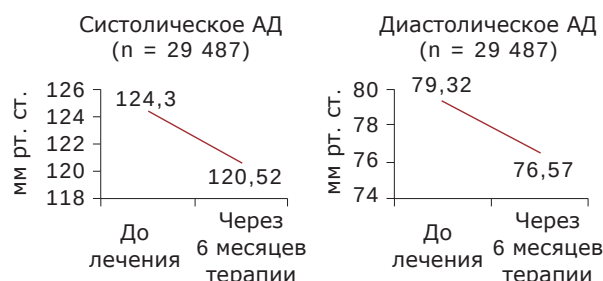
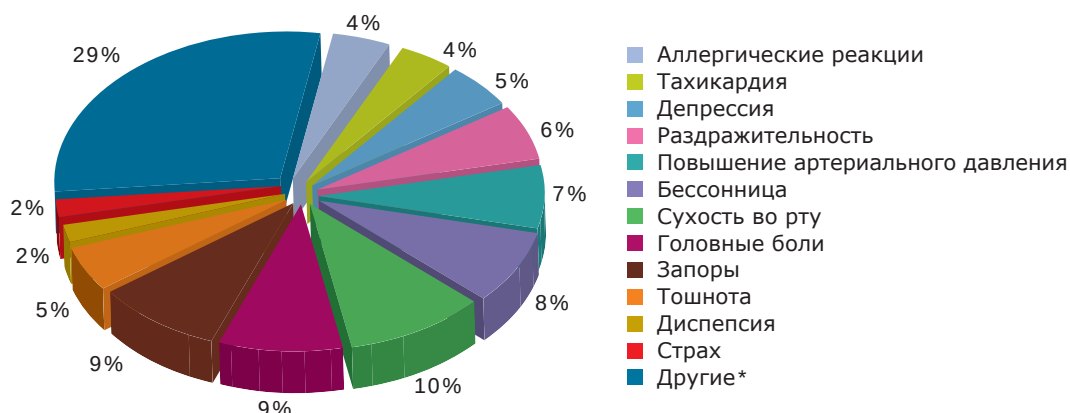


Рис. 4. Динамика показателей артериального давления (АД) через 6 месяцев терапии препаратом Редуксин®



Рис. 5. Динамика показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) через 6 месяцев терапии препаратом Редуксин®



* Единичные неповторяющиеся нежелательные явления.

Рис. 6. Нежелательные явления у пациентов на фоне применения препарата Редуксин®

на» – самое крупномасштабное наблюдательное исследование пациентов с ожирением в мире.

Целью программы «Весна» стало масштабное изучение безопасности применения препарата Редуксин® (сибутрамин + МКЦ) для снижения массы тела и сохранения достигнутого веса при 6-месячном курсе терапии больных с алиментарным ожирением в рутинной клинической практике. «Весна» – междисциплинарная программа, обобщающая опыт 1520 врачей различных специальностей – эндокринологов, гинекологов, кардиологов, терапевтов, гастроэнтерологов, неврологов из 592 российских лечебно-профилактических учреждений. В программе участвовало 34 719 пациентов. В результате 6-месячной терапии Редуксином 14 444 больным сняли диагноз ожирения, 3808 больных достигли своего идеального веса, 14 576 пациентов добились целевого снижения веса на 10–14%.

Средние изменения антропометрических данных составили: вес – 14,3%, ИМТ – 14,2%, окружность талии – 10,4% (рис. 2).

На фоне 6-месячной терапии Редуксином (сибутрамин + МКЦ) наблюдалось благоприятное изменение показателей липидограммы, увеличение антиатерогенных ЛПВП на 14%, снижение триглицеридов на 14% и ЛПНП и общего ХС на 13% (рис. 3).

Таким образом, отмечено положительное влияние Редуксина на основные параметры липидного обмена и гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

При оценке динамики показателей сердечно-сосудистой деятельности (АД и ЧСС) зарегистрировано снижение систолического АД в среднем на 3,78 мм рт. ст., диастолического – в среднем на 2,75 мм рт. ст. (рис. 4). Снижение ЧСС составило в среднем 3 уд/мин (рис. 5). Это свидетельствует об отсутствии увеличения риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений при терапии Редуксином.

Препарат Редуксин® продемонстрировал хорошую переносимость при 6-месячной терапии. Общее количество пациентов, имевших нежелательные явления, составило 921 человек (2,8%). Серьезных нежелательных явлений выявлено не было. Наибольшее количество нежелательных явлений составили единичные неповторяющиеся нежелательные явления (29%). Среди более частых нежелательных явлений 10% пациентов отмечали сухость во рту, 9% – за-



ПримаВера

ВСЕРОССИЙСКАЯ ПРОГРАММА БЕЗОПАСНОГО СНИЖЕНИЯ ВЕСА

ВСЕРОССИЙСКАЯ ПРОГРАММА БЕЗОПАСНОГО СНИЖЕНИЯ ВЕСА

Подробности на сайте:

primavera.pro

И по телефону горячей линии

БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ
8-800-100-102-1



поры, 9% – головную боль, 8% – нарушение сна (рис. 6). Как правило, эти явления были выражены в слабой степени и уменьшались по мере продолжения приема препарата. У подавляющего большинства больных не потребовалось отмены препарата из-за нежелательных явлений.

Снижение веса привело к улучшению качества жизни пациентов.

Программа «Весна» показала, что снижение веса под контролем врача с использованием препарата Редуксин® позволяет добиться высоких результатов и улучшить качество жизни пациентов [25, 26].

Результаты программы «Весна» и других исследований, проведенных в России с участием пациентов, получавших препарат Редуксин®, совпадают с данными зарубежных исследований, продемонстрировавших низкий риск и высокую эффективность применения препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН + МКЦ) в медицинской практике. 

Литература

1. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Ожирение и репродуктивная функция // Трудный пациент. 2011. Т. 9. № 8–9. С. 21–24.
2. De Pergola G., Nardecchia A., Giagulli V.A. et al. Obesity and heart failure // Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets. 2013. Vol. 13. № 1. P. 51–57.
3. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
4. Ворохобина Н.В., Кузнецова А.В. Использование Редуксина в лечении больных с избыточной массой тела и ожирением // <http://promo-med.ru/doktoram/publikatsii/ispolzovanie-reduxina-v-lechenii-bolnyih-s-izbytochnoy-massoy-tela-i-ozhireniem/>
5. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Комплексная терапия ожирения сибутрамином и орлистатом // Медицинский совет. 2008. № 9–10. С. 66–69.
6. Хорошева Г.А., Мельниченко Г.А. Возможности медикаментозной терапии ожирения вчера и сегодня // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10. № 11. С. 517–521.
7. Демидова Т.Ю., Круглова Е.Л. Ожирение как ключевая и модифицируемая причина развития сахарного диабета 2 типа // <http://www.vescontrol.ru/about/publications/publications-11/>
8. Регистр лекарственных средств России (РЛС). www.rlsnet.ru.
9. Wadden T.A., Berkowitz R.I., Sarwer D.B. et al. Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: a randomized trial // Arch. Intern. Med. 2001. Vol. 161. № 2. P. 218–227.
10. McMahon F.G., Fujioka K., Singh B.N. et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. № 14. P. 2185–2191.
11. Apfelbaum M., Vague P., Ziegler O. et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine // Am. J. Med. 1999. Vol. 106. № 2. P. 179–184.
12. Hanotin C., Thomas F., Jones S.P. et al. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1998. Vol. 22. № 1. P. 32–38.
13. McNeely W., Goa K.L. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity // Drugs. 1998. Vol. 56. № 6. P. 1093–1124.
14. Schrefler J., Nissen D. Mosby GenRx: a comprehensive reference for generic and brand prescription drugs. 11th ed. St. Louis: Mosby, 2001.
15. Романцова Т.И., Полубояринова И.В., Роик О.В. Динамика состояния жировой ткани по данным МР-томографии у больных ожирением на фоне лечения Редуксином // Ожирение и метаболизм. 2012. № 4. С. 39–43.
16. Демидова Т.Ю. Редуксин – новое средство решения старых проблем! // Диабет. Образ жизни. 2007. № 4. С. 71–72.
17. Caterson I.D., Finer N., Coutinho W. et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial // Diabetes Obes. Metab. 2012. Vol. 14. № 6. P. 523–530.
18. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В., Гарбузова М.А. Параметры эндотелиальной функции и инсулинорезистентности больных метаболическим синдромом до и после снижения массы тела // Ожирение и метаболизм. 2008. № 1. С. 18–22.
19. Бутрова С.А., Берковская М.А., Комшилова К.А. Опыт применения препарата Редуксин (сIBUTРАМИН) у больных с метаболическим синдромом // Ожирение и метаболизм. 2007. № 4. С. 34–39.
20. Бирюкова Е.В., Соловьева И.В. Эффективная фармакотерапия ожирения – залог успешного лечения заболеваний, связанных с лишним весом // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013. № 3 (29). С. 18–26.
21. James W.P., Caterson I.D., Coutinho W. et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 10. P. 905–917.
22. Harrison-Woolrych M., Ashton J., Herbison P. Fatal and non-fatal cardiovascular events in a general population prescribed sibutramine in New Zealand: a prospective cohort study // Drug. Saf. 2010. Vol. 33. № 7. P. 605–613.
23. Tyczynski J.E., Oleske D.M., Klingman D. et al. Safety assessment of an anti-obesity drug (sibutramine): a retrospective cohort study // Drug. Saf. 2012. Vol. 35. № 8. P. 629–644.
24. Brashear A., Gordon M.F., Elovic E. et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. № 6. P. 395–400.
25. Аметов А.С. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией Diabetes melipidus // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013. Спецвыпуск. С. 7–11.
26. Демидова Т.Ю., Прилепская В.В. Современные возможности терапии ожирения. Результаты наблюдательной программы ВЕСНА // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013. Спецвыпуск № 1. С. 62–70.



10–11 декабря
2013 года

10-я Юбилейная Северо-Западная научная
гастроэнтерологическая сессия

Санкт-Петербург – Гастросессия-2013

Все о гастроэнтерологии, гепатологии, клиническом и функциональном питании

Конгресс-холл «Московский»
отеля Holiday Inn «Московские Ворота»
(Московский пр., 97а)

прием тезисов с 1 июля

www.gastroforum.ru
info@gastroforum.ru
gastroforum@inbox.ru
+7 (812) 644-53-44



официальные организаторы

Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами с позиций безопасности

И.С. Дыдыкина, к.м.н.; Ю.В. Муравьев, д.м.н., проф.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Наиболее частой причиной обращения пациентов к врачу является боль. Под болью понимается эмоциональное и физическое страдание, требующее незамедлительного и адекватного вмешательства. Несвоевременное оказание помощи приводит к печальным последствиям – хронизации и трансформации боли, возникновению депрессии и тревожности, нарушению сна, прогрессированию основного и сопутствующих заболеваний, усугублению проблем лечения.

Международная ассоциация по изучению боли рассматривает хроническую боль как «боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления», как боль, которая «оторвалась от основного заболевания и приобрела надорванный характер» [1]. При хронической боли отмечается повреждение или чрезмерное возбуждение структур периферической и/или центральной нервной системы. В то же время острая боль – это сенсорная реакция с последующим включением эмоционально-мотивационных вегетативных и других факторов при нарушении целостности организма. Как правило, развитие острой боли связано с вполне определенными болевыми раздражениями поверхностных или глубоких тканей, скелетных мышц и внутренних органов, нарушением функций гладкой мускулатуры. Длительность острой боли определяется временем восстановления поврежденных тканей и (или) нарушенной функции гладких мышц. Ее появление обусловлено активацией периферических болевых рецепторов. В зависимости от вовлеченности тканей в патофизиологический процесс при боли, причин и патогенеза инициации и хронизации болевых ощущений боль подразделяют на соматогенную (ноцицептивную), нейрогенную и психогенную. В ходе масштабного одномоментного эпидемиологического исследования, проведенного в Европе, изучали структуру заболеваний, сопровождавшихся болью, которая стала причиной обращения за меди-

цинской помощью. Установлено, что среди обратившихся к специалистам по поводу боли преобладали пациенты с хроническими заболеваниями суставов и позвоночника [2, 3]. Доказано, что хроническая боль (продолжительностью свыше 6 месяцев) является самостоятельным фактором инвалидизации, снижения двигательной активности, качества и продолжительности жизни [4, 5]. Хроническая стимуляция симпатoadреналовой системы при боли приводит к повышению артериального давления (АД), частоты осложнений других сердечно-сосудистых заболеваний и склонности к тромбообразованию.

Ноцицептивная боль в суставах и позвоночнике может стать следствием таких процессов, как повреждение структур суставов, острое и хроническое воспаление бактериального или аутоиммунного генеза, деформация и нарушение биомеханики, спазм околоуставных (паравертебральных) мышц, ишемия (гипоксия) тканей на фоне нарушения регионарного кровоснабжения. Ноцицептивная боль может сочетаться с нейропатической. В зависимости от характера, локализации, клинических проявлений и патогенеза болевого синдрома различают воспалительный, механический и ишемический тип боли.

Современная медицина накопила большой опыт и располагает достаточным количеством средств помощи при боли и алгоритмами ее оказания. Речь идет как о простом обезболивании при повреждении целостности кожных покровов, так и о комплексных мероприятиях по анестезии (обезболиванию) в ходе сложных многочасовых оперативных вмешательств на внутренних органах и структурах мозга, а также по ведению больных в послеоперационном периоде. Арсенал лекарственных средств для лечения боли огромен. Это простые анальгетики (Ацетаминофен, метамизол натрия и др.), местные анестетики, локальные, пероральные и парентеральные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), препараты, влияющие на центральную нервную сис-

тому, – антидепрессанты, антиконвульсанты, миорелаксанты и опиоиды.

При выборе лекарственных средств для пациента с болью очень важно оценить характер и локализацию боли, установить причины ее возникновения, длительность и интенсивность проявления, степень снижения функции органов и качества жизни в целом, проанализировать сопутствующие заболевания и прием препаратов. Несмотря на широкий спектр лекарственных средств, многие пациенты, особенно страдающие хроническими заболеваниями и испытывающие хроническую боль, вынуждены отказываться от приема рекомендованных препаратов из-за их недостаточной эффективности либо нежелательных эффектов. По нашим данным (проанализировано более 800 анкет с фарманамнезом больных ревматоидным артритом, вынужденных длительно принимать НПВП), только 10% пациентов с хронической болью были удовлетворены проводимым лечением и не нуждались в дальнейшем приеме НПВП в связи с достигнутым эффектом. Около 70% больных самостоятельно отменяли НПВП из-за недостаточного анальгетического эффекта или возникновения неблагоприятных реакций (НР). Как показали результаты анализа, препараты назначаются эмпирически, без знания основных фармакокинетических и фармакодинамических свойств НПВП, без учета сопутствующей терапии и факторов риска возникновения НР. Очевидно, что НР могут не только стать причиной отмены препарата, но и препятствовать дальнейшему проведению длительных курсов терапии, вызывать токсические реакции и различные расстройства функций организма, требовать назначения дополнительного лечения, госпитализации, оперативного вмешательства, снижать качество жизни пациентов. НР, вызываемые НПВП, связаны со способностью НПВП угнетать синтез простагландинов или с реакциями гиперчувствительности. НПВП могут оказывать повреждающее воздействие практически на все

органы и системы. Вопрос уменьшения (исключения) числа и тяжести НР при выборе любого лекарственного средства, в том числе НПВП, занимает второе по значимости место после вопроса о высокой терапевтической эффективности препарата.

Важно знать не только причину возникновения, но и характер НР. В связи с гетерогенностью НР предложено несколько классификаций:

- ✓ фармакодинамические НР (НПВП-индуцированные гастропатии);
- ✓ токсические (нарушение слуха и поражение почек при применении НПВП);
- ✓ иммунные и аллергические (анафилактический шок при введении препарата);
- ✓ фармакогенетические – связанные с дефектами ферментов (гемолитическая анемия при применении сульфаниламидов вследствие врожденной недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

НР могут быть мутагенными (влияние на геномный аппарат гамет), онкогенными, эмбриотоксическими, тератогенными и фетотоксическими (возникают у эмбриона или плода при применении беременной лекарственных средств). Возможны лекарственная устойчивость и толерантность (приобретенная устойчивость или резистентность). Наибольшее распространение получила классификация, используемая в программах Всемирной организации здравоохранения [6]. В соответствии с этой классификацией НР подразделяют на 4 типа – А, В, С, D (табл. 1).

Нестероидные противовоспалительные препараты

Универсальным лекарственным средством устранения воспаления и болевых ощущений являются НПВП, используемые уже свыше 100 лет. НПВП представлены различными классами препаратов, отличающимися по химической природе, механизму действия, фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам. Способность НПВП оказывать од-

Таблица 1. Характеристика типов неблагоприятных реакций (НР)

Тип НР	Причина возникновения и характеристика	Частота возникновения	Летальность
А	Связь со временем приема лекарственных средств обычно прослеживается. В основном обусловлены фармакологическими свойствами препарата. Специфичны, предсказуемы	Часто (> 1 на 100). 75–80% всех НР. Дозозависимость	Невысокая
В	Связь со временем приема лекарственных средств обычно прослеживается. Как правило, имеются предрасполагающие факторы. Иммуно-аллергическая природа НР, генетически детерминированные реакции. Низкая базовая (спонтанная) частота. Непредсказуемые, неожиданные, серьезные	Редко (< 1 на 1000). 25% всех НР. Не связаны с дозой	Высокая
С	Не всегда определяется интервал между началом лечения и развитием НР. На фоне длительной терапии возможно возникновение нового заболевания. Низкая базовая (спонтанная) частота. Как правило, малообратимые или необратимые к моменту выявления. Обычно специфичные. Характерные, серьезные, тяжелые, персистирующие	Редко (< 1 на 1000). Трудно диагностируемые	Низкая
Д	Отсроченные реакции (месяцы, годы). Тяжелые малообратимые или необратимые к моменту выявления (канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы и др.)	Редко (< 1 на 1000). Крайне трудно диагностируются с применением специальных методов	Высокая

новременно анальгетический, противовоспалительный и жаропонижающий эффекты, общедоступность самостоятельного (безрецептурного) приобретения позволили этим препаратам занять лидирующие позиции среди препаратов, купирующих боль. При многих хронических воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника, таких как ревматоидный артрит, остеоартроз, реактивные артриты, спондилоартриты, НПВП рассматриваются как препараты первой линии симптоматической терапии, а при анкилозирующем спондилите – как одно из средств патогенетической терапии.

Эффективность НПВП подтверждена множеством масштабных контролируемых клинических исследований, отвечающих самым высоким требованиям доказательной медицины, а также длительным опытом применения в реальной клинической практике.

Таблица 2. Классификация НПВП по активности и химической структуре	
НПВП с выраженной противовоспалительной активностью	
<i>Кислоты</i>	
Салицилаты	Ацетилсалициловая кислота (аспирин) Дифлунизал Лизинмоноацетилсалицилат
Пиразолидины	Фенилбутазон
Производные индолуксусной кислоты	Индометацин Сулиндак Этодолак
Производные фенилуксусной кислоты	Диклофенак
Производные пропионовой кислоты	Пироксикам Теноксикам Лорноксикам Мелоксикам
Оксикамы	Ибупрофен Напроксен Флурбипрофен Кетопрофен Тиапрофеновая кислота
<i>Некислотные производные</i>	
Алканоны	Набуметон
Производные сульфонида	Нимесулид Целекоксиб Рофекоксиб Эторикоксиб
НПВП со слабой противовоспалительной активностью	
Производные антралиновой кислоты	Мефенамовая кислота Этофенамат
Пиразолон	Метамизол Аминофеназон Профеназон
Производные парааминофенола	Фенацетин Парацетамол
Производные гетероакрилуksусной кислоты	Кеторолак

Преимущество НПВП перед наркотическими анальгетиками состоит в том, что они не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость, не обладают спазмогенным действием. За последние 40–50 лет перечень НПВП значительно расширился. В настоящее время в данной группе насчитывается большое число препаратов (свыше тысячи торговых наименований, в том числе дженериков), отличающихся по химической структуре, механизму действия, другим фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам.

Выбор НПВП в зависимости от химической структуры

НПВП являются производными различных органических кислот, и одна из классификаций основана на оценке выраженности противовоспалительной (анальгетической) активности в зависимости от химической структуры этих препаратов (табл. 2). Различают препараты с выраженным и слабым противовоспалительным эффектом. Последние часто называют ненаркотическими анальгетиками, или анальгетиками-антипиретиками [7]. С практической точки зрения важно, что препараты, относящиеся к одной и той же группе и даже близкие по химической структуре, различаются как по силе эффекта, так и по частоте развития и характеру НР. Считается, что среди НПВП наиболее мощной противовоспалительной активностью обладают индометацин и диклофенак, наименьшей – ибупрофен. Однако индометацин, являющийся производным индолуксусной кислоты, более гастротоксичен, чем этодолак, также относящийся к данной химической группе. Отметим, что в последние годы из-за большого спектра НР (гастротоксичность, нефротоксичность, гепатотоксичность, хондротоксичность, эмбриотоксичность, поражение центральной нервной системы, кровотечения и др.) индометацин стал менее популярен. Препарат следует назначать с очень большой осторожностью больным с хроническим болевым синдромом на фоне воспаления, избегать назначения лицам пожилого возраста. Исключение составляют пациенты с анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева). При изучении сравнительной противовоспалительной, анальгетической и жаропонижающей активности НПВП с разной химической структурой удалось установить, что анальгетическое и жаропонижающее действие развивается тем быстрее, чем более нейтральный pH имеет раствор НПВП. Такие препараты быстрее проникают в центральную нервную систему и угнетают таламические центры болевой чувствительности и центр терморегуляции [7]. По убыванию анальгетической активности НПВП в зависимости от pH можно расположить в следующем порядке: лорноксикам, диклофенак, кетопрофен, индометацин, ибупрофен, ацетилсалициловая кислота. Исходя из этого становится понятно, почему современный НПВП эторикоксиб (зарегистрирован в России в 2008 г.) имеет уникальную химическую структуру (оптимизированный пиридинил-пиридин трициклический метилсульфон) и обладает свойствами основания. Это позволяет ему проникать во все биологические среды и ткани организма (кровь, синовиальная оболочка, клетки центральной нервной системы и др.), оказывать выраженный противовоспалительный и болеутоляющий эффекты [8, 9, 10].

Механизм действия НПВП и вопросы безопасности

Главным и общим в механизме действия НПВП является угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ) (ПГ-синтетазы). ПГ являются медиаторами воспалительной реакции:

- ✓ вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГ-Е₂ и ПГ-І₂);
- ✓ сенсибилизируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности;
- ✓ повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (интерлейкин 1 и др.), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом ПГ-Е₂).

Существуют как минимум два изофермента ЦОГ, которые ингибируются НПВП. Первый изофермент – ЦОГ-1 – контролирует выработку ПГ, отвечающих за целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), функцию тромбоцитов и почечный кровоток. Второй изофермент – ЦОГ-2 – участвует в синтезе ПГ при воспалении. Причем ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует и образуется под действием некоторых тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины и др.). В связи с этим предполагается, что противовоспалительное действие НПВП обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их НР – ингибированием ЦОГ-1 [11, 12, 13].

Практическое значение при выборе НПВП с позиций эффективности и безопасности имеет показатель (индекс) селективности – соотношение блокирования ЦОГ-2/ЦОГ-1. Ингибирование ЦОГ-1 оценивают по синтезу тромбосана В₂ (ТХВ₂), активируемому плазмой, ингибирование ЦОГ-2 – по синтезу ПГ-Е₂ (PGE₂), стимулируемому липополисахаридом (ЛПС). Уровень PGE₂ в цельной крови человека после добавления ЛПС и уровень ТХВ₂ после свертывания крови используются в качестве биохимических показателей активности ЦОГ-2 и ЦОГ-1 соответственно. Индекс селективности позволяет судить о потенциальной токсичности НПВП. Чем больше эта величина, тем более селективен препарат в отношении ЦОГ-2 и менее токсичен. Например, для эторикоксиба она составляет 106, рофекоксиба – 35, целекоксиба – 7,6, нимесулида – 7,3, диклофенака – 3, этодолака – 2,4, мелоксикама – 2, индометацина – 0,4, ибупрофена – 0,2, пироксикама – 0,08 [14]. Эторикоксиб характеризуется самой высокой на сегодняшний день селективностью ингибирования активности ЦОГ-2 по сравнению с ингибированием ЦОГ-1, согласно результатам *ex vivo* исследования активности ферментов в цельной крови. Фармакодинамическое исследование было проведено в рамках двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого перекрестного исследования в двух группах с однократным приемом препарата в нарастающей дозе, в ходе которого 16 здоровых добровольцев мужского пола получали эторикоксиб (5, 10, 25, 50, 125, 250 или 500 мг). Образцы крови были отобраны перед приемом препарата и через 1,5, 4, 8 и 24 часа

после приема препарата. Концентрация эторикоксиба в плазме крови, достигнутая в равновесном состоянии после приема препарата в дозе 100 мг, совпала с практически максимальной степенью ингибирования ЦОГ-2 и минимальной степенью ингибирования ЦОГ-1 [11–13, 15, 16]. В табл. 3 представлена характеристика НПВП на основе изучения селективности ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [17, 18].

Помимо ингибирования ЦОГ противовоспалительное действие НПВП может быть связано с торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом (оба механизма предупреждают повреждение клеточных структур), уменьшением образования аденозинтрифосфорной кислоты (снижается энергообеспечение воспалительной реакции), торможением агрегации нейтрофилов (нарушается высвобождение из них медиаторов воспаления), торможением продукции ревматоидного фактора у больных ревматоидным артритом. Анальгезирующий эффект в определенной степени связан с нарушением проведения болевых импульсов в спинном мозге. Кроме того, в последние годы широко обсуждается способность НПВП наряду со снижением экспрессии ЦОГ-2 снижать синтез интерлейкина-6, концентрацию фактора некроза опухоли альфа, подавлять активность металлопротеиназ, фосфодиэстеразы IV, стимулировать синтез протеогликанов. С экспрессией ЦОГ-2 и гиперпродукцией ПГ связано образование ядерного фактора транскрипции NF-κB, ответственного за стимуляцию синтеза оксида азота и активацию остеокластов [5, 19].

Фармакокинетика и фармакодинамика НПВП: выбор с точки зрения безопасности

С практической точки зрения очень важным моментом при выборе лекарственного средства, обладающего противовоспалительной и анальгетической активностью, является указание на время наступления эффекта и продолжительность его действия. Выби-

Таблица 3. Классификация НПВП по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы (ЦОГ)

Селективность в отношении форм ЦОГ	НПВП
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Аспирин Индометацин Кетопрофен Пироксикам Сулиндак
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак Ибупрофен Напроксен и др.
Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Этодолак Мелоксикам Нимесулид Набуметон
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб Эторикоксиб

рая НПВП, необходимо представлять максимальную концентрацию препарата в плазме крови (как быстро наступает анальгетический эффект) и период полувыведения (позволяет оценить длительность эффекта и решить вопрос о необходимости титрования дозы препарата для поддержания лечебной концентрации вещества).

С точки зрения безопасности чем короче период полувыведения, тем меньше выражена энтерогепатическая циркуляция, меньше риск кумуляции и нежелательного лекарственного взаимодействия, тем безопаснее НПВП. Это положение справедливо при однократном назначении препарата или лечении коротким курсом острой зубной, скелетно-мышечной, головной, гинекологической, послеоперационной и другой боли. В тех случаях, когда требуется длительное назначение НПВП, этот постулат не работает. Титрование дозы препарата для поддержания необходимой концентрации лекарственного вещества приводит либо к кумуляции эффекта и возникновению НР, либо к недостаточному эффекту из-за отсутствия равновесной концентрации в течение суток, что является поводом для отмены из-за неэффективности. Согласно результатам множества популяционных и ретроспективных наблюдательных исследований, метаанализов, посвященных изучению гастроэнтеропатической безопасности НПВП, пироксикам и теноксикам являются одними из «лидеров» по развитию НР. Это можно объяснить длительным периодом полувыведения (для пироксикама – 45–60 часов, для теноксикама – 60–75 часов) и несоблюдением инструкции по применению препаратов, предусматривающей один прием в течение суток. При этом клинический эффект терапии пироксикамом и теноксикамом развивается медленно, поскольку максимальная концентрация достигается через 4–6 часов, а равновесная концентрация в крови создается только через 7–12 дней после начала лечения. Со слов больных, для усиления эффекта пироксикама они (по назначению врача) принимают препарат в 2–3 приема в течение суток.

Безусловно, к преимуществам, благодаря которым достигается клинический успех современного ЦОГ-2-ингибитора эторикоксиба, относятся быстрое начало действия (через 24 минуты после приема препарата) и большая продолжительность эффекта (на протяжении 24 часов), линейная фармакокинетика с периодом полувыведения, позволяющим принимать препарат один раз в день.

Фармакокинетические параметры эторикоксиба после его перорального приема в дозе от 5 до 120 мг были изучены в ходе рандомизированного открытого перекрестного исследования с однократным приемом препарата в нарастающей дозе. В исследовании участвовали 12 здоровых добровольцев в возрасте от 25 до 50 лет (средний возраст – 36 лет). Биодоступность эторикоксиба составила практически 100%. Максимальная концентрация в плазме крови достигалась через час после приема препарата, период полувыведения составил около 22 часов. Биотрансформация препарата происходит в печени, 70% метаболитов выделяется почками, 20% – через кишечник [20, 21].

Особое значение при выборе НПВП имеет сравнительная характеристика в зависимости от времени наступления анальгетического эффекта. Это особенно важно знать в тех случаях, когда необходимо оказать незамедлительную помощь, например избавиться от страданий при остром приступе подагры, острой скелетно-мышечной боли, плече-лопаточном периартрите. НПВП с продленным или модифицированным высвобождением начинают оказывать анальгетический эффект только через 4–6 часов, в то время как период полувыведения у диклофенака, например, составляет 6–7 часов, а у индометацина – 3–11 часов. В табл. 4 представлена сравнительная фармакокинетика НПВП в зависимости от времени наступления эффекта и периода полувыведения препарата. Несмотря на существующие отличия по механизму действия, химической и фармакокинетической характеристике между препаратами этой группы, клиническая эффективность НПВП как противовос-

Таблица 4. Сравнительная фармакокинетика НПВП

Действующее вещество	Время наступления эффекта, T_{max} (часы)	Период полувыведения, $t_{1/2}$ (часы)
Эторикоксиб	1	22
Целебрекс	2–3	8–12
Диклофенак натрия (модифицированного высвобождения)	2–4	1–2,3
Диклофенак натрия (продленного высвобождения)	5,3	6,75
Диклофенак калия (немедленного высвобождения)	1/3–1	1–2
Ибупрофен	1–2	1,8–2
Мелоксикам	4,9–6	15–20
Напроксен	2–4	12–17
Напроксен (замедленного высвобождения)	4–6	12–17
Напроксен натрия	1–2	12–17
Напроксен натрия (продленного высвобождения)	5	15
Индометацин	0,5–2	3–11
Индометацин (модифицированного высвобождения)	6,2	3–11
Нимесулид	2–3	2–5

палительных и обезболивающих средств в средних или высоких терапевтических дозах сопоставима. Об этом свидетельствуют результаты ряда сравнительных исследований, в том числе последних лет [22–24]. Как уже отмечалось, НПВП прежде всего отличаются по характеру и частоте возникновения НР. Последняя особенно высока среди лиц пожилого и старческого возраста, что объясняется снижением способности печени метаболизировать, а почек и кишечника – выводить лекарственные средства из организма. Кроме того, у лиц пожилого возраста на фоне лечения НПВП наблюдается своеобразный симптомокомплекс. Он проявляется ухудшением памяти, спутанностью сознания, депрессией и сонливостью, что традиционно расценивается как возрастные изменения. Отмена НПВП или назначение другого препарата из этой группы сопровождается улучшением самочувствия, нормализацией психоэмоционального поведения. В связи с этим всем пациентам с хронической болью в возрасте 65 лет и старше рекомендуется начинать лечение с минимальных эффективных терапевтических доз, при возможности короткими курсами.

Контроль безопасности НПВП предполагает мониторинг показателей общего и биохимического анализа крови с определением уровня гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, трансаминаз, креатинина и мочевины в периферической крови. Контроль анализов рекомендуется проводить через две недели после начала приема НПВП, а впоследствии (при длительном приеме) – каждые три месяца. Однако наиболее грозными и подчас необратимыми НР считаются язвенные кровотечения и тромбозомболические осложнения [5, 25].

Патогенез специфического синдрома – НПВП-гастродуоденопатии – связан как с локальным повреждающим действием слизистой оболочки желудка органическими кислотами, входящими в состав большинства НПВП, так и ингибированием изофермента ЦОГ-1 в результате системного действия препаратов. Условно можно обозначить три стадии поражения слизистой оболочки желудка:

- 1) торможение синтеза простагландинов в слизистой оболочке;
- 2) уменьшение выработки защитной слизи и бикарбонатов на фоне снижения синтеза ПГ;
- 3) появление эрозий и язв, которые могут осложняться кровотечением или перфорацией [26].

Гастротоксичность не зависит от способа введения препаратов. Повреждение чаще локализуется в желудке, преимущественно в антральном или препилорическом отделе. Клинические симптомы почти у 60% больных, особенно пожилых, могут отсутствовать, поэтому диагноз обычно устанавливают при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). В то же время у многих пациентов с характерными жалобами повреждения слизистой оболочки не выявляются. Отсутствие клинической симптоматики при НПВП-гастродуоденопатии связывают с анальгезирующим действием препаратов. Поэтому больные, особенно пожилого возраста, у которых при длительном приеме НПВП не отмечается нежелательных явлений со стороны ЖКТ, рассматриваются как группа повышенного риска развития серьезных осложнений (кровотечение, тяжелая анемия) и требуют тщатель-

ного контроля, включающего эндоскопическое исследование. При сборе анамнеза для выбора НПВП пациентам, нуждающимся в длительном приеме препарата, необходимо выяснить, имеются ли жалобы на функцию органов ЖКТ, была ли у них язва желудка или двенадцатиперстной кишки, когда проводилась ЭГДС, какие лекарственные препараты для снижения боли принимают.

В качестве факторов риска гастротоксичности рассматривают *Helicobacter pylori*, женский пол, возраст старше 60 лет, курение, злоупотребление алкоголем, семейный язвенный анамнез, сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сопутствующий прием глюкокортикостероидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительную терапию НПВП, большие дозы или одновременный прием двух или более НПВП.

С точки зрения профилактики серьезных осложнений ЖКТ считается неэффективным назначать свечи или инъекции НПВП, использовать НПВП «по требованию», принимать антацидные препараты и/или H_2 -гистаминоблокаторы, запивать таблетки молоком, йогуртом, киселем и т.п. В группах больных с повышенным риском развития НПВП-гастропатий рекомендуется назначение ЦОГ-2-ингибиторов или использование ингибиторов протонной помпы в течение всего срока приема НПВП.

Клинические исследования свидетельствуют о том, что применение препарата эторикоксиба характеризуется более низким риском развития НР со стороны ЖКТ [27, 28]. Анализ объединенных данных 10 клинических исследований, в ходе которых препарат в дозе 60, 90, 120 мг/сут применялся у пациентов с остеоартрозом, ревматоидным артритом и хронической болью в нижней части спины, позволяет утверждать, что при приеме эторикоксиба примерно на 50% меньше случаев отмены или досрочного прекращения лечения из-за гастропатий. Кроме того, у значительно меньшего количества больных была потребность в одновременном применении эторикоксиба и препаратов, используемых для лечения заболеваний ЖКТ, по сравнению с напроксеном в дозе 1000 мг/сут и диклофенаком 150 мг/сут [29].

Доказана связь между возникновением сердечно-сосудистых осложнений и приемом НПВП [24]. В последние годы обращается внимание на увеличение риска острых сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода у пациентов с болевым синдромом (в частности, при остеоартрозе) и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе [30, 31]. Поэтому при назначении НПВП необходим регулярный контроль ЭКГ и АД в течение всего периода приема препаратов, при необходимости – медикаментозная коррекция гипертонии, назначение антиагрегантов. Нарастание одышки, появление боли за грудиной, отеков, нарушение ритма сердца на фоне терапии НПВП являются основанием для принятия решения о дополнительном обследовании состояния сердца и сосудов.

Применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 может сопровождаться повышенным риском тромбозомболических осложнений, в том числе инфаркта миокарда и инсульта, по сравнению с применением неселективных НПВП, например напроксена. Поскольку

риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 может возрастать при увеличении дозы и продолжительности применения препарата, необходимо использовать НПВП в минимальной эффективной дозе на протяжении как можно более короткого периода. В табл. 5 представлена сравнительная характеристика риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема НПВП. У некоторых пациентов, принимавших эторикоксиб в высоких дозах, описаны случаи задержки жидкости, развития отеков и артериальной гипертензии [24].

Применение коксибов противопоказано пациентам с хронической сердечной недостаточностью (класс II–IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), ишемической болезнью сердца, атеросклерозом периферических артерий и/или атеросклерозом сосудов головного мозга (в том числе у пациентов, недавно перенесших операцию аортального шунтирования или ангиопластики).

Необходимо помнить, что эторикоксиб не влияет на антитромбоцитарную активность ацетилсалициловой кислоты в низкой дозе. Возможность взаимодействия между эторикоксибом 120 мг/сут и ацетилсалициловой кислотой изучали путем оценки *ex vivo* агрегации тромбоцитов и образования тромбосана В₂ в сыворотке крови с использованием в качестве агонистов арахидоновой кислоты (1,6 мМ) и коллагена (1 мкг/мл) в ходе двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования в параллельных группах здоровых добровольцев.

В ходе длительных клинических исследований не выявлено существенных различий НР со стороны ЖКТ между пациентами, принимавшими селективные ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и неселективные НПВП в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

Снижение клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, наличие протеинурии также требуют тщательного анализа (за/против) при выборе НПВП. Для больных, страдающих артериальной гипертензией или сердечной недостаточностью, следует выбирать те НПВП,

которые в наименьшей степени влияют на почечный кровоток. НПВП должны с осторожностью назначаться больным бронхиальной астмой, а также лицам, у которых ранее выявлялись нежелательные реакции при приеме любых других НПВП во избежание иммуно-аллергических реакций немедленного типа. Пожилые пациенты и пациенты с почечной, печеночной или сердечной недостаточностью должны применять эторикоксиб под наблюдением врача.

Таким образом, определяющими факторами при выборе НПВП для купирования боли и воспаления должны быть научное подтверждение эффективности препарата с точки зрения доказательной медицины, высокий уровень фармацевтического производства препарата (стандарт GMP), фармакоэкономические преимущества и доказательная клиническая практика. Выбор НПВП зависит от цели, которую нужно достичь, от характера, локализации, выраженности боли, сопутствующих заболеваний и приема других лекарственных препаратов. Следует помнить, что существуют различия между результатами, полученными в ходе клинических исследований, и данными, полученными в реальной клинической практике. При включении больных в исследование проводится строгий отбор в соответствии с критериями включения/исключения. Как правило, не включаются в исследование больные пожилого возраста, с сопутствующими заболеваниями, не соблюдающие режим терапии. В ходе исследования осуществляется строгий регулярный контроль. Эффективность препарата изучается практически в идеальных условиях в течение определенного непродолжительного времени, результаты обобщаются, и на этом основании делается вывод. В дальнейшем исследователь может никогда не встретиться с участниками исследования. Выбирая НПВП в реальной клинической практике, не стоит забывать, что наши пациенты имеют значимые социальные, материальные, культурные, этнические и прочие различия по сравнению с участниками исследований. Мы должны анализировать конкретный случай лечения и его результаты, которые могут отличаться от результатов клинических исследований. В силу разных причин, в том числе социальных и экономических, мы не можем организовать тщательное наблюдение за каждым пациентом, получающим НПВП, частые визиты, контроль анализов. Соблюдение рекомендаций требует активной позиции самого пациента, его родственников, социальных работников.

В вопросе достижения успехов терапии особую роль, в частности, играют согласованная позиция врачей разных специальностей (терапевтов, ревматологов, неврологов, хирургов, онкологов и др.), разработка клинических рекомендаций по применению НПВП, определение факторов риска развития НР, создание алгоритмов безопасного применения препаратов на основании сравнительной характеристики эффективности и безопасности ряда препаратов. Однако никакие алгоритмы не помогут ответить на все вопросы, возникающие при выборе НПВП для конкретного больного. Поэтому наряду с использованием разработанных рекомендаций необходимо руководствоваться знанием характеристики всей группы НПВП, особенностей их фармакокинетики и фарма-

Таблица 5. НПВП и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

Препарат	Обобщенный относительный риск (95 % доверительный интервал)
Напроксен	1,09 (1,02–1,16)
Ибупрофен	1,18 (1,11–1,25)
Целекоксиб	1,17 (1,08–1,27)
Рофекоксиб	1,45 (1,33–1,59)
Диклофенак	1,40 (1,27–1,55)
Индометацин	1,30 (1,19–1,41)
Пироксикам	1,08 (0,91–1,30)
Мелоксикам	1,20 (1,07–1,33)
Этодолак	1,55 (1,28–1,87)
Эторикоксиб	2,05 (1,45–2,88)
Валдекоксиб	1,05 (0,81–1,36)

СИЛА ДВИЖЕНИЯ

БЫСТРАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ СИЛА ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

В клиническом исследовании оценки скорости эффекта^{1,2,a}

- Быстрый обезболивающий эффект уже через **24 минуты**
- Длительный обезболивающий эффект до **24 часов**



ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА АРКОКСИА® В РОССИИ²

Остеoarтроз	60 мг
Ревматоидный артрит	90 мг
Анкилозирующий спондилит	90 мг
Острая боль после стоматологических операций	90 мг
Острый подагрический артрит	120 мг ^b

на правах рекламы

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

^bПрепарат АРКОКСИА® 120 мг следует использовать только для купирования острой боли; длительность терапии при этом не должна превышать 8 суток².

1 РАЗ В СУТКИ

Аркоксия®

(эторикоксиб, MSD)

^aВ рандомизированном, двойном слепом, параллельном исследовании различных доз с плацебо- и активным контролем было включено 398 пациентов, мужчин и женщин, в возрасте 16 лет и старше, страдавших болевым синдромом умеренной и выраженной интенсивности после экстракции двух или более 111 моляров, в том числе минимум один из которых был частично ретенирован. Пациенты получали препарат АРКОКСИА® в дозах 60 мг (n=75), 120 мг (n=76), 180 мг (n=74) и 240 мг (n=76) 1 раз в сутки, ибупрофен в дозе 400 мг 1 раз в сутки (n=48) или плацебо (n=49). Первичной конечной точкой исследования являлось полное купирование боли через 8 часов после приема препаратов.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-009511/08 от 28.11.2008. ТОВАРНОЕ НАЗВАНИЕ: АРКОКСИА®. МНН: эторикоксиб. СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикоксиб 60 мг, 90 мг, 120 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, в терапевтических концентрациях блокирует образование простагландинов и обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Селективное подавление ЦОГ-2 эторикоксибом сопровождается уменьшением выраженности клинических симптомов, связанных с воспалительным процессом, при этом отсутствует влияние на функцию тромбоцитов и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическая терапия: остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, болей и воспалительной симптоматики, связанной с острым подагрическим артритом, терапия умеренной и выраженной острой боли после стоматологических операций. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Остеoarтроз: Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; острая боль после стоматологических операций: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. Острая боль после стоматологических операций: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день, не более 8 дней. Острый подагрический артрит: Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Средняя терапевтическая доза при болевом синдроме составляет однократно 60 мг в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение; цереброваскулярное или иное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; выраженная сердечная недостаточность (NYHA II-IV); выраженная печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; период после проведения аортокоронарного шунтирования; заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, клинически выраженная ишемическая болезнь сердца; стойко сохраняющиеся значения артериального давления, превышающие 140/90 мм рт.ст., при неконтролируемой артериальной гипертензии; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 16 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: Язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, пожилой возраст, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, отеки и задержка жидкости, курение, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, сопутствующий прием некоторых препаратов (антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды и др.). У пациентов с печеночной недостаточностью (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется не превышать суточную дозу 60 мг. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Прием препарата АРКОКСИА® требует тщательного контроля артериального давления, а также показателей функции печени и почек. Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП. Применение препарата может отрицательно влиять на фертильную функцию у женщин и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 или 2 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 2 года. Не использовать препарат по истечении срока годности. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту врача. ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды. Представительство в России «Мерк Шарп и Доум Идеа, Инк.», Швейцария

Литература:

1. Malmstrom K, Sapre A, Coughlin H, et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. Clin Ther. 2004;26(5):667-679.
2. С изменениями из Friesen RW. Bioorg Med Chem Lett. 1998; 8(19):2777-2782; Riendeau D, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2001;296(2):558-566; Agrawal NGB, et al. J Clin Pharmacol. 2003;43(3):268-276.



ООО «МСД Фармасьютикалс» Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1

Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

MUSC- 1015771-0049, 08.2012

Литература

1. Данилов А.Б. Острая и хроническая боль // <http://paininfo.ru/practitioner/neurology/common/chronic/>
2. Dawson J., Linsell L., Zondervan K. et al. Epidemiology of hip and knee pain and its impact on overall health status in older adults // *Rheum. (Oxford)*. 2004. Vol. 43. № 4. P. 497–504.
3. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // *Eur. J. Pain*. 2006. Vol. 10. № 4. P. 287–333.
4. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л. Боль. Практическое руководство для врачей. М.: РАМН, 2012. 512 с.
5. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 167 с.
6. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Т. 1 / под ред. Д.В. Рейхарта. М.: Литера, 2007. 256 с.
7. Laurence D.R., Bennett P.N. *Clinical Pharmacology*. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987. P. 365.
8. Matsumoto A.K., Cavanaugh P.F. Jr. Etoricoxib // *Drugs Today (Barc.)*. 2004. Vol. 40. № 5. P. 395–414.
9. Patrignani P., Capone M.L., Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor // *Expert Opin. Pharmacother*. 2003. Vol. 4. № 2. P. 265–284.
10. Martina S.D., Vesta K.S., Ripley T.L. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor // *Ann. Pharmacother*. 2005. Vol. 39. № 5. P. 854–862.
11. Brooks P., Kubler P. Etoricoxib for arthritis and pain management // *Ther. Clin. Risk Manag*. 2006. Vol. 2. № 1. P. 45–57.
12. Loftin C.D., Trivedi D.B., Tiano H.F. et al. Failure of ductus arteriosus closure and remodeling in neonatal mice deficient in cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. Vol. 98. № 3. P. 1059–1064.
13. Reinold H., Ahmadi S., Depner U.B. et al. Spinal inflammatory hyperalgesia is mediated by prostaglandin E receptors of the EP2 subtype // *J. Clin. Invest*. 2005. Vol. 115. № 3. P. 673–679.
14. Riendeau D., Percival M.D., Briedau C. et al. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2 // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2001. Vol. 296. № 2. P. 558–566.
15. Xie W., Robertson D.L., Simmons D.L. Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: A new target for nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Drug. Dev. Res*. 1992. Vol. 25. P. 249–265.
16. Lee S.H., Soyoola E., Chanmugam P. et al. Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide // *J. Biol. Chem*. 1992. Vol. 267. № 36. P. 25934–25938.
17. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства. Методическое пособие (Классификация из *Drugs Therapy Perspectives*, 2000, с дополнениями).
18. Клиническая ревматология. Руководство для практикующих врачей / под ред. В.И. Мазурова. СПб.: Фолиант, 2001. 416 с.
19. Yin J., Huang Z., Wu B. et al. Lornoxicam protects mouse cornea from UVB-induced damage via inhibition of NF- κ B activation // *Br. J. Ophthalmol*. 2008. Vol. 92. № 4. P. 562–568.
20. Malmstrom K., Sapre A., Coughlin H. et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study // *Clin. Ther*. 2004. Vol. 26. № 5. P. 667–679.
21. Brune K., Furst D.E. Combining enzyme specificity and tissue selectivity of cyclooxygenase inhibitors: towards better tolerability? // *Rheum. (Oxford)*. 2007. Vol. 46. № 6. P. 911–919.
22. Furlan A.D., Yazdi F., Tsertsvadze A. et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy, cost-effectiveness, and safety of selected complementary and alternative medicine for neck and low-back pain // *Evid. Based Complement. Alternat. Med*. 2012. 953139.
23. Каратеев А.Е. Целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид: сравнение достоинств и недостатков // *Современная ревматология*. 2011. № 2. С. 9–19.
24. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dextropropofol in acute and chronic pain // *BMC. Clin. Pharmacol*. 2008. Vol. 8. № 11.
25. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies // *PLoS Med*. 2011. Vol. 8. № 9. e1001098.
26. Loeb D.S., Ahlquist D.A., Talley N.J. Management of gastroduodenopathy associated with use of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Mayo Clin. Proc*. 1992. Vol. 67. № 4. P. 354–364.
27. Ramey D., Watson D., Yu C. et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis // *Curr. Med. Res Opin*. 2005. Vol. 21. № 5. P. 715–722.
28. Hunt R.H., Harper S., Callegari P. et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2003. Vol. 17. № 2. P. 201–210.
29. Watson D., Bolognese J., Yu C. et al. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs // *Curr. Med. Res. Opin*. 2004. Vol. 20. № 12. P. 1899–1908.
30. Torrance N., Elliott A.M., Lee A.J., Smith B.H. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study // *Eur. J. Pain*. 2010. Vol. 14. № 4. P. 380–386.
31. Andersson H.I. Increased mortality among individuals with chronic widespread pain relates to lifestyle factors: a prospective population-based study // *Disabil. Rehabil*. 2009. Vol. 31. № 24. P. 1980–1987.

ПЛАН научно-практических мероприятий на 2014 г.

24–26 февраля 2014 г.

г. Москва

Всероссийская научно-практическая конференция
«Общество, государство и медицина для пожилых» и
Специализированная школа повышения квалификации
врачей первичного звена «Болезни пожилых людей»



24–25 марта 2014 г.

г. Москва

Первый университетский фестиваль терапевтической науки



7–8 апреля 2014 г.

г. Москва

Всероссийская конференция с международным участием
«Медицина для спорта – 2014»



9 апреля 2014 г.

г. Москва

IV Научно-практическая конференция «Реабилитация
при патологии опорно-двигательного аппарата»

22 мая 2014 г.

г. Бонн, Германия

Третий Российско-Германский медицинский форум



25–26 сентября 2014 г.

г. Москва

XII Международный конгресс
«Реабилитация и санаторно-курортное лечение – 2014»



24–25 ноября 2014 г.

г. Москва

II Международный конгресс
«Профилактика и лечение метаболических нарушений и
сосудистых заболеваний. Междисциплинарный подход»



Ноябрь 2014 г.

г. Москва

Специализированная школа повышения квалификации
врачей первичного звена «Болезни пожилых людей»

Декабрь 2014 г.

г. Москва

Международный медико-технический форум
«Медицинские изделия – 2014»



Декабрь 2014 г.

г. Москва

Третий Российский медицинский инвестиционный форум



Влияние жесткости артерий и вазомоторной функции эндотелия на изменения размера корня аорты и уровня артериального давления у лиц с дисплазией соединительной ткани

А.А. Семенкин, д.м.н.; О.В. Дрокина; Г.И. Нечаева, д.м.н., проф.

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней и семейной медицины ПДО

При дисплазии соединительной ткани (ДСТ) отмечается множество дефектов в генах, кодирующих биосинтез и деградацию коллагена, эластина, а также различных компонентов межклеточного вещества [1]. Тем самым создаются предпосылки для формирования структурно-функциональных изменений артерий, что подтверждается результатами экспериментальных и клинических исследований при моногенных формах ДСТ [2, 3] и данными посмертных исследований [4]. Сосудистые поражения наиболее полно описаны при синдроме Марфана, Элерса – Данло и др. Однако изменения сосудов наблюдаются и при недифференцированных формах ДСТ, что во многом определяет неблагоприятный прогноз, в том числе риск внезапной смерти вследствие разрыва и расслоения аневризмы аорты [4]. Наиболее ранние изменения структуры и функции сосудистой стенки можно оценить исходя из показателей жесткости артерий и эндотелиальной функции, являющихся независимыми предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза и отражающих субклинические изменения артерий [5, 6].

В ходе одного исследования оценивали жесткость артерий и вазомоторную функцию эндотелия у пациентов с ДСТ. Как показали результаты исследования, у таких пациентов наблюдалось увеличение опосре-

дованных эндотелием вазомоторных реакций, а показатели жесткости артерий были достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы [7].

Повышение жесткости артерий при моногенных формах ДСТ, например при синдроме Марфана, служит предиктором последующего расширения и расслоения аорты [8, 9], а показатели вазомоторной функции эндотелия имеют значимую обратную корреляционную связь со степенью дилатации аорты [10]. У пациентов с двухстворчатым аортальным клапаном, часто встречающимся у лиц с ДСТ, наблюдаются повышение жесткости аорты и эндотелиальная дисфункция, ассоциируемые с расширением корня аорты [11, 12]. Повышение жесткости артерий и дисфункция эндотелия способствуют увеличению уровня артериального давления (АД) [13, 14]. Для лиц с ДСТ характерно частое развитие артериальной гипертонии с возрастом, несмотря на предшествующую гипотонию [15]. На сегодняшний день известно, что между повышением АД и риском сердечно-сосудистых осложнений существует прямая линейная связь начиная с нормальных значений [16]. Доказано, что у лиц с артериальной гипертонией отмечается высокая распространенность (17%) расширения восходящего отдела аорты в сочетании с повышенными значениями жесткости [17].

С учетом этих положений целью нашего исследования стала оценка влияния показателей жесткости ар-

терий и вазомоторной функции эндотелия на размер корня аорты и уровень АД у лиц с ДСТ.

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовали 232 пациента. Основную группу составили 147 пациентов с ДСТ (75 мужчин и 72 женщины) в возрасте от 18 до 50 лет, контрольную – 85 (43 мужчины и 42 женщины) практически здоровых добровольцев, сравнимых по возрасту и полу. ДСТ диагностировали на основании внешних и внутренних признаков дисплазии при отсутствии набора критериев для моногенных синдромов в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества [18].

Критерии исключения из исследования:

- ✓ моногенные синдромы ДСТ (синдром Марфана, Элерса – Данло и т.д.);
- ✓ острые хронические заболевания внутренних органов или их обострения;
- ✓ врожденные или приобретенные пороки сердца;
- ✓ деформации скелета, возникшие в результате травмы;
- ✓ противопоказания к применению нитроглицерина и сальбутамола.

Пациенты дали добровольное информационное согласие на участие в исследовании.

Протокол исследования включал:

- ✓ антропометрию – рост, вес, расчет площади поверхности тела (ППТ) по формуле Дюбуа и Дюбуа;
- ✓ оценку размера корня аорты по данным эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования;
- ✓ определение жесткости артерий и вазомоторной функции эндотелия.

ЭхоКГ проводили на аппарате VIVID-4. Размер корня аорты оценивали с помощью ЭхоКГ [19, 20]. Сосудистые исследования проводили с использованием фотоплетизмографа PulseTrace (MicroMedical, Англия).

По характеристикам периферической пульсовой кривой определяли индекс резистентности – процентное соотношение амплитуд прямой и отраженной пульсовых волн, а также индекс жесткости (скорость распространения пульсовой волны (СПВ)) – отношение роста пациента ко времени между пиками прямой и отраженной пульсовых волн. Оценивали базальную СПВ (СПВ_{баз}) – среднее значение индекса жесткости трех пульсовых кривых, записанных в покое. Учитывая значительное влияние функционального компонента на базальные значения жесткости артерий [21], мы использовали дополнительный параметр жесткости – СПВ после сублингвального приема 500 мкг нитроглицерина (СПВ_{нг}). СПВ_{нг} рассчитывали как среднее значение индекса жесткости четырех пульсовых кривых, зарегистрированных через 2, 3, 4 и 5 минут после рассасывания препарата [22]. Вазомоторную функцию эндотелия – эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) – определяли как процентное изменение индекса резистентности после ингаляции 400 мкг эндотелийзависимого вазодилатора – сальбутамола по отношению к базальному индексу резистентности [23]. Результаты исследования обрабатывали с помощью программы SPSS 13.00. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Сравнение групп проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Связи между признаками оценивали путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона (r). Для выявления независимых предикторов изменений корня аорты и уровня АД был применен метод пошагового множественного регрессионного анализа с включением в качестве независимых переменных показателей, для которых определялись значимые корреляции с исследуемыми параметрами. Во всех процедурах анализа статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов по полу, возрасту, артериальному давлению, антропометрическим показателям (М ± SD)

Показатель	Группа		p
	основная (n = 147)	контрольная (n = 85)	
Количество мужчин (%)	75 (51)	45 (52,9)	0,78*
Возраст, годы	27,1 ± 8,9	27,9 ± 10,7	0,79
Рост, см	174,93 ± 9,67	172,4 ± 9,5	0,05
Вес, кг	62,0 ± 12,23	71,2 ± 15,1	< 0,001
ППТ, м²	1,73 ± 0,2	1,84 ± 0,2	< 0,001
Систолическое АД, мм рт. ст.	110,1 ± 11,7	113,2 ± 11,4	< 0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	70,7 ± 8,6	72,6 ± 10,5	0,14

* Значения p для сравнения распределений по полу у лиц с ДСТ и без ДСТ.

ППТ – площадь поверхности тела.

Таблица 2. Сосудистые показатели (М ± SD)

Показатель	Группа		p
	основная (n = 147)	контрольная (n = 85)	
СПВ _{баз} , м/с	6,74 ± 1,09	6,24 ± 0,79	< 0,001
СПВ _{нг} , м/с	5,27 ± 0,71	5,02 ± 0,67	< 0,05
ЭЗВД, %	31,7 ± 15,5	20,8 ± 15,9	< 0,001

СПВ_{баз} – базальные значения индекса жесткости. СПВ_{нг} – значения индекса жесткости при проведении пробы с нитроглицерином. ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

Результаты

Характеристика групп представлена в табл. 1. Обе группы были сравнимы по полу, возрасту и росту. Антропометрические показатели в обеих группах не превышали физиологических норм. Тем не менее средние значения веса и площади поверхности тела были значимо ниже у пациентов с ДСТ. Эти пациенты характеризовались достоверно более низкими средними значениями систолического АД и не отличались от пациентов контрольной группы по уровню диастолического АД.

Данные по сосудистым показателям в группах приведены в табл. 2. Значения СРВ_{баз} и СРВ_{нг} у пациентов основной группы были значимо выше, чем у пациентов контрольной группы. ЭЗВД в основной группе также была существенно повышена.

В табл. 3 приведены значения диаметра корня аорты у пациентов основной и контрольной групп. С учетом известных данных о зависимости размеров аорты от пола, возраста и ППТ и об отсутствии значимых различий между пациентами основной группы и пациентами контрольной группы по возрасту и полу в нашем исследовании в сочетании со значительно меньшими объемами тела при ДСТ, помимо фактических показателей размера аорты, определенных

с помощью ЭхоКГ (корень аорты), использовался дополнительный параметр – отношение диаметра корня аорты к ППТ (АО_{кор}).

В соответствии с полученными данными средние фактические размеры корня аорты достоверно не различались в группах. Тем не менее скорректированный по ППТ размер аорты у пациентов основной группы был статистически значимо выше, чем у пациентов контрольной группы.

Для определения независимого от наличия ДСТ характера ассоциации сосудистых показателей с изменениями корня аорты были применены методы корреляционного и множественного регрессионного анализа. Расчеты проводили в объединенной группе (основная + контрольная, n = 232) с ДСТ как одной из независимых переменных. В качестве зависимой переменной использовали показатель диаметра корня аорты, скорректированный по ППТ. По результатам корреляционного анализа для диаметра корня аорты выявлены положительные значимые корреляции с ДСТ (r = 0,27, p < 0,001), женским полом (r = 0,27, p < 0,001), возрастом (r = 0,17, p < 0,05), систолическим АД (r = 0,22, p < 0,005), СРВ_{нг} (r = 0,20, p < 0,01), СРВ_{баз} (r = 0,22, p < 0,005) и обратная связь с ЭЗВД (r = -0,18, p < 0,05).

Таблица 3. Размер корня аорты

Показатель	Группа		p
	основная (n = 147)	контрольная (n = 85)	
Аорта, см	2,94 ± 0,31	2,92 ± 0,29	0,64
АО _{кор} , см/м ²	1,72 ± 0,20	1,62 ± 0,15	< 0,001

АО_{кор} – диаметр аорты, скорректированный по площади поверхности тела.

Таблица 4. Независимые предикторы скорректированного по площади поверхности тела диаметра корня аорты

Зависимая переменная	Предикторы	Коэффициент регрессии	p
АО _{кор}	Константа	1,34	< 0,001
	ДСТ	0,10	< 0,001
	Женский пол	0,10	< 0,001
	СРВ _{нг}	0,05	< 0,05

Таблица 5. Возрастные изменения корня аорты и сосудистых показателей

Показатель	Группа		p
	основная	контрольная	
АО _{кор}			
≤ 35 лет, см/м ²	1,69 ± 0,18	1,61 ± 0,15	< 0,01
> 35 лет, см/м ²	1,85 ± 0,26*	1,62 ± 0,14	< 0,001
СРВ _{баз}			
≤ 35 лет, м/с	6,55 ± 0,97	5,94 ± 0,50	< 0,001
> 35 лет, м/с	7,62 ± 1,16**	6,97 ± 0,90**	< 0,05
СРВ _{нг}			
≤ 35 лет, м/с	5,01 ± 0,51	4,79 ± 0,62	< 0,05
> 35 лет, м/с	6,05 ± 0,86**	5,60 ± 0,44**	< 0,05
ЭЗВД			
≤ 35 лет, %	33,6 ± 15,1	21,5 ± 16,1	< 0,001
> 35 лет, %	23,0 ± 14,3*	18,9 ± 23,0	0,34

≤ 35 лет – данные для лиц моложе 36 лет; > 35 лет – данные для лиц старше 35 лет.

* p < 0,01 при сравнении с лицами молодого возраста.

** p < 0,001 при сравнении с лицами молодого возраста.

При пошаговом регрессионном анализе (табл. 4) ДСТ оставалась значимой независимой переменной, ассоциированной с расширением корня аорты. Среди сосудистых показателей только СПВ_{нр} сохранял независимый характер связи с диаметром корня аорты. Обе переменные имели положительную связь с этим показателем.

В табл. 5 приведены значения диаметра корня аорты и сосудистых показателей у лиц молодого возраста (до 35 лет включительно) и в более старшей возрастной группе (от 36 до 50 лет).

Полученные данные показали, что скорректированный по ППТ диаметр корня аорты существенно не меняется с возрастом у пациентов контрольной группы ($p = 0,97$) и достоверно увеличивается при наличии ДСТ. Значимое увеличение жесткости артерий (как базальной, так и после приема нитроглицерина) с возрастом происходит в обеих группах, однако независимо от возраста значения жесткости артерий остаются статистически значимо более высокими у пациентов с ДСТ.

Интересны данные, касающиеся возрастной динамики ЭЗВД. У пациентов контрольной группы снижение этого показателя с возрастом было статистически незначимым ($p = 0,56$). У пациентов основной группы отмечалось значимое снижение вазомоторной функции эндотелия, что привело к отсутствию статистически значимых различий по ЭЗВД при сравнении пациентов с ДСТ и пациентов без ДСТ в старшей возрастной группе.

Оценка влияния жесткости артерий и вазомоторной функции эндотелия на уровень АД проводилась в основной группе. По результатам корреляционного анализа для систолического и диастолического АД выявлены положительные значимые корреляции с показателями СПВ_{баз} и после приема нитроглицерина. С вазомоторной функцией эндотелия была определена значимая негативная ассоциация (табл. 6). При пошаговом многофакторном регрессионном анализе с включением всех сосудистых показателей как независимых и уровня систолического АД как зависимой переменной только ЭЗВД и СПВ_{нр} оставались значимыми предикторами систолического АД ($p < 0,05$ и $p < 0,005$ соответственно). Показатель СПВ_{баз} был исключен из модели ($p = 0,77$).

На рис. 1 представлена трехмерная модель, отражающая взаимосвязь между СПВ_{баз}, ЭЗВД и уровнями систолического АД. Трехмерные графики наглядно демонстрируют, что наиболее высокие цифры АД регистрируются у лиц с минимальными показателями ЭЗВД и максимальными значениями СПВ_{баз}. Несмотря на положительную корреляционную связь между уровнем систолического АД и СПВ_{баз}, эта зависимость не реализовалась при максимально высоких значениях ЭЗВД. Наоборот: отмечалась обратная связь между СПВ_{баз} и уровнем систолического АД. По данным многофакторного регрессионного анализа ЭЗВД и СПВ_{баз} в качестве независимых переменных, только ЭЗВД оставалась значимым предиктором систолического АД ($p = 0,22$ и $p < 0,001$ для СПВ_{баз} и ЭЗВД соответственно).

Трехмерная модель, отражающая взаимосвязь между СПВ_{нр}, ЭЗВД и уровнем систолического АД, представлена на рис. 2. Так же как и для СПВ_{баз}, сочетание наиболее высоких значений СПВ_{нр} с максимально

Таблица 6. Корреляции между уровнями артериального давления и сосудистыми показателями у пациентов основной группы (n = 147)

Показатель	Систолическое АД	Диастолическое АД
СПВ _{баз} , м/с	0,21*	0,26*
СПВ _{нр} , м/с	0,31**	0,37**
ЭЗВД, %	-0,34***	-0,28**

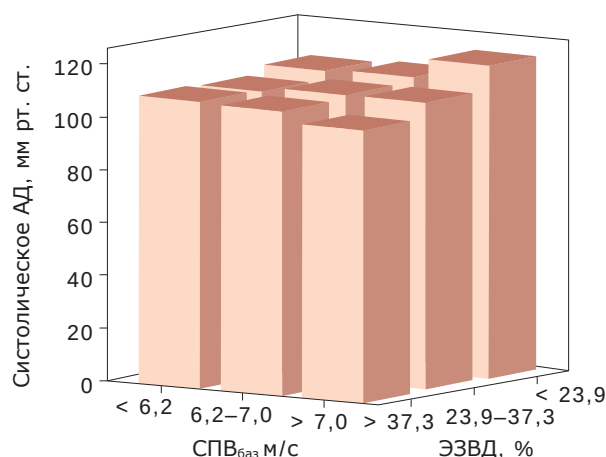
* $p < 0,01$.

** $p < 0,001$.

низкими значениями ЭЗВД соответствовало наиболее высоким показателям систолического АД. Однако в данном случае, несмотря на тенденцию к снижению АД при повышении степени ЭЗВД, показатели АД увеличивались при повышении СПВ_{нр} при любых значениях ЭЗВД. При одновременном включении в многофакторную регрессионную модель обе переменные были статистически значимыми предикторами систолического АД ($p < 0,005$ и $p < 0,05$ для СПВ_{нр} и ЭЗВД соответственно). В отличие от модели с СПВ_{баз} значимость СПВ_{нр} по прогнозированию уровня систолического АД была выше, чем ЭЗВД.

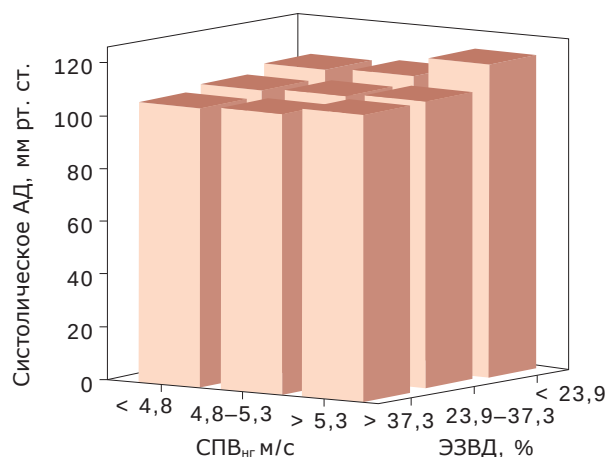
Закключение

У пациентов основной группы в целом отмечались более высокие значения жесткости артерий как в базальных условиях, так и после приема нитроглицерина и повышенные значения ЭЗВД. Имеются данные, показывающие, что повышение жесткости артерий ассоциируется с расширением корня аорты при отдельных моногенных формах ДСТ, например при синдроме Марфана [8, 9], иной патологии (бicuspidальный аортальный клапан [11, 12], артериальная гипертензия [17]) и является одним из факторов, способствующих повышению АД [13]. В свою очередь при сохранной эндотелиальной функции имеют место благоприятные гемодинамические эффекты, а также не происходит ремоделирования сосудов [14]. Эти данные послужили основанием для оценки взаимосвязи изучавшихся сосудистых показателей с диаметром корня аорты и уровнем АД. Полученные результаты показывают, что у лиц с недифференцированной ДСТ средние значения размера корня аорты превышают таковые у здоровых пациентов контрольной группы, сопоставимой по возрасту и полу, и эти изменения с возрастом прогрессируют. Этот факт интересен с той точки зрения, что набор клинических признаков обследованных пациентов не позволял диагностировать ни один из моногенных синдромов ДСТ, для которых характерна дилатация аорты с возможным последующим расслоением [18]. Полученные данные согласуются с результатами отечественного проспективного исследования, выявившего расширение корня аорты у лиц с килевидной деформацией грудной клетки в рамках фенотипического проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани [24], и данными патоморфологического исследования, согласно которым у лиц среднего возраста (36–40 лет) с ДСТ наблюдалась пониженная эластичность аорты с ее расширением.



СПВ_{баз} – базальная скорость распространения пульсовой волны.
ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

Рис. 1. Взаимосвязь между базальной скоростью пульсовой волны, эндотелий-зависимой вазодилатацией и уровнем систолического АД



СПВ_{нг} – скорость распространения пульсовой волны после приема нитроглицерина.
ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

Рис. 2. Взаимосвязь между скоростью пульсовой волны после приема нитроглицерина, эндотелийзависимой вазодилатацией и уровнем систолического АД

ем на всем протяжении [25]. Результаты корреляционного анализа демонстрируют, что жесткость артерий и вазомоторная функция эндотелия ассоциируются с расширением корня аорты и в нашей обследованной выборке лиц с ДСТ и здоровых пациентов. По данным многофакторного анализа для ДСТ и СПВ_{нг} показан независимый от наличия других параметров характер ассоциации с расширением корня аорты. Связь ДСТ с расширением корня аорты, равно как и повышение жесткости артерий, можно объяснить изменениями соединительнотканного матрикса сосудистой стенки. Однако, учитывая независимый характер ассоциации жесткости артерий (в том числе от наличия ДСТ) с измене-

ниями аорты и выявленное повышение жесткости артерий при ДСТ, прогрессирующее с возрастом, можно говорить о неблагоприятном влиянии этого показателя на прогноз пациентов с данной патологией в аспекте усугубления уже имеющихся структурных изменений крупных артерий. Данное положение обосновывается работами, демонстрирующими, что повышенная жесткость артерий при синдроме Марфана является предиктором ее дальнейшего расширения и расслоения [16]. Отсутствие независимого характера связи базальных значений жесткости артерий, которые, по данным наших исследований, во многом определяются функциональными компонентами [7], с изменениями аорты позволяет предположить, что эти влияния могут нивелироваться в молодом возрасте компенсаторной активацией эндотелиальных механизмов в виде значительного увеличения вазомоторной функции эндотелия. Истощение компенсаторной активации эндотелия у лиц среднего возраста с ДСТ, возможно, является одним из механизмов дальнейшего возрастного увеличения жесткости артерий за счет функциональной составляющей. Разнонаправленное влияние показателей жесткости артерий и вазомоторной функции эндотелия на уровень АД также было подтверждено и в нашем исследовании у лиц с ДСТ. При трехмерном моделировании наиболее высокие цифры систолического АД регистрировались у лиц с минимальными показателями вазомоторной функции эндотелия и максимальными значениями жесткости артерий как в базальных условиях, так и после применения периферического вазодилататора. Более низкие значения АД наблюдались при высоких значениях ЭЗВД. Повышение АД при увеличении СПВ_{баз} при любых значениях ЭЗВД, отсутствие подобной закономерности для СПВ_{баз} и независимого характера связи этого показателя с уровнем АД, с одной стороны, доказывает неблагоприятные гемодинамические последствия повышения жесткости артерий при ДСТ, с другой – позволяет предположить, что избыточные эндотелиальные вазомоторные реакции у лиц с ДСТ компенсируют эти влияния, по крайней мере частично, за счет коррекции функционального компонента жесткости и являются протективными в отношении ремоделирования сосудов. Это согласовывалось с отсутствием значимых связей между уровнями АД и диаметром корня аорты в многофакторной модели, наличие которых можно было предполагать исходя из литературных данных [17]. Видимо, в молодом возрасте у лиц с ДСТ эта компенсаторная реакция чрезмерна, что проявляется клинически выраженной гипотонией. Значительное снижение вазомоторной функции эндотелия с возрастом, наблюдавшееся в нашем исследовании и сопровождающееся нарастанием жесткости артерий, может быть одним из механизмов описанного в литературе частого развития артериальной гипертонии у лиц с ДСТ в старших возрастных группах, несмотря на предшествующую гипотонию [15].

Выводы

У лиц с недифференцированной ДСТ средние значения размера корня аорты превышают таковые у здоровых пациентов, с возрастом данные изменения

прогрессируют. Высокая жесткость артерий при ДСТ имеет неблагоприятное значение для прогноза пациентов, способствуя расширению корня аорты и повышению АД. Показатель жесткости артерий после приема нитроглицерина – в большей степени структурный компонент, более точно отражающий эту взаимосвязь. Повышение функции эндотелия можно рассматривать как компенсаторный механизм, нивелирующий негативные гемодинамические последствия повышенной жесткости артерий, преимущественно ее функционального компонента, наиболее точно отражаемого базальными значениями скорости пульсовой волны. 

Литература

1. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009. 704 с.
2. Bunton T.E., Biery N.J., Myers L. et al. Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan syndrome // *Circ. Res.* 2001. Vol. 88. № 1. P. 37–43.
3. Medley T.L., Kingwell B.A., Gatzka C.D. et al. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression // *Circ. Res.* 2003. Vol. 92. № 11. P. 1254–1261.
4. Царегородцев А.Г. Сосудистая патология при дисплазии соединительной ткани в танатогенезе при внезапной смерти лиц молодого возраста // *Сибирский медицинский журнал*. 2008. Т. 23. № 1. С. 55–58.
5. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? // *Circulation*. 2004. Vol. 109. № 21. Suppl. 1. P. 1127–33.
6. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A. et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study // *Circulation*. 2006. Vol. 113. № 5. P. 657–663.
7. Семенкин А.А., Дрокина О.В., Нечаева Г.И. и др. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012. № 12 (3). С. 29–34.
8. Nollen G.J., Groenink M., Tijssen J.G. et al. Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25. № 13. P. 1146–1152.
9. Vitarelli A., Conde Y., Cimino E. et al. Aortic wall mechanics in the Marfan syndrome assessed by transesophageal tissue Doppler echocardiography // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 97. № 4. P. 571–577.
10. Takata M., Amiya E., Watanabe M. et al. Impairment of flow-mediated dilation correlates with aortic dilation in patients with Marfan syndrome // *Heart Vessels*. 2013. Jul. 14. [Epub ahead of print].
11. Farasat S.M. Bicuspid aortic valve disease beyond the aortic root: potential prognostic implications for ascending aortic dilation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55. № 7. P. 669–670.
12. Shim C.Y., Cho I.J., Yang W.I. et al. Central aortic stiffness and its association with ascending aorta dilation in subjects with a bicuspid aortic valve // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* Vol. 24. № 8. P. 847–852.
13. Safar M.E., O'Rourke M.F. Handbook of hypertension, volume 23: Arterial stiffness in hypertension. Elsevier, 2006. 598 p.
14. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fancy? // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998. Vol. 32. Suppl. 3. P. S41–47.
15. Ларина Г.И. Артериальная гипертензия при дисплазии соединительной ткани: клинико-морфологические особенности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2005. 22 с.
16. Psaty B.M., Furberg C.D., Kuller L.H. et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study // *Arch. Intern. Med.* 2001. Vol. 161. № 9. P. 1183–1192.
17. Milan A., Tosello F., Naso D. et al. Ascending aortic dilatation, arterial stiffness and cardiac organ damage in essential hypertension // *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31. № 1. P. 109–116.
18. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. М., 2012. 49 с.
19. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Иваницкий А.В. Функциональная диагностика в кардиологии. В 2 томах. Т. 2. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2005. 296 с.
20. Cheitlin M.D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P. et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) // *Circulation*. 2003. Vol. 108. № 9. P. 1146–1162.
21. Ziemann S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. № 5. P. 932–943.
22. Семенкин А.А., Новиков А.И., Процкий И.А. и др. Метод определения структурных изменений крупных артерий по характеристикам периферической пульсовой волны: сравнение с ультразвуковым исследованием высокого разрешения // *Терапевтический архив*. 2007. № 9. С. 54–59.
23. Wilkinson I.B., Hall I.R., MacCallum H. et al. Pulse-wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. Vol. 22. № 1. P. 147–152.
24. Нечаева Г.И. Кардио-гемодинамические синдромы при дисплазиях соединительной ткани (клиника, диагностика, прогноз): автореф. дис. ... докт. мед. наук. Томск, 1994. 37 с.
25. Конев В.П. Основные морфологические феномены для секционной диагностики дисплазии соединительной ткани // *Сибирский медицинский журнал*. 2011. Т. 3. № 2. С. 19–22.



SAM SYMPOSIUM

XIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ ПО ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

22 ЯНВАРЯ

**СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА СТАРЕНИЯ
ЛИЦА. АНАТОМИЧЕСКИЙ БАЗИС ДЛЯ ANTI-AGE ТЕРАПИИ.**
Модератор: Губанова Е.И., г.м.н.

**ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ И ТЕХНОЛОГИИ В
ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ. КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ,
ПЕПТИДНАЯ БИОРЕГУЛЯЦИЯ, БИОРЕВИТАЛИЗАЦИЯ,
БИОРЕПАРАЦИЯ, ФАКТОРЫ РОСТА.** Модератор: Коркина Л.Г.,
г.м.н., проф.

NEW! ПАРАД ЗВЕЗД ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Фаг Бенслиман (Марокко) - пластический хирург, специалист
в области инъекционной контурной пластики и липофилинга.
Выбор техники инъекционной контурной пластики в зависимости
от индивидуальных особенностей пациента. Подробный разбор
особенностей методик, клинических результатов и возможных
осложнений

23 ЯНВАРЯ

**МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В
ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГА: ФИЛЛЕРЫ, МЕТОДЫ
НИТЕВОГО ЛИФТИНГА, ЛИПОФИЛИНГ, ИНЪЕКЦИОННЫЙ
ЛИПОЛИЗ – РЕАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМЫ.
СОЧЕТАНИЕ С ФИЛЛЕРАМИ.** Модераторы: Суламанидзе М.А.,
к.м.н., Стенько А.Г., г.м.н.,

NEW! ПАРАД ЗВЕЗД ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Роберто Пиццанильо (Италия) - разработчик и ведущий
специалист в области нитевого лифтинга. Выбор
методов нитевого лифтинга в зависимости от типа нитей,
индивидуальных особенностей пациента. Комбинирование
различных видов нитей. Сочетание нитевого лифтинга с другими
методами терапевтической косметологии.

24 ЯНВАРЯ

**ПРОГРЕСС СОВРЕМЕННЫХ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКИХ
АППАРАТОВ: РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ, ПОВЫШЕНИЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ.** Модератор: Шептий О.В.
к.м.н.

**ИНЪЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ И ЭСТЕТИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ: КОНТУРНАЯ
ПЛАСТИКА, БОТУЛОТОКСИН, СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ.**
Модератор: Орлова О.Р., г.м.н., проф.

NEW! ПАРАД ЗВЕЗД ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Бенжамин Ашер (Франция) - ведущий специалист в области
эстетической медицины, пластический хирург, организатор
и модератор основного профессионального мероприятия -
IMCAS. Ботулинотерапия и крионейромогуляция. Сочетание с
инъекционными методами. Волюметрическая коррекция лица и
тела.

22-24 ЯНВАРЯ 2014

VIII ФОРУМ «ИСКУССТВО ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ» >

22 ЯНВАРЯ

Тема дня - «Современная продвинутая пластика носа»

Модераторы: П.Л. Павлюк-Павлюченко, г.м.н., проф., Ив Сабан, MD
(Франция), Пьетро Пальма, MD (Италия), С.В. Прокудин

К УЧАСТИЮ ПРИГЛАШЕНЫ:

Pietro Palma (Пьетро Пальма)

проф., пластический хирург, президент Европейской академии лицевой
пластической хирургии (European Academy of Facial Plastic Surgery
(EAFPS)), вице-президент Международной Федерации обществ лицевой
пластической хирургии (International Federation of Facial Plastic Surgery
Societies (IFFPSS)) (Италия)

Yves Saban (Ив Сабан)

пластический хирург, челюстно-лицевой хирург, вице-президент
Французского общества челюстно-лицевой хирургии, национальный
делегат от Франции в Европейской академии пластической хирургии лица,
член EAFPS, ESGS, ERS, руководитель курса «Хирургическая анатомия лица
и шеи для пластических хирургов» Парижского медицинского университета,
Миланского медицинского университета.

Леонид Павлюченко

г.м.н., проф., пластический хирург, заведующий кафедрой пластической
эстетической хирургии РУДН, главный врач клиники «Хирургия Красоты».

Кирилл Пшениснов

г.м.н., проф., пластический хирург, кафедра пластической и
реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий
РНИМУ им. Н.И.Пирогова, директор ярославского «Центра пластической
хирургии», руководитель отделения реконструктивной и пластической
хирургии в госпитале ЕМС (Москва), действительный член
Международного общества эстетических пластических хирургов (ISAPS),
Международного общества по реконструктивной микрохирургии (WSRM),
член-корреспондент Американского общества пластических хирургов
(ASPS), член Совета ОПРЭХ.

23 ЯНВАРЯ

Тема дня - «Липофилинг и стволовые клетки»

Модераторы: А.М.Боровиков, г.м.н., проф., Бенджамин Ашер, MD
(Франция), В.И. Малаховская, г.м.н., проф.

К УЧАСТИЮ ПРИГЛАШЕНЫ:

Benjamin ASCHER (Бенджамин Ашер)

доктор медицины, пластический хирург, руководитель международного
мастер-курса по старению кожи IMCAS (International Master Course on Aging
Skin) (Франция)

Fahd Benslimane (Фаг Бенслиман)

доктор медицины, хирург, специалист в области пластической,
восстановительной
и реконструктивной хирургии, национальный секретарь Международного
общества эстетических пластических хирургов (ISAPS), член
Марокканского общества реконструктивных и эстетических хирургов
(SMCPRE) (Марокко).

Наталья Мантурова

г.м.н., пластический хирург, главный специалист-эксперт пластический
хирург департамента здравоохранения г. Москвы, заведующая кафедрой
пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных
технологий РНИМУ им. Н.И.Пирогова, член Российского общества
пластических, реконструктивных и эстетических хирургов - член Общества
эстетической медицины.

Алексей Боровиков

г.м.н., проф., пластический хирург, научный редактор журнала
«Пластическая хирургия и косметология», действительный член
Международного общества эстетических пластических хирургов
(ISAPS), Международного общества реконструктивной микрохирургии
(WSRM), член Международной конфедерации пластических,
реконструктивных и эстетических хирургов (IPRAS), член Совета
ОПРЭХ.

МОСКВА, ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ НА КРАСНОЙ ПРЕСНЕ



BEAUTY TOP MEETING III АССАМБЛЕЯ ВЛАДЕЛЬЦЕВ И РУКОВОДИТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКИХ КЛИНИК И ЦЕНТРОВ КРАСОТЫ >

КЛЮЧЕВАЯ ТЕМА АССАМБЛЕИ: АЛГОРИТМ СОЗДАНИЯ
КОМПЛЕКСНЫХ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОГРАММ.
ЭФФЕКТИВНЫЕ БИЗНЕС-СТРАТЕГИИ

24 ЯНВАРЯ

- Одна услуга vs комплексная программа. За и против.
- Оснащение клиники косметологии, предоставляющей комплексные программы.
- Взаимоотношения и зоны ответственности персонала.
- Медицинская документация, сопровождающая комплексную программу.
- Ценообразование комплексных программ.

КОНФЕРЕНЦИЯ «ГОРМОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛИШНЕГО ВЕСА И МЕТОДЫ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

22 ЯНВАРЯ

Лекционный цикл специалистов терапевтов, эндокринологов, врачей anti-age медицины для координации терапии пациентов с лишним весом в практике врача эстетической медицины.
Модераторы: Иповайская И.А., к.м.н., МОНИКИ; Мойсенко Р.В., к.м.н., главный врач клиники «Риммарита»

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КУРС «ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ»

23 ЯНВАРЯ

УЧАСТНИКАМ МЕРОПРИЯТИЙ >

- ✓ бесплатный вход на специализированную выставку
- ✓ сертификат и официальный каталог
- ✓ подписка на журнал «Эстетическая Медицина» в подарок

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ СКИДКА 10% ЧЛЕНАМ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ АССОЦИАЦИЙ И ОБЩЕСТВ**



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

РАЗДЕЛЫ ВЫСТАВКИ >

- Косметологическое оборудование и профессиональная косметика
- Медицинские лазерные системы
- Аппараты для коррекции фигуры
- Оборудование и инструменты для пластической хирургии и физиотерапии
- Препараты для мезотерапии, контурной пластики и пилингов
- Препараты ботулинического токсина
- Косметические средства коррекции инволюционных изменений кожи
- Шовные и расходные материалы
- Имплантаты для пластической хирургии
- Препараты для пред- и послеоперационного ухода
- Фармацевтические препараты и БАД

ПРОДАЖА БИЛЕТОВ :

Ольга Емельяненко,
emel@cosmopress.ru

УЧАСТИЕ В ВЫСТАВКЕ:

Юлия Венедиктова
sam-expo@cosmopress.ru
+7 (495) 228-70-72/74



ОРГАНИЗАТОРЫ:

Эстетическая
Медицина

ООО «БьютиЭкспоМедиа»



СПОНСОРЫ:





XVII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

III ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ, IV ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР

14–16 февраля 2014 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает вас принять участие в работе **XVII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»**, **III Евразийского форума по редким болезням** и **IV Форума детских медицинских сестер**. Программа конгресса включает вопросы организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы.

В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии открытия конгресса – 14 февраля 2014 года в 18.00 – будут подведены итоги:

- **конкурса «Детский врач года»** (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- **конкурса «Детская медицинская сестра года»** (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям);
- **конкурса на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии** (к участию приглашаются все желающие).

На церемонии закрытия конгресса – 16 февраля 2014 года – будут подведены итоги:

- **конкурса научных работ молодых ученых.**

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 5 декабря 2013 г., тезисы для публикации – до 13 декабря 2013 г., заявки на участие в конкурсах «Детский врач года», «Детская медицинская сестра года» – до 16 декабря 2013 г., конкурсные работы на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии – до 25 декабря 2013 г., работы на конкурс научных работ молодых ученых – до 10 января 2014 г., регистрация участников школ – до 19 января 2014 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в конгрессе, форумах и выставке, школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65 и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru, www.kdcenter.ru, www.spr-journal.ru

Адрес оргкомитета конгресса: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Научный центр здоровья детей, e-mail: orgkomitet@nczd.ru

21-я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2014»

14–16 февраля 2014 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

Параллельно с XVII Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», III Евразийским форумом по редким болезням и IV Форумом детских медицинских сестер пройдет **21-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2014»**, на стендах которой будут представлены более 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 10000 человек.

Основные разделы выставки:

- | | |
|--|---|
| • Лекарственные средства | • Витамины |
| • Медицинское оборудование | • Детское питание |
| • Медтехника | • Средства по уходу за детьми |
| • Лабораторное оборудование и приборы | • Средства гигиены для женщин |
| • Медицинские инструменты | • Контрацептивы |
| • Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов | • Специализированные издания и литература |

Дополнительную информацию по вопросам участия в конгрессе и выставке можно получить по телефонам: 8 (495) 631-14-12, 681-76-65, e-mail: zmir@sumail.ru