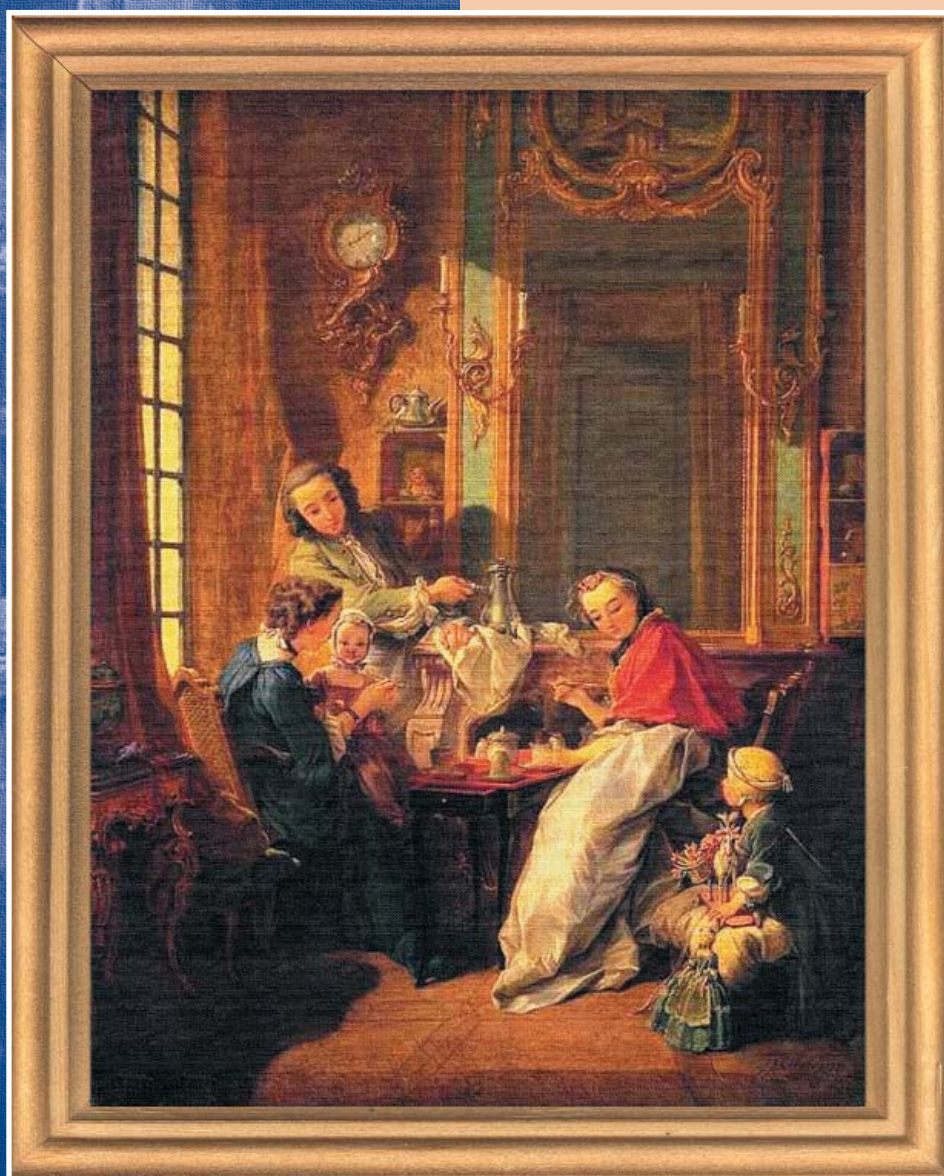





МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

№ 27, 2014



**ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ДЛЯ СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ
ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ**



III МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
ФОРУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

ШЕЙКА МАТКИ И ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

Новосибирск, ДК железнодорожников
25–27 февраля 2015 года

В научной программе:

Вульвовагинальные инфекции: новости, тренды, перспективы • Современные направления в диагностике и лечении ВПЧ-инфекции. Мировые тенденции, представленные на Конференции в Сиэтле в 2014 году • Оптические методы исследования шейки матки. Учимся видеть • Бактериальный вагиноз как болезнь. Найдётся ли место новой нозологической единице в МКБ? • Нехирургический дизайн промежности: гинекологи тоже могут

А ещё...

Ведущий мировой кольпоскопист **Альбер Сингер** (Великобритания) проведёт мастер-класс по современным особенностям ведения женщин с заболеваниями шейки матки. А всемирно известный **Питер Гринхаус** (Великобритания) расскажет слушателям о новейших трендах в венерологии и скрининге ИППП и о своей знаменитой «Великой стене вагин».

Status Praesens
Profimedia

Тел./факс: +7 (499) 346 3902;
info@praesens.ru; www.praesens.ru;
группа ВКонтакте: vk.com/praesens

B



РМЖ

№ 27, 2014
105066, г. Москва,
Спартаковская ул., д. 16, стр. 1
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

редакционная коллегия

главный редактор

А.Н. Хитров

редактор

Н.Н. Марченко

редактор-корректор

Т.В. Дека

медицинский редактор

Е.В. Каннер

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов

Проф. А.А. Баранов

Проф. Б.Р. Гельфанд

Проф. Л.И. Дворецкий

Проф. Е.А. Егоров

Проф. В.Т. Ивашкин

Проф. А.Д. Каприн

Проф. Ю.А. Карпов

Проф. В.Н. Краснов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.Н. Прилепская

Проф. В.М. Свистушкин

Проф. В.Ю. Сельчук

Проф. В.Н. Серов

Проф. С.М. Федоров

Проф. А.Г. Чучалин

Проф. Л.А. Щеплягина

Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича

Ю.В. Будыльникова

А.С. Гудзь

дизайн

Т.В. Литовченко

Ю.В. Перевиспа

В.П. Смирнов

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва, Гарднеровский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 65000 экз. Заказ № 16244

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-53569 выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции не допускается

Бесплатно для медицинских учреждений с условием
обязательного ознакомления с размещенной рекламой

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования
(РИНЦ)

▲ – на правах рекламы

Содержание:

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Роль междисциплинарного подхода в лечении инфекции нижних мочевых путей Е.А. Прилепская, А.В. Зайцев, Н.В. Тупкина	1954
Боли в пояснице А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова	1961
Клинический опыт применения цефалоспоринов V поколения Зинforo Р.А. Млинник, С.А. Тезяева, Д.Л. Фурзиков, Т.И. Кабанова	1964
Фармакологическая эффективность препаратов магния. Оротат магния (Магнерот) в клинической практике С.С. Сологова, М.Л. Максимов, В.В. Тарасов	1966
Вакцинация путешественников Н.Н. Зверева	1971

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

Писчий спазм и другие формы профессиональных дискинезий В.В. Косарев, С.А. Бабанов	1974
Оценка выраженности эректильной дисфункции и андрогенного дефицита у мужчин при вибрационной болезни С.А. Бабанов, О.В. Косарева, Е.В. Воробьева, Р.А. Бараева	1978

ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

НПВП – что изменилось за последние 10 лет? В.В. Цурко, О.А. Шавловская, Н.М. Фокина	1980
К вопросу о генетических предикторах ревматоидного артрита С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, Т.Ю. Большакова, Ю.В. Фок, Н.М. Орлова	1986
Комплексный подход в терапии остеоартроза: в фокусе Цель Т В.В. Цурко, О.А. Шавловская	1989
Рентгенологический метод в диагностике заболеваний суставов М.С. Светлова	1994
Клинические тесты и задачи	1998

Роль междисциплинарного подхода в лечении инфекции нижних мочевых путей

Е.А. Прилепская, профессор А.В. Зайцев, к.м.н. Н.В. Тупкина

ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Введение

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) – одна из наиболее распространенных бактериальных инфекций, развивающаяся преимущественно у женщин. Согласно данным ряда авторов, у 50–60% взрослых женщин в течение их жизни однократно отмечается клинический эпизод ИМП [1]. Как правило, ИМП проявляется в виде острого цистита, с жалобами на учащенное мочеиспускание и urgency, дизурию, в отдельных случаях – на примесь крови в моче. При этом достижение быстрого облегчения симптомов путем оптимального подбора антимикробной терапии с одновременным контролем возбудителя и проведением профилактических мероприятий рецидива заболевания в настоящее время представляет собой непростую задачу.

Рецидивирующая ИМП (РИМП) определяется как 2 неосложненных случая ИМП подряд в течение 6 мес. или, более традиционно, – как получение 3 положительных культур в бактериологическом анализе мочи в течение предшествующих 12 мес. [2]. Большинство рецидивов происходит в течение первых 3 мес. после первичной инфекции. С.Е. Mabeck et al. (1972) было установлено, что примерно у половины женщин после спонтанного разрешения неосложненной ИМП в течение последующего года развивается рецидив данного заболевания [3]. Среди женщин в возрасте от 17 до 82 лет, имевших в анамнезе ИМП, рецидив данного состояния был отмечен в 44% случаев в течение 1 года наблюдения (в 53% случаев – у женщин старше 55 лет и в 36% – у женщин младше 55 лет) [4]. Результаты проспективного исследования с участием 1140 женщин, проведенного В.Т. Naylen et al., показали, что общая распространенность РИМП составляет в среднем 19% [5].

Этиология и патогенез

Большинство рецидивов ИМП происходит в результате реинфицирования, хотя в ряде случаев процесс обусловлен персистенцией микроорганизмов на уретели (формирование внутриклеточных бактериальных сообществ) или наличием очагов инфекции, таких как камни, инородные тела, дивертикулы уретры, инфицированные почки [2]. Как правило, заболевания верхних и нижних мочевых путей имеют восходящий тип инфицирования вследствие локального распространения фекальной флоры из перианальной области к мочеполовой области. При этом почти в 85% случаев *Escherichia (E.)*

coli оказывается возбудителем данного заболевания, *Staphylococcus saprophyticus* встречается в 10–15% случаев, и лишь малая доля приходится на такие возбудители, как *Enterobacteriaceae*, *Proteus* и *Klebsiella spp.*

E. coli является главным возбудителем ИМП вследствие наличия своих факторов вирулентности, которые не только оказывают влияние на сродство возбудителя к уретелию (адгезия к клеткам эпителия вследствие наличия фимбрий и ворсин), но и препятствуют развитию иммунного ответа пациента. Безусловно, помимо вирулентности и концентрации возбудителя играют роль так называемые факторы риска развития обострения ИМП, к которым относятся:

1. Анатомо-физиологические особенности женского организма: короткая и широкая уретра; близость к естественным резервуарам инфекции – анусу, влагалищу; клиторо-уретральное расстояние; гипермобильность уретры; уретро-гименальные спайки [6, 10]; врожденные аномалии развития – эктопия мочевого пузыря, мочеточников [7, 12]; дистопия наружного отверстия уретры; гипоплазия седалищных костей [8, 11], в т. ч. неврологические состояния у пожилых пациенток, связанные с повреждением спинного мозга [9, 13] либо диабетической нейропатией. К этой группе можно отнести такие патологические состояния, как релаксация и выраженное опущение тазового дна, которое ведет к увеличению объема остаточной мочи, что также является риском развития РИМП [10, 14].

2. Частые сопутствующие гинекологические заболевания: воспалительные процессы во влагалище; гормональные нарушения (в т. ч. гипозэстрогения – защелачивание pH влагалища и уменьшение количества *Lactobacillus*), приводящие к дисбиозу влагалища и размножению в нем патогенной микрофлоры [6, 11]; наличие шеечно-вагинальных антител [7, 9, 12, 13].

3. Поведенческие аспекты: частота половых актов (наличие инфекций, передающихся половым путем) и характер применяемых контрацептивов (спермицидов) могут ускорить колонизацию кишечной палочкой влагалища и периуретральной области [8, 14].

Наличие гематурии и urgentного мочеиспускания, по мнению ряда исследователей, свидетельствует о присутствии в высокой степени вирулентной микрофлоры [15, 16]. К факторам риска развития РИМП относятся предшествующий половой контакт, новый половой партнер и применение спермицидов [17–21]. Nonoxonol-9, наиболее часто применяемый спермицид, токсичен для лактобактерий, особенно H₂O₂-продуцирующих,

включая *Lactobacillus crispatus* [23]. Токсический эффект спермицидов менее выражен в отношении *E. coli*, при этом ее адгезивные свойства могут даже усиливаться. Наблюдается более частая колонизация *E. coli* влагалища у женщин, применяющих спермициды [24].

Кроме того, риск повышается у больных моложе 15 лет при наличии ИМП в анамнезе у матери. Продолжаются исследования индивидуальных генетических особенностей у больных РИМП, включая систему групп крови Lewis, основанную на параметрах 4 антигенов, кодируемых геном Le (локализован на хромосоме 19) и полиморфизма toll-like рецепторов [25, 26].

Поскольку *E. coli* остается наиболее распространенным уропатогеном, составляя 65–95% микроорганизмов, выделяемых из мочевыводящих путей (МВП), многие эпидемиологические исследования сфокусированы на изучении резистентности *E. coli* [27, 28]. Большое внимание сегодня уделяется связи между назначением антибиотиков, их коллатеральным повреждающим действием и развитием резистентности уропатогенов. В регионах с высоким уровнем назначения фторхинолонов, по разным показаниям, отмечается и высокий уровень резистентности к ним по сравнению с таковым в регионах, где препараты этой группы назначаются реже [29]. Несмотря на утвержденные рекомендации по лечению ИМП, проведенные в разных странах исследования свидетельствуют о неправильном назначении антибиотиков как в госпитальной, так и в амбулаторной практике [30, 31].

Микроорганизмы обладают различными механизмами развития резистентности к антибиотикам. Приобретенная устойчивость характеризуется способностью отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Возможны ситуации, когда ее большая часть проявляет приобретенную устойчивость. Появление у бактерий приобретенной резистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика. Формирование резистентности во всех случаях обусловлено генетически: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов. Известны следующие биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам: модификация мишени действия, инактивация антибиотика, активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс), нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки, формирование метаболического «шунта». Важным элементом резистентности является локализация кодирующих генов: плазмидная или хромосомная. Эта характеристика определяет эпидемиологию резистентности. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности, при хромосомной наблюдаются распространение резистентного клона.

Примером развития плазмидной резистентности является резистентность к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* и фторхинолонам *Enterobacteriaceae*. Плазмиды нередко содержат гены, кодирующие резистент-

ность к различным препаратам, поэтому микроорганизмы, устойчивые к одному antimicrobному препарату, могут быть устойчивыми и к другим [32].

Наиболее распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к β -лактамам является их ферментативная инактивация в результате гидролиза ферментами β -лактамазами. К настоящему времени описано около 200 таких ферментов, среди которых особое внимание уделяется β -лактамазам расширенного спектра действия (БЛРС), которые встречаются у *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Частота экспрессии БЛРС варьирует в зависимости от региона, однако получить точные национальные и международные данные не всегда возможно. Известно, что плазмиды в настоящее время обнаруживаются в регионах, где ранее не выявлялись.

Карбапенемы в большинстве случаев остаются эффективными в отношении микроорганизмов, продуцирующих БЛРС. Вместе с тем отмечается увеличение частоты встречаемости карбапенем-резистентных *Enterobacteriaceae* благодаря экспрессии ферментов карбапенемаз. В клиническом отношении наиболее значимые карбапенемазы – *Klebsiella pneumoniae* карбапенемаза (KPC) и New Delhi metallo- β -lactamase-1 (NDM-1).

Экспрессия KPC обнаружена у многих *Enterobacteriaceae*, включая *E. coli* и *Proteus*, а также у не относящейся к этому классу микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa*. Помимо β -лактамов (цефалоспоринов и карбапенемов) эти штаммы микроорганизмов обычно обладают резистентностью к хинолонам и аминогликозидам [33]. Долгое время считалось, что KPC-резистентность встречается только в США, где была впервые выявлена в 2001 г., однако в 2005 г. KPC обнаружена во Франции у больного, недавно госпитализированного в США. Этот энзим является хромосомальным сегментом, способным к внедрению в различные плазмиды, что способствует быстрой и межвидовой передаче [34].

Другая проблема – ненадежность определения резистентности с помощью стандартных методов. Выявить *in vitro* резистентность к карбапенемам, определяя чувствительность к меропенему и имипенему, не всегда возможно, потому что некоторые микроорганизмы-носители остаются в зоне чувствительности. Определение чувствительности к эртапенему дает лучшие результаты, чем выявление чувствительности к другим карбапенемам. При увеличении минимальной подавляющей концентрации (МПК) к карбапенемам для дальнейшего выявления резистентности необходимо применять модифицированный тест Hodge [35]. Следует признать, что эта специальная техника трудна в применении, и, возможно, многие лаборатории не выявляют экспрессию KPC.

Карбапенемаза NDM-1 впервые была выявлена у больного, госпитализированного в Нью-Дели (Индия) в 2007 г. Ее распространенность в этом регионе в настоящее время оценивается в 5–18%. В 2010 г. резистентность, обусловленная наличием NDM-1, отмечена во всем мире, за исключением Центральной и Южной Америки. В 2012 г. в США сообщили о 13 подобных случаях.

Микроорганизмы с экспрессией NDM-1 обычно чувствительны к колистину и могут быть чувствительны к тигециклину и фосфомицину. Ген NDM-1 передается с различными плазмидами, нередко высокомолекулярными, между грамотрицательными микроорганизмами [36]. Они могут колонизировать органы человека и контаминировать воду и окружающую среду.

Определение локальной резистентности – трудная задача. Многие больницы мониторируют резистентность в своих микробиологических лабораториях. Эти данные могут отражать в большей степени спектр нозокомиальной инфекции, а не тот спектр, что встречается у амбулаторных пациентов. Поэтому больничные антибиотикограммы свидетельствуют о более высоком уровне резистентности в данном регионе [37]. Вместе с тем IDSA рекомендует избегать применения антимикробных препаратов при локальной резистентности к ним в 20%, допуская, что врачи в амбулаторной практике могут не всегда следовать этим рекомендациям. Изучение резистентности микроорганизмов в амбулаторной практике имеет большое практическое значение.

Урокультура остается «золотым стандартом» для подтверждения ИМП, однако получение результата требует более 24 ч. В большинстве случаев диагноз основывается на клинико-анамнестических, физикальных данных и результате анализа мочи. Применение для этого тест-полосок считается быстрым и экономически выгодным методом, позволяющим определить эстеразу лейкоцитов и наличие в моче нитритов. Этот метод имеет невысокую чувствительность – не все уропатогены могут превращать нитраты в нитриты. Даже при негативных показателях не всегда можно исключить ИМП. Вероятность ИМП возрастает при наличии гематурии и содержании в моче нитритов [38, 39]. Определяющим остается наличие характерных для ИМП симптомов, хотя при расстройствах мочеиспускания у женщин бактериурия может отсутствовать в 30–50% случаев. Вместе с тем невысокая бактериурия 10^2 КОЕ на фоне симптомов ИМП имеет определенную диагностическую ценность [40].

Когда диагноз не вполне ясен, допускается отсроченное назначение антибиотиков. В этих случаях выполняется посев мочи, при положительном результате через 48 ч назначается антимикробная терапия. В рандомизированном контролируемом исследовании данного подхода установлено, что больные в группе отсроченного назначения антибиотиков получали препарат реже, хотя в случае подтверждения ИМП симптомы у них сохранялись на 37% дольше, чем в группе больных, получавших немедленную антимикробную терапию. Выраженность симптомов в обеих группах существенно не различалась, а прогрессии ИМП и развития пиелонефрита у больных, получавших отсроченную терапию, не наблюдалось [41].

В связи с трудностью определения точного уровня географической резистентности во многих исследованиях изучались индивидуальные факторы риска развития резистентной ИМП. К этим факторам относятся возраст >60 лет, недавние заграничные путешествия, наличие ИМП в анамнезе, хронические заболевания, недав-

няя госпитализация и предшествующая антибактериальная терапия [42–44]. Эти факторы риска должны рассматриваться при назначении эмпирического лечения, и при их наличии необходимо исследование урокультуры до выбора антибиотика.

Диагностика

У пациентов с РИМП проводится тщательный сбор анамнеза, включая выявление возможной связи эпизодов ИМП с половым контактом и методом контрацепции. Необходимо проведение гинекологического осмотра для исключения воспалительных заболеваний органов половой системы, заболеваний уретры, оценки топографо-анатомических взаимоотношений нижних МВП (НМВП) и половых органов, наличия атрофии влагалища либо выраженного пролапса тазовых органов (цистоцеле или выпадение матки). Возможное наличие остаточной мочи исключается с помощью УЗИ или катетеризации мочевого пузыря. УЗИ МВП и уретроцистоскопия выполняются для исключения анатомических аномалий и новообразований мочеполовой системы. Скрининг на предмет наличия сахарного диабета с последующей консультацией эндокринологом показан при наличии сопутствующих факторов риска. Лабораторные исследования при осложненном или рецидивирующем цистите, помимо общего анализа мочи (с определением нитритов и лейкоцитов), включают:

- бактериологическое исследование мочи, которое проводится для точного выявления возбудителя и его чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам; а также обследование на инфекции, передаваемые половым путем (метод полимеразной цепной реакции из 2-х локусов – уретры, цервикального канала);
- обследование на вирусные инфекции (иммуноферментный анализ для определения иммуноглобулинов к герпесу, цитомегаловирусу), мазок и посев отделяемого из влагалища с количественным определением лактобактерий для исключения дисбиоза.

Лечение

Выбор антимикробных препаратов для лечения неосложненного цистита проводится с учетом имеющихся рекомендаций по лечению ИМП (Европейская ассоциация урологов (EAU), Американская ассоциация урологов (AUA), Американское общество инфекционистов (IDSA), российские национальные рекомендации 2014 г.), в основу которых положены принципы доказательной медицины и результаты проведенных исследований [45–47]. В настоящее время доказанной эффективностью в лечении больных с инфекцией НМВП обладают несколько препаратов.

Нитрофурантоин – неактивный антисептик, который активируется в моче микроорганизмами.

Микрокристаллическая форма нитрофурантоина быстро всасывается и вызывает желудочно-кишечные расстройства, поэтому применяется редко. Макрокристаллический нитрофурантоин имеет более крупную

молекулу, абсорбируется медленнее. Третья форма нитрофурантоина – моногидрат/макрокристаллы, или нитрофурантоин модифицированного высвобождения, состоит на 75% из нитрофурантоина моногидрата и на 25% из макрокристаллов, при этом в желудке формируется гелеобразный матрикс, и высвобождение препарата происходит медленно. Биоэквивалентность увеличивается при его приеме с пищей. Благодаря быстрой почечной экскреции терапевтическая концентрация в крови редко достигает оптимальных значений, и в лечении пиелонефрита или простатита препарат не применяется. Клиренс препарата пропорционален клиренсу креатинина, поэтому при наличии почечной недостаточности необходима корректировка суточной дозы.

Сравнительные исследования эффективности нитрофурантоина показали, что 3-дневный курс лечения ципрофлоксацином приводит к более высокому уровню эрадикации микроорганизмов, чем при лечении нитрофурантоином, однако клиническая эффективность оказалась одинаковой [48]. Пятидневный курс лечения нитрофурантоином сопоставим по результатам с 7-дневным курсом лечения ко-тримоксазолом [49]. Уропатогены редко вновь приобретают резистентность к нитрофурантоину, поэтому препарат назначают в случаях вероятного риска наличия резистентной к другим антимикробным препаратам микрофлоры. Вместе с тем менее распространенные при инфекции НМВП *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* и *Klebsiella* обычно, по своей природе, резистентны к нитрофурантоину.

Наиболее часто наблюдающиеся нежелательные явления (НЯ) при приеме препарата связаны с ЖКТ: тошнота, рвота и диарея. Реже наблюдается реакция гиперчувствительности: озноб, лихорадка, изменения клеточного состава крови и гепатит. Макрокристаллический нитрофурантоин переносится больными лучше. Антациды, содержащие магнезию, могут нарушать абсорбцию нитрофурантоина и снижать его концентрацию в моче. Имеются сообщения о развитии на фоне лечения невропатий и пульмонита. Хронические легочные реакции при приеме нитрофурантоина в Великобритании, Швеции и Голландии за последние 30 лет составили 2,0, 5,3 и 3,4% соответственно. Не рекомендуется назначать нитрофурантоин вместе с флуконазолом в связи с усилением токсического воздействия на печень и легкие [50]. Недавно Французским агентством по фармакологической безопасности медицинских средств (AFSAPPS) было рекомендовано не применять нитрофурантоин для длительной профилактики ИМП из-за НЯ со стороны печени и легких, поэтому больные, принимающие этот препарат, должны находиться под наблюдением и быть информированы о возможных осложнениях [51].

В России широко применяется фуразидина калиевая соль с магния бикарбонатом основным (фуразидин), что обусловлено высокой чувствительностью основных уропатогенов (*E. coli* – 96,8%; *Enterococcus spp.* – 100%; *Staphylococcus spp.* – 100%, ДАРМИС, 2011). В отличие от других нитрофуранов препарат создает более высокие концентрации действующего вещества в моче [52].

Ко-тримоксазол – комбинированный препарат, появившийся в клинической практике в 1970-е гг. Обладает бактериостатическим эффектом, быстро абсорбируется в ЖКТ, период полувыведения составляет около 10 ч, а почечная экскреция – 25–60% в течение первых 24 ч. Это препарат первой линии, традиционно используемый для лечения в США. За прошедшее время отмечен существенный рост резистентности к нему. В Канаде уровень резистентности в настоящее время составляет около 16%, достигая 21,4% у женщин ≤50 лет [53]. Исследование **ECO-SENS** показало, что резистентность *E. coli* к ко-тримоксазолу при неосложненной ИМП в Португалии составила 26,7%, в Австрии – только 9,5% [27]. В Испании в 2004 г. среди 3013 уропатогенов резистентность к препарату отмечена в 33,8% случаев. По данным исследования **ДАРМИС**, в России уровень резистентности *E. coli* к ко-тримоксазолу превышает 20% [52]. Согласно рекомендациям EAU и российским национальным рекомендациям, ко-тримоксазол не рассматривается в качестве препарата первой линии в лечении неосложненного цистита [45, 46].

Фосфомицин – ингибитор синтеза клеточной стенки микроорганизмов, структурно не похожий на другие антибиотики, проявляющий активность в отношении многих уропатогенов. Биоэквивалентность препарата составляет около 40%, а период полувыведения – 4 ч. Благодаря активной почечной экскреции создается высокая концентрация фосфомицина в моче, превышающая МПК для большинства уропатогенов [54].

Для лечения неосложненной ИМП рекомендуется однократная доза фосфомицина 3,0 г. Фосфомицин не связывается с белками плазмы, поэтому в первый день лечения оказывается в моче, превышая в 440 раз МПК *E. coli*. Такая концентрация сохраняется в течение 80 ч. Изменения дозы при нарушении функции почек или печени не требуется. НЯ включают тошноту, рвоту, диарею, головную и абдоминальную боли, вагинит. При наблюдении за более чем 800 больными умеренные НЯ отмечены только в 6,1% случаев [55, 56]. Больные должны быть предупреждены, что после однократного приема препарата симптомы регрессируют медленно в течение 2–3 дней, и это не свидетельствует о его неэффективности. Применение балсалазида и метоклопрамида может приводить к снижению концентрации фосфомицина в сыворотке крови и моче. Фосфомицин безопасен при беременности.

Резистентность к фосфомицину наблюдается редко и обусловлена нарушением транспорта препарата в бактериальную клетку или энзиматической модификацией препарата. Вместе с тем многие микроорганизмы, резистентные к другим антибиотикам, в т. ч. продуцирующим БЛРС *E. coli*, сохраняют чувствительность к фосфомицину [57]. При тестировании 47 штаммов *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих БЛРС (в 79% случаев КРС и/или СТХ-М β-лактамазы), которые были выделены из МВП у амбулаторных больных, было установлено, что около 90% микроорганизмов были резистентны к ко-тримоксазолу и левофлоксацину, а 40% – к карбапенемам. В то же время в 92% случаев наблюдалась чув-

ствительность этих микроорганизмов к полимиксину В, в 87% – к тигециклину и в 79% – к фосфомицину.

Сравнительные исследования эффективности фосфомицина в лечении неосложненной инфекции НМП показали, что однократная доза препарата имеет такую же клиническую эффективность, как 5-дневный курс лечения ко-тримоксазолом [58]. Клиническая эффективность фосфомицина была сопоставима с 7-дневным курсом лечения нитрофурантоином; эрадикация возбудителя составила 78 и 86% в ранние сроки, а спустя 4–6 нед. после окончания терапии – 96 и 91% соответственно [59].

Фторхинолоны. Ципрофлоксацин и левофлоксацин широко (и часто необоснованно) применяются в лечении ИМП. Бактерицидный эффект этих препаратов связан с воздействием на ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Фторхинолоны хорошо абсорбируются при приеме *per os*, имеют период полувыведения около 4 ч и являются время- и дозозависимыми препаратами. Прием фторхинолонов вызывает НЯ в основном со стороны ЖКТ (17%). Среди фторхинолонов ципрофлоксацин чаще других вызывает развитие колитов, обусловленных *Clostridium difficile*. Иногда отмечаются симптомы со стороны ЦНС (умеренная головная боль, редко – эпилептические припадки, особенно при применении вместе с нестероидными противовоспалительными препаратами и теофиллином) и аллергические реакции (сыпь). Известны случаи разрыва сухожилий (особенно ахиллова) на фоне лечения фторхинолонами, частота этих осложнений составила 3,2 случая на 1 тыс. больных, преимущественно старше 60 лет [60].

Резистентность к фторхинолонам стремительно растет и находится в зависимости от частоты их применения. Резистентность может передаваться микроорганизмам с генами через плазмиды. При смене в связи с ростом резистентности ко-триметоксазола на левофлоксацин в лечении ИМП уровень резистентности к последнему в США повысился с 1 до 9% в течение 6 лет [61].

Анализ 11 799 случаев назначения антибиотиков по поводу ИМП амбулаторным пациентам в Швейцарии в 2006–2008 гг. показал, что причиной назначения лечения 10 674 (90%) больным был бактериальный цистит. Ко-тримоксазол был назначен 2 537 (22%) больным, а в 78% случаев для лечения были выбраны хинолоны [62].

Частота устойчивости к фторхинолонам в России превышает 15%, поэтому они не рекомендуются как препараты первого выбора. Фторхинолоны как препараты с хорошим проникновением в ткани резервируются для лечения более серьезных инфекций паренхиматозных органов [46].

Другие антибиотики. Исследование цефалоспорины 3-го поколения цефподоксима для лечения ИМП показало его меньшую эффективность по сравнению с ципрофлоксацином и равную эффективность по сравнению с ко-тримоксазолом [63, 64]. При сравнении амоксициллина/клавулановой кислоты с ципрофлоксацином установлено, что его эффективность была ниже даже при наличии чувствительности уропатогенов к амоксициллину/клавулановой кислоте. В рекомендациях IDSA применение β-лактамов антибиотиков

ограничено в связи с опасностью роста резистентности, обусловленной селекцией штаммов микроорганизмов, продуцирующих БЛРС, и коллатеральным повреждающим эффектом этих препаратов [47]. В то же время исследования резистентности микроорганизмов в Испании в 2002–2004 гг. показали, что чувствительность основных уропатогенов (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*) к цефиксиму составляла 95,8–98,6% [65]. При невозможности использования рекомендуемых препаратов лекарствами выбора являются β-лактамы антибиотики: цефалоспорины 2–3-го поколений или ингибиторзащищенные аминопенициллины.

Длительность лечения этими лекарственными средствами должна составлять не менее 5 сут. Рекомендуются: цефиксим внутрь 400 мг 1 р./сут, цефуроксим внутрь 250 мг 2 р./сут, цефтибутен внутрь 400 мг 1 р./сут в течение 5 дней или амоксициллин/клавулановая кислота внутрь 125–500 мг 3 р./сут.

Лечение рецидива неосложненной ИМП аналогично лечению острых эпизодов. При частых рецидивах с профилактической целью рекомендуется длительный прием антимикробных препаратов в низких дозах [44]. В настоящее время доказана эффективность таких долгих курсов. Длительность терапии ко-тримоксазолом составляет 2–5 лет, другими препаратами – до 6–12 мес. Вместе с тем длительный прием антимикробных препаратов в субингибирующих дозах приводит к селекции резистентных штаммов уропатогенов, развитию НЯ, дисбиозов. К сожалению, после прекращения поддерживающего лечения в 30–50% случаев в течение 3–6 мес. наблюдается рецидив ИМП. В российских национальных рекомендациях отмечается, что женщинам, четко связывающим рецидив ИМП с половым контактом, показаны посткоитальная антимикробная профилактика или лечение рецидивов ИМП полными курсовыми дозами антимикробных препаратов [46].

Оральные контрацептивы и антибиотики. Поскольку больные, страдающие ИМП, – нередко женщины детородного возраста, многие из которых принимают оральные контрацептивы (ОК), вопрос об их взаимодействии с антибиотиками остается открытым. Несмотря на публикацию более 200 статей по этой теме, во многих случаях трудно установить их точное взаимодействие. Некоторые антибиотики (в частности, рифампицин), существенно подавляющие цитохром 3A4, могут увеличивать метаболизм ОК, однако они не применяются для лечения неосложненной ИМП. Вместе с тем, учитывая серьезный характер этих последствий, рекомендуется применять альтернативные методы контрацепции в дополнение к ОК до первого менструального цикла после лечения антибиотиками [66].

Внутрипузырная фармакотерапия. Проведен ряд исследований, посвященных изучению эффективности различных препаратов для внутрипузырного введения, оказывающих протективное действие на уротелий и препятствующих адгезии уропатогенов [67]. M. Torella et al. (2013) сравнили количество эпизодов ИМП в течение 6–12 мес. у 69 больных, разделенных на 3 группы, в зависимости от вида профилактики. В 1-й группе прово-

дилось внутривезикулярное введение 1,6% гиалуроновой кислоты и 2% хондроитина сульфата (Ialulir 1; IBSA). Раствор инстиллировали в мочевого пузыря 1 р./нед. в течение 4 нед., затем 1 раз каждые 15 дней в течение 2 мес., затем 1 раз в 30 дней на протяжении 2 мес. Во 2-й группе больных введение препарата по этой схеме сочеталось с назначением фосфомицина по 3,0 г каждые 10 дней в течение 6 мес. В 3-й группе больные получали только фосфомицин. За время наблюдения эпизоды РИМП отсутствовали у 72,7% больных в 1-й группе, у 75% больных – во 2-й и у 30,4% – в 3-й. Авторы считают внутривезикулярную фармакотерапию раствором гиалуроновой кислоты и хондроитином сульфата эффективным методом лечения и профилактики РИМП [68]. Вместе с тем необходимость регулярной катетеризации мочевого пузыря и стоимость препаратов этой группы ограничивают широкое клиническое применение данного метода.

Альтернативные методы лечения и профилактики РИМП. В связи с замедлением создания новых антибиотиков и ростом резистентности микроорганизмов к антибиотикам в настоящее время очевидна необходимость их более рационального применения. В рекомендациях EAU (2012) по лечению рецидивирующей неосложненной инфекции НМВП у женщин предлагается в первую очередь рассмотреть меры профилактики без использования антибиотиков и только в случае их безуспешности проводить антибактериальную терапию (LE:1a, GR:A).

Результаты рандомизированного контролируемого исследования эффективности антибиотика (ципрофлоксацин) и симптоматического лечения (ибупрофен) у 79 больных с инфекцией НМВП показали, что сроки регресса симптомов заболевания были практически одинаковыми в обеих группах. На 4-й день лечения 58,3% больных, получавших ципрофлоксацин, и 51,5% пациентов, получавших ибупрофен, отметили полный регресс симптомов (сумма баллов по шкале симптомов = 0), а на 7-й день лечения их число составляло 75 и 60,6% соответственно ($p=0,306$). На 7-й день лечения негативная урокультура (бактериурия $<10^2$ КОЕ) выявлена у 71,9% больных в группе больных, принимавших ципрофлоксацин, и у 48,5% больных, принимавших ибупрофен. Лишь 33% больным, получавшим ибупрофен, в дальнейшем была назначена антимикробная терапия в связи с рецидивом заболевания. В остальных случаях наблюдалась асимптоматическая бактериурия, не требовавшая применения антибиотиков [69].

Наиболее изученным вариантом неантибактериальной профилактики ИМП является иммуноактивная профилактика, при которой антигены патогенных микроорганизмов применяются перорально или местно и стимулируют повышение иммунного ответа в местах инфицирования, таких как МВП. Лиофилизат бактериального лизата 18 штаммов *E. coli* (лизат бактерий *E. coli*) активирует неспецифический иммунитет слизистых оболочек и специфический иммунный ответ организма. Лекарственная форма представлена капсулами 6 мг для перорального применения. По данным клини-

ческих исследований, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, отмечались уменьшение числа рецидивов цистита от 35 до 65% в результате применения лизата бактерий по сравнению с плацебо, а также сокращение потребления антибиотиков. При проведении метаанализа 11 слепых контролируемых исследований препарата продемонстрировано достоверное снижение частоты РИМП [70]. За 5 лет клинического использования лечение этим препаратом получили более 1 млн больных. Применение препарата включено в рекомендации EAU с 2011 г. для лечения и профилактики рецидивов ИМП, независимо от вида возбудителя (степень рекомендаций – В, уровень доказательности – 1А) [45].

Имеются сообщения о применении в комплексном лечении больных РИМП с положительным клиническим эффектом таких иммуноактивных препаратов, как гиалуронидазы с азоксимера бромидом конъюгат, аминоксидоксотетрагидрофталазиндион натрия [71, 72].

Закономерный интерес представляет применение в лечении и профилактике РИМП фитопрепаратов. Опубликованный недавно анализ проведенных в странах Восточной Европы (включая Россию) и Центральной Азии исследований эффективности комбинированного препарата канефрон (в составе трава золототысячника, корень любистока и листья розмарина) подтвердил, что благодаря его диуретическому, спазмолитическому, противовоспалительному, антиоксидативному, антимикробному и нефропротективному действию препарат имеет положительный клинический эффект при РИМП. Необходимо дальнейшее изучение его действия в ходе хорошо спланированных, проспективных рандомизированных клинических исследований [73].

Альтернативным методом профилактики РИМП является также применение препаратов клюквы (действующее вещество – проантоцианидин А). Механизм действия препарата заключается в подавлении синтеза фимбрий, при длительном воздействии на *E. coli* ее адгезивная способность снижается [74]. Ежедневное потребление продуктов клюквы, содержащих не менее 36 мг проантоцианидина А, может быть рекомендовано для профилактики РИМП [45, 46].

Применение пробиотиков в целях профилактики РИМП – популярная и давно обсуждаемая тема. Суспензии непатогенных штаммов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* или *Saccharomyces* вводят во влагалище для колонизации эпителия, предотвращения адгезии и вытеснения патогенных микроорганизмов [75, 76]. Влагалище у больных РИМП в меньшей степени содержит H_2O_2 -продуцирующие лактобактерии и чаще колонизировано *E. coli*. В недавнем исследовании, проведенном в Сиэтле (США), 48 женщин с ИМП в анамнезе получали интравагинально *Lactobacillus crispatus* в течение 10 нед. Это лечение значительно снизило частоту рецидивов ИМП по сравнению с таковым в контрольной группе, получавшей плацебо ($p<0,01$) [77]. В другом рандомизированном исследовании эффективность H_2O_2 -продуцирующих лактобактерий оказалась ниже, чем эффективность антимикробной профилактики ко-тримоксазо-

лом [78]. Необходимо проведение дальнейших, более крупных рандомизированных исследований. В руководстве EAU отмечено, что регулярное интравагинальное применение пробиотиков, содержащих лактобактерии, может быть рекомендовано для профилактики РИМП (степень рекомендаций – С) [45].

Другой подход в отношении РИМП без применения антибиотиков заключается в применении низковирулентных штаммов микроорганизмов для колонизации МВП и подавления их инфицирования патогенными штаммами, что показано в некоторых клинических исследованиях [79].

Хорошие перспективы применения в качестве антимикробной терапии при РИМП имеют препараты бактериофагов [80, 81]. Эти лечебно-профилактические средства содержат поликлональные фаги широкого спектра действия, чья активность распространяется, в частности, и в отношении бактерий, устойчивых к антибиотикам. Основные достоинства бактериофагов: высокая чувствительность условно-патогенной микрофлоры к бактериофагам, сочетаемость со всеми видами традиционной антибиотикотерапии, отсутствие противопоказаний.

Альтернативное лечение женщин в постклимактерическом периоде включает местную эстроген-заместительную терапию. Местное применение эстриола может привести к существенному снижению частоты возникновения ИМП и повышению содержания лактобактерий во влагалище, что способствует улучшению влагалищного биоценоза [82].

У пациенток с частыми посткоитальными циститами, наличием выраженных уретро-гименальных спаек, гипермобильности или влагалищной эктопии дистального отдела уретры патогенетическое лечение, помимо посткоитальной антимикробной профилактики (особенно в случаях ее невысокой эффективности), может включать проведение оперативной коррекции анатомических нарушений: транспозицию дистального отдела уретры, рассечение уретро-гименальных спаек вне обострения хронического воспалительного процесса [83, 84].

Заключение

Необходимо отметить, что в эру растущей резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам необходимо их осторожное и взвешенное применение с учетом возможных факторов риска развития резистентности. Клинические рекомендации должны способствовать более адекватному назначению антибиотиков больным ИМП. Предпочтение следует отдавать антибиотикам с меньшим потенциальным риском повышения уровня резистентности. Фторхинолоны и антибиотики широкого спектра действия должны быть резервированы для терапии второй линии. Необходимо минимизировать профилактическое применение антибиотиков при РИМП, пытаться устранить имеющиеся у больных факторы риска развития рецидивов и продолжить поиск альтернативных методов лечения и профилактики ИМП.

Литература

1. Khunda A., Eneil S. Recurrent Urinary Tract Infections Associated with Gynecological Disorders // *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2012. Vol. 7 (2). P. 131–140.
2. Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women // *Int J Antimicrob Agents.* 2001. Vol. 17 (4). P. 259–268.
3. Mabeck C.E. Treatment of uncomplicated urinary tract infection in non-pregnant women // *Postgrad Med J.* 1972. Vol. 48 (556). P. 69–75.
4. Ikaheimo R. et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women // *Clin Infect Dis.* 1996. Vol. 22 (1). P. 91–99.
5. Haylen B.T. et al. Recurrent urinary tract infections in women with symptoms of pelvic floor dysfunction // *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009. Vol. 20 (7). P. 837–842.
6. Hooton T.M., Stapleton A.E., Roberts P.L. et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections // *Clin Infect Dis.* 1999. Vol. 29. P. 1600–1160.
7. Hernandez-Rey A.E., Vitenson J., McGovern P.G. Duplicated ectopic hydroureter presenting as a hydrosalpinx, with chronic pelvic pain and recurrent urinary infections // *Fertil Steril.* 2007. Vol. 88 (6). P. 1677.
8. Zimmer M. et al. Pregnancy in a woman with treated bladder extrophy, split pelvis and hypoplasia of ischial bones. Case report // *Neuro Endocrinol Lett.* 2008. Vol. 29 (3). P. 292–294.
9. Szucs K., O'Neil K.M., Faden H. Urinary findings in asymptomatic subjects with spina bifida treated with intermittent catheterization // *Pediatr Infect Dis J.* 2001. Vol. 20 (6). P. 638–639.
10. Gupta K., Stamm W.E. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women // *World J Urol.* 1999. Vol. 17 (6). P. 415–420.
11. Stamey T.A., Timothy M.M. Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. III. Vaginal glycogen concentrations // *J Urol.* 1975. Vol. 114 (2). P. 268–270.
12. Stamey T.A. et al. The immunologic basis of recurrent bacteriuria: role of cervicovaginal antibody in enterobacterial colonization of the introital mucosa // *Medicine (Baltimore).* 1978. Vol. 57 (1). P. 47–56.
13. Raz R. et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women // *Clin Infect Dis.* 2000. Vol. 30 (1). P. 152–156.
14. Scholes D. et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women // *J Infect Dis.* 2000. Vol. 182 (4). P. 1177–1182.
15. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors // *Am J Public Health.* 1990. Vol. 80 (3). P. 331–333.
16. Stamm W.E., McKeivitt M., Roberts P.L. et al. Natural history of recurrent urinary tract infections in women // *Rev Infect Dis.* 1991. Vol. 13 (1). P. 77–84.
17. Foxman B., Gillespie B., Koopman J. et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women // *Am J Epidemiol.* 2000. Vol. 151 (12). P. 1194–1205.
18. Scholes D., Hooton T.M., Roberts P.L. et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women // *J Infect Dis.* 2000. Vol. 182 (4). P. 1177–1182.
19. Hooton T.M., Scholes D., Hughes J.P. et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women // *N Engl J Med.* 1996. Vol. 335 (7). P. 468–474.
20. Fihn S.D., Latham R.H., Roberts P. et al. Association between diaphragm use and urinary tract infection // *JAMA.* 1985. Vol. 254 (2). P. 240–245.
21. Scholes D., Hawn T.R., Roberts P.L. et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women // *J Urol.* 2010. Vol. 184 (2). P. 564–569.
22. Ikaheimo R., Siitonen A., Heiskanen T. et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women // *Clin Infect Dis.* 1996. Vol. 22 (1). P. 91–99.
23. McGroarty J.A., Tomeczek L., Pond D.G. et al. Hydrogen peroxide production by *Lactobacillus* species: correlation with susceptibility to the spermicidal compound nonoxynol-9 // *J Infect Dis.* 1992. Vol. 165 (6). P. 1142–1144.
24. Klebanoff S.J. Effects of the spermicidal agent nonoxynol-9 on vaginal microbial flora // *J Infect Dis.* 1992. Vol. 165 (1). P. 19–25.
25. Sheinfeld J., Schaeffer A.J., Cordon-Cardo C. et al. Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women // *N Engl J Med.* 1989. Vol. 320 (12). P. 773–777.
26. Hawn T.R., Scholes D., Li S.S. et al. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to urinary tract infections in adult women // *PLoS One.* 2009. Vol. 4 (6). P. 5990.
27. Naber K.G., Schito G., Botto H., Palou J., Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy // *Eur Urol.* 2008 Nov. Vol. 54 (5). P. 1164–1175.
28. Kahlmeter G., Poulsen H.O. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO\$SENS study revisited // *Int J Antimicrob Agents.* 2012. Vol. 39 (1). P. 45–51.
29. Johnson L., Sabel A., Burman W.J. et al. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates // *Am J Med.* 2008. Vol. 121 (10). P. 876–884.
30. Grover M.L., Bracamonte J.D., Kanodia A.K. et al. Assessing adherence to evidence-based guidelines for the diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infection // *Mayo Clin Proc.* 2007. Vol. 82 (2). P. 181–185.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Боли в пояснице

ГБУ «Научный центр неврологии» РАН, Москва

Профессор **А.С. Кадыков**, к.м.н. **Н.В. Шапарнова**

Боли в спине, наряду с головной болью, относятся к наиболее частым жалобам, с которыми больные обращаются как к участковому врачу, так и к неврологу. По данным экспертов ВОЗ, почти 90% людей хотя бы один раз в жизни испытывали боль в спине [1–3].

Наиболее частыми причинами болей в спине являются заболевания позвоночника, прежде всего дегенеративно-дистрофические (остеохондроз, деформирующий спондилез) и перенапряжение мышц спины [4]. Следует иметь в виду, что различные заболевания органов брюшной полости и малого таза, в т. ч. опухоли, могут вызвать те же симптомы, что и грыжа межпозвоночного диска, сдавливающая спинномозговой корешок.

Среди вертеброгенных синдромов, вызывающих боль в пояснице, выделяют компрессионный (корешковый) синдром, связанный со сдавлением нервного корешка грыжей диска, и рефлекторные синдромы.

Боли в спине могут быть острыми (длительность от нескольких дней до 4 нед.) и хроническими (боль существует более 3 мес.). Всем пациентам с болевым синдромом длительностью более 1 мес. показана компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника для уточнения состояния структур позвоночника и определения дальнейшей тактики ведения пациента [5].

Компрессионные синдромы

Для корешковых компрессионных синдромов поражения периферической нервной системы (радикулопатий) характерны:

- развитие в остром периоде болей и парестезий в зоне, иннервируемой пораженным корешком;
- симптомы натяжения;
- в дальнейшем присоединение нарушений чувствительности (гипалгезия), снижение силы в иннервируемых корешком мышцах. Гипотрофия мышц.

Наиболее частой причиной болей в пояснице является поражение корешка L_v (диск L_v-L_v) и S₁ (диск L_v-S₁).

Для поражения корешка L_v характерны:

- боли, иррадиирующие от поясницы в ягодичную область по наружному краю бедра, по передненаружной поверхности голени до внутреннего края стопы и первого пальца;
- парестезия и гипалгезия в вышеупомянутых зонах дерматома;
- снижение силы разгибателя первого пальца;
- гипотрофия передней большеберцовой мышцы, затруднения при стоянии на пятках.

При поражении корешка S₁ наблюдаются:

- боли, иррадиирующие от поясницы и ягодицы по

наружнозаднему краю бедра, по наружному краю голени до наружного края стопы и пятого пальца;

- парестезии, а затем гипалгезия в упомянутых выше зонах дерматома;
- гипотрофия икроножной мышцы;
- снижение силы трехглавой мышцы голени и в сгибателях пальцев стопы, затруднение при стоянии на носках;
- снижение или выпадение ахиллова рефлекса;
- положительный симптом Ласега.

Люмбалгию (боли в пояснице) Я.Ю. Попелянский (1989) и другие сторонники вертеброгенной теории отнесли к **рефлекторным синдромам**. В 1980–1990 гг. стала преобладать теория преимущественного миогенного происхождения дорсалгии. Многие считают, что почти в 90% случаев боли в спине – это проявление миофасциального синдрома.

К факторам риска развития дорсалгий относят:

- тяжелое физическое перенапряжение, часто сочетающееся с перерастяжением мышц;
- перегрузку нетренируемых мышц;
- неудобную, антифизиологическую рабочую позу;
- длительную иммобилизацию мышц;
- травмы;
- охлаждения, сквозняки;
- злоупотребление алкоголем;
- профессиональные вредности (высокая температура воздуха в горячих цехах, резкие колебания температуры, работы, связанные с переносом тяжестей, в холодных и сырых помещениях, вибрация и т. д.);
- болезни внутренних органов и суставов;
- депрессию и тревогу.

Миофасциальный болевой синдром – хроническая мышечная боль, связанная с локализованной зоной изменения болевой чувствительности, вызываемой триггерными пунктами (точками).

Триггерный пункт представляет собой гиперраздражимую область в уплотненном или тугом тяжё скелетной мышцы, локализованную в мышечной ткани или ее фасции. Миофасциальная боль может проявляться локальной или отраженной болью. По определению Международной ассоциации по изучению боли, миофасциальный болевой синдром – хронический болевой синдром, возникающий от одного или нескольких триггерных пунктов одной или нескольких мышц позвоночника. Это определение сужает понятие миофасциального болевого синдрома.

Мышечный спазм может быть связан со многими болезненными состояниями позвоночника и внутренних органов. В ряде случаев локализованный мышечный спазм может быть защитным физиологическим механизмом, ограничивающим подвижность заинтересован-

ных отделов позвоночника. Однако затем спазмированные мышцы становятся вторичным источником боли, который запускает порочный круг «боль – мышечный спазм – боль», способствующий формированию миофасциального болевого синдрома.

К ведущим патогенетическим механизмам миофасциального болевого синдрома (независимо от этиологического фактора) относятся локальная вазомоторная дисфункция и рефлекторные тонические изменения всей мышцы или ее ограниченного участка.

Кроме дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника боли в пояснице может вызывать и другая позвоночная патология:

- болезнь Бехтерева (хроническое воспалительное поражение малоподвижных суставов и связок позвоночника);
- туберкулез и другие инфекционные причины (сифилис, бруцеллез, брюшной тиф) спондилита;
- остеомиелит позвоночника;
- эпидурит;
- опухоли позвоночника.

Поясничные боли, напоминающие вертеброгенную радикулопатию, могут наблюдаться при различных заболеваниях брюшной полости и малого таза, таких как:

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- панкреатиты;
- холециститы;
- мочекаменная болезнь;
- заболевания матки и придатков, предстательной железы, прямой кишки.

Лечение люмбагии

Основными задачами в острой стадии заболевания являются:

- снятие боли;
- снятие мышечного тонуса;
- разгрузка позвоночника;
- нормализация эмоционального состояния.

1. Обезболивающая терапия.

Наиболее целесообразным для снятия боли считается использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих хорошим обезболивающим и противовоспалительным эффектом. НПВП могут вводиться внутрь, парентерально, а также в свечах. Все НПВП подавляют активность фермента циклооксигеназы (ЦОГ), что в результате ведет к угнетению синтеза простагландинов, простаглицлинов и тромбосанов. В настоящее время в клинической практике используется 2 класса НПВП – неселективные и селективные НПВП (ингибиторы ЦОГ-2).

К группе неселективных НПВП относят диклофенак, лорноксикам, кетопрофен, индометацин и др.

К селективным НПВП относят нимесулид и мелоксикам, высокоселективным – коксибы.

Селективные ингибиторы ЦОГ реже вызывают побочные явления по сравнению с неселективными. Основными побочными явлениями при применении НПВП

являются эрозивно-язвенные поражения ЖКТ и желудочно-кишечные кровотечения. При необходимости длительного приема НПВП их следует принимать с противоязвенными препаратами – ингибиторами протонной помпы: омепразолом по 20 мг, пантопразолом 40 мг, лансопразолом 30 мг, рабепразолом 20 мг, эзомепразолом 20 мг.

Популярность среди врачей и больных заслуженно приобрел нимесулид. Нимесулид обладает многофакторным действием:

- противовоспалительным и анальгетическим – он легко проникает и накапливается в очагах воспаления. Так, по данным исследователей, нимесулид в дозе 200 мг/сут имеет сходный эффект в купировании боли по сравнению с более высокими дозами диклофенака (150 мг/сут) и напроксена (1000 мг/сут) [7];
- хондропротективным – препятствует разрушению хрящевой ткани за счет подавления синтеза интерлейкина-6 и фактора апоптоза хондроцитов, ингибирования синтеза металлопротеаз;
- низкой гастротоксичностью и безопасностью применения.

A. Conforti et al. (2001) проанализировали 10 608 сообщений о побочных действиях НПВП в течение 12 лет. Было показано, что осложнения со стороны ЖКТ у лиц, принимавших нимесулид, наблюдались лишь в 10,4% случаев, в то время как при приеме диклофенака – в 21,2%, кетопрофена – в 21,7%. На фоне приема нимесулида опасность серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы не превышает таковую при использовании других НПВП, при этом он существенно меньше влияет на артериальное давление (по сравнению с диклофенаком) [9].

Отмечена эффективность нимесулида как при острой, так и при хронической боли. Показано, что доза нимесулида, при которой проявляется противовоспалительная активность, существенно ниже дозы, при которой он вызывает желудочное кровотечение [10]. Назначают нимесулид в дозе 100 мг 2 р./сут в течение 10–14 дней.

С целью обезболивания применяют также:

- местно мази, содержащие красный перец, НПВП, нанопласт форте;
- хлорэтиловые орошения триггерных точек;
- блокады (новокаиновые или лидокаиновые, иногда с добавлением дексаметазона или гидрокортизона, витамина B₁₂) в область триггерных точек;
- физиотерапию (ультрафиолетовое облучение, низкочастотная магнитотерапия, чрескожная электронейростимуляция, применение синусоидальных модулированных токов, диадинамических токов, электростатический массаж полем от аппарата «Хивамат»).

2. Снятие мышечного спазма.

С целью уменьшения мышечного спазма используют миорелаксанты: тизанидин, толперизон, компрессию (сильное надавливание пальцем) триггерных точек. Согласно современным клиническим рекомендациям, миорелаксанты назначают либо в виде монотерапии, либо в дополнение к НПВП.

3. Разгрузка позвоночника.

Непременным условием лечения болевого синдрома в острой стадии является разгрузка позвоночника, для чего применяется иммобилизация пораженных позвоночно-двигательных сегментов на короткое время (в течение 2–3 дней). В случаях люмбалгии или люмбаго в остром периоде рекомендуются покой, фиксация поясничного отдела позвоночника с помощью корсета или бандажа. Однако длительное ношение их может привести к слабости мышц и снижению позной стабильности позвоночника [11].

По мере стихания болей к реабилитационным мероприятиям подключается лечебная гимнастика. Для уменьшения мышечного спазма и укрепления мышечного корсета используются упражнения в изометрическом режиме, упражнения на активное расслабление различных мышечных групп.

4. Нормализация эмоционального состояния.

Боль, особенно сильная, вызывает значительное снижение качества жизни и обычно сопровождается чувством тревоги, снижением настроения, что в ряде случаев может привести к фиксации всего внимания больного на своих болезненных ощущениях и способствовать хронизации болевого синдрома [12]. Одним из наиболее эффективных антидепрессантов, обладающих антиноцицептивным эффектом, является amitриптилин (средняя суточная доза 50–75 мг/сут). Если amitриптилин плохо переносится больными, назначают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин и др.).

При хронической люмбалгии к лечению подключают витамины группы В [13], антидепрессанты в сочетании с некоторыми противосудорожными препаратами (карбамазепин или габапентин, или прегабалин), лечебную гимнастику, включая занятия в бассейне, бальнеолечение, мануальную терапию с элементами градуированной экспозиции, хондропротекторы, рациональную и когнитивно-поведенческую психотерапию [14].

Приблизительно у 5% больных возникают показания к нейрохирургическому лечению. В настоящее время спинальная хирургия применяет микрохирургические,

эндоскопические, перкутанные и транскутанные методики, которые вызывают минимальную травматизацию тканей. Все методики направлены прежде всего на максимально раннюю активизацию пациента, его быструю социальную и трудовую адаптацию [15].

Литература

1. Ассоциация ревматологов России, Российское межрегиональное общество по изучению боли. Неспецифическая боль в нижней части спины. Диагностика, лечение, предупреждение. Клинические рекомендации для участков терапевтов и врачей общей практики / Под ред. Ш.Ф. Эрдес и др. М., 2008. С. 12.
2. Kinrade S. Evaluation and treatment of acute low back pain // *Am. Fam. Physician*. 2007. Vol. 75. P. 1181–1188.
3. Манвелов Л.С., Кадыков А.С., Тюриков В.М. Поясничные боли (этиология, клиника, диагностика и лечение) // *PMJ*. 2009. № 17. С. 11.
4. Deyo R.A., Weinstein J.N. Low Back pain // *N. Engl. J. Med*. 2001. Vol. 344. P. 5.
5. Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л. и др. Боль. Руководство для врачей и студентов / Под ред. Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 303 с.
6. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989. 464 с.
7. Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // *Curr. Med. Res. Opin*. 2006. Vol. 22(6). P. 1161–1170.
8. Conforti A., Leone R., Moretti U. et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area // *Drug. Saf*. 2001. Vol. 24. P. 1081–1090.
9. Каратеев А.Е. Применение НПВП: схематический подход // *PMJ (Ревматология)*. 2011. № 19 (25). С. 1558–1561.
10. Schnitzer T.J., Ferraro A., Hunsche E. et al. A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treatment of low back pain // *J. Pain Symptom. Manag*. 2004. Vol. 28. P. 72–95.
11. Епифанов В.А., Мошков В.Н., Антуфьева Р.И. и др. Лечебная физическая культура. Справочник. М. Медицина, 1987. 528 с.
12. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2014. С. 223–267.
13. Данилов А.Б. Лечение острой боли в спине: витамины группы В или НПВП? // *PMJ*. 2010. № 18. Специальный выпуск «Болевой синдром».
14. Григорьева В.Н., Тхостов А.Ш. Психологическая помощь в неврологии. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2009. 443 с.
15. Кашеев А.А., Гуца А.О., Арестов С.О. Общие принципы лечения и реабилитации пациентов после операций по поводу дегенеративно-дистрофических поражений пояснично-крестцового отдела позвоночника // *PMJ*. 2012. № 31. С. 1548–1551.

Клинический опыт применения цефалоспорины V поколения Зинforo

Р.А. Млинник, С.А. Тезяева, Д.Л. Фурзиков, Т.И. Кабанова

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород

Пневмония относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека. Заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) в Европе колеблется от 2 до 15 случаев на 1 тыс. человек в год, в России – 3,9 случая на 1 тыс. человек в год среди лиц старше 18 лет [1]. Актуальность рассматриваемой проблемы обуславливает тот факт, что неэффективность антибиотикотерапии наблюдается у значительного числа больных, переносящих ВП. Известно, что 6–15% госпитализированных больных не отвечают должным образом на проводимую антибактериальную терапию [2]. А среди больных с тяжелым течением пневмонии, исходно поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ухудшение состояния на фоне потенциально эффективной терапии в отдельных исследованиях достигает 40% [3]. Очевидно, что неэффективность лечения напрямую сопряжена с риском неблагоприятного исхода пневмонии. По некоторым данным, у госпитализированных больных ВП в случае ранней неэффективности терапии летальность достигает 27% [4].

Клинический случай

28.04.2014 г. в ГБУЗ НО «ГКБ № 5» машиной скорой медицинской помощи доставлена **больная И., 59 лет**, с диагнозом «двусторонняя ВП». Из собранного анамнеза: острое начало заболевания – подъем температуры тела до 39°C, выраженные явления интоксикации, кашель со скудным количеством мокроты слизистого характера. В течение последующих дней сохранялись лихорадка, кашель, нарастали одышка и общая слабость. Самостоятельный прием нестероидных противовоспалительных препаратов эффекта не дал, антибактериальные препараты не принимала, госпитализаций в течение последнего года не было.

При поступлении: крайне тяжелое состояние, явления дыхательной недостаточности, в мокроте прожилки темной крови. С учетом клиники кровохарканья больная была переведена в ОРИТ хирургического профиля. При переводе: тяжесть состояния больной оценена по шкале APACHE II в 37 баллов. Одышка в покое – до 40/мин. Гемодинамически: артериальная гипотония, потребовавшая инфузии вазопрессоров (норэпинефрин), синусовая тахикардия до 130/мин, температура тела – 38,8°C. На рент-



Рис. 1. Рентгенография легких больной И. при поступлении (28.04.2014 г.)



Рис. 3. Рентгенография легких больной И. от 05.05.2014 г.



Рис. 2. Рентгенография легких больной И. от 02.05.2014 г.



Рис. 4. Рентгенография легких больной И. от 10.05.2014 г.

Зинфоро® – новый бета-лактам с анти-MRSA активностью:

- анти-MRSA активность при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей¹
- активен в отношении проблемных штаммов *S. pneumoniae* при внебольничной пневмонии²

генограмме грудной клетки – субтотальное затемнение легочных полей (рис. 1).

В общем анализе крови (ОАК): лейкоцитоз – до $18,5 \times 10^9$ /л с палочкоядерным сдвигом до 33%. Газы крови – тяжелая артериальная гипоксемия (PaO_2 – 57 ммHg, SaO_2 – 74%). Коагулограмма – явления синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. По абсолютным жизненным показаниям больная была переведена на продленную инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) аппаратом HAMILTON G-5 в режиме СМ (протективная вентиляция). При санации верхних отделов дыхательных путей эвакуировалось большое количество гнойной мокроты, были взяты посева на микробиологическое исследование. С учетом тяжести состояния и минимального риска резистентности микрофлоры была начата антибактериальная терапия препаратом Зинфоро в дозировке 600 мг 2 р./сут капельно.

29.04 и 01.05.2014 г. была проведена санационная бронхоскопия. 02.05.2014 г. для создания оптимальных условий санации дыхательных путей выполнено наложение трахеостомы. В ходе проведения ИВЛ выполнялись маневры рекрутмента и вентиляция в прон-позиции. С 02.05.2014 г. отмечались нормализация температуры тела, стабилизация гемодинамики (отменена инфузия норэпинефрина). Больная была переведена на вспомогательный режим ИВЛ, начато постепенное снижение РЕЕР и FiO_2 . Количество санируемой мокроты значительно уменьшилось, характер мокроты – слизистый. Однако на контрольном снимке легких от 02.05.2014 г. сохранилась инфильтрация легочных полей (рис. 2).

02.05.2014 г. получен результат микробиологического исследования посева мокроты: *Streptococcus pneumoniae*, чувствительный к β-лактамам и резистентный к фторхинолонам и эритромицину.

05.05.2014 г. на фоне положительной динамики в виде стабилизации витальных функций, нормализации температуры тела курс антибактериальной терапии препаратом Зинфоро был закончен. Больная переведена на самостоятельное дыхание через трахеостому с инсuffляцией O_2 . Газы крови – в пределах нормы. В ОАК количество лейкоцитов снизилось до $10,1 \times 10^9$ /л. Рентгенограмма легких приведена на рисунке 3.

08.05.2014 г. у больной удалена трахеостома. Дыхание – самостоятельное, адекватное, без инсuffляции O_2 . 10.05.2014 г. на контрольной рентгенограмме легких легочные поля прозрачны (рис. 4).

Больная переведена в отделение торакальной хирургии. 20.05.2014 г. больная выписана на амбулаторное лечение по месту жительства в удовлетворительном состоянии.

Закключение

Быстрый регресс дыхательной недостаточности и рентгенологической картины пневмонии в данном случае обусловлен назначением адекватной стартовой антибактериальной терапии препаратом **Зинфоро**.

Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Смоленск, 2003. 53с.
2. Menendez R., Torres A., Zalacain R. et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome // *Thorax*. 2004. Vol. 59. P. 960–965.
3. Arancibia F., Ewig S., Martinez J.A. et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications // *Am J Respir Crit Care Med*. 2000. Vol. 162. P. 154–160.
4. Roson B., Carratala J., Fernandez-Sabe N., Tubau F., Manresa F., Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia // *Arch Intern Med*. 2004. Vol. 164. P. 502–508.



Регистрационный номер: ЛП-001912

Торговое название: Зинфоро®

Международное непатентованное название: цефтаролина фосамил

ПОКАЗАНИЯ

Препарат Зинфоро® показан для лечения у взрослых следующих инфекций:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-резистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и *Morganella morganii*;
- внебольничная пневмония, вызванная чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae* (включая случаи, сопровождающиеся бактериемией), *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к цефтаролину фосамилю или L-аргину.
- Повышенная чувствительность к цефалоспорином.
- Тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, анафилактическая реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактамную структуру (например, пенициллины или карбапенемы).
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) ≤ 30 мл/мин), терминальная стадия почечной недостаточности и пациенты, находящиеся на гемодиализе.
- Детский возраст до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: судорожный синдром в анамнезе.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частыми нежелательными реакциями, развившимися у $\geq 3\%$ больных, получавших цефтаролин, были диарея, головная боль, тошнота и зуд, которые были обычно слабо или умеренно выраженными.

Очень часто ($\geq 1/10$): положительная прямая проба Кумбса. Часто ($\geq 1/100, < 1/10$): диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор, головная боль, головокружение, сыпь, зуд, повышение активности трансаминаз, флебит, брадикардия, гипергликемия, гипокалиемия, лихорадка, реакции в месте инфузии (эритема, флебит, боль).

Перед применением препарата Зинфоро®, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

* Инструкция по медицинскому применению препарата Зинфоро® (Изменение № 1 от 30.07.2014). Регистрационное удостоверение ЛП-001912.

Литература:

1. Louis D. Saravolatz, Gary E. Stein, and Leonard B. Johnson. Ceftaroline: A Novel Cephalosporin with Activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(9):1156-1163.
2. David J. Farrell, Mariana Castanheira, Rodrigo E. Mendes, Helio S. Sader, and Ronald N. Jones. In Vitro Activity of Ceftaroline Against Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*: A Review of Published Studies and the AWARE Surveillance Program (2008-2010). *Clinical Infectious Diseases* 2012; 55(5):S206-14.

Дальнейшая информация предоставляется по требованию:
ООО «АстраЗенека Фармасытикалз», Россия 125284 Москва,
ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

Фармакологическая эффективность препаратов магния. Оротат магния (Магнерот) в клинической практике

к.м.н. С.С. Сологова, д.м.н. М.Л. Максимов, к.ф.н. В.В. Тарасов

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Магний является одним из важнейших макроэлементов. Нормальный его уровень в организме признан основополагающей константой, контролирующей здоровье человека. Поступление магния в организм наряду с многими другими минеральными веществами и витаминами необходимо для нормальной жизнедеятельности различных тканей, органов и систем. Магний принимает участие в терморегуляции, процессах углеводного, липидного, белкового и фосфорного обмена, контролирует процессы деления и очищения клеток. Участвуя в обменных процессах, магний тесно взаимодействует с калием, натрием, кальцием, является активатором для множества ферментов, стимулирует образование белков, служит одним из важнейших компонентов регуляции большинства физиологических процессов.

В организме взрослого человека содержится примерно 20–30 г магния: приблизительно 60% – в костях, около 20% – в мышцах и менее 1% – в плазме крови и эритроцитах. Значительное количество магния содержится в нервных клетках, миокарде, почках. Суточная потребность в магнии колеблется от 250 до 450 мг, а иногда до 600 мг (в зависимости от пола, возраста и других факторов). Потребность в магнии существенно возрастает при физических нагрузках, стрессе, в условиях жаркого климата, при частом посещении бани, в период роста, беременности и лактации, при несбалансированных ограничительных диетах, заболеваниях ЖКТ, продолжительной диарее, полиурии, злоупотреблении алкоголем и синдроме хронической усталости. В этих ситуациях потребность повышается в среднем на 150 мг/сут [1–3].

Основными источниками поступления магния в организм являются бобовые и злаковые, шпинат, ревень, салаты, руккола, брокколи. Много магния в тыквенных семечках и кунжуте. Богаты магнием миндальные, кедровые орехи и арахис, какао и шоколад, но существенное увеличение потребления данных продуктов может привести к прибавке в весе в связи с их высокой калорийностью. Кроме этого, необходимо помнить, что усваивается не более 30–40% магния, поступающего с пищей. При этом для его хорошей усвояемости также требуется поступление в организм в достаточном количестве кофакторов: молочной, аспарагиновой, оротовой кислот и витамина В₆.

В развитии алиментарного дефицита магния важную роль играют такие факторы, как его низкое содержание в

пище, воде, а также избыточное потребление кальция, натрия, белка или жира с пищей, что существенно снижает поступление магния в организм из-за образования его невсасываемых комплексов. Частота гипомagneмией у людей достаточно высока и составляет от 10 до 40%. Для обозначения нарушений обмена магния используют 2 термина. Под «магниевым дефицитом» понимают снижение общего содержания магния в организме. Под «гипомagneмией» подразумевают снижение концентрации магния в сыворотке (в норме 0,8–1,2 ммоль/л). Умеренной недостаточности магния в организме соответствует его уровень в сыворотке крови 0,5–0,7 ммоль/л, выраженной (угрожающей жизни) – ниже 0,5 ммоль/л. Выделяют первичный (генетически обусловленный) и вторичный (алиментарный, физиологический и т. д.) дефицит магния. Причинами дефицита магния могут быть различные эндокринные нарушения (гиперкальциемия, гиперальдостеронизм и др.), диабет, состояние хронического стресса, алкоголизм, а также медикаментозное лечение, в т. ч. длительный прием диуретиков. Экскреция магния значительно возрастает при повышении уровня катехоламинов и глюкокортикостероидов. Также существенные потери магния могут иметь место при усиленном потовыделении [1, 4–6].

При изучении внутриклеточной молекулярной биохимии установлено наличие не менее 290 генов и белковых соединений в последовательности генома человека, которые способны связывать Mg²⁺ как кофактор множества ферментов, участвующих в более чем 300 внутриклеточных биохимических реакциях. Магний способствует устойчивости структуры клетки в процессе роста, принимает участие в процессе регенерации клеток организма. Mg²⁺ – естественный физиологический антагонист Ca²⁺, что обуславливает наличие у него миотропного, спазмолитического и дезагрегационного эффектов, способствует фиксации K⁺ в клетках, обеспечивая поляризацию клеточных мембран, контролирует спонтанную электрическую активность нервной ткани и проводящей системы сердца. Магний оказывает влияние на функциональное состояние практически всех органов и систем [4, 7–9]. Основные функции и клинические эффекты магния представлены в таблице 1.

Установлена важная роль магния в развитии эндотелиальной дисфункции. Было показано, что назначение препаратов магния способно через 6 мес. существенно

улучшить (почти в 3,5 раза больше по сравнению с плацебо) эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии. При этом также была выявлена прямая линейная корреляция – зависимость между степенью эндотелийзависимой вазодилатации и концентрацией внутриклеточного магния. Одним из возможных механизмов, объясняющих благоприятное влияние магния на эндотелиальную функцию, может быть его антиатерогенный потенциал [4, 10]. Дефицит магния приводит к развитию характерной клинической симптоматики (табл. 2).

Препараты магния широко применяются в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Экспериментальные данные указывают на важную роль ионов магния в регуляции сосудистого тонуса и АД. Магний оказывает гипотензивное действие за счет отрицательного хроно- и ино-

тропного эффектов, снижения тонуса сосудов, угнетения передачи в вегетативных ганглиях, а также вазомоторного центра. Ионы магния подавляют активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, поэтому на фоне гипوماгнемии часто имеет место выраженная вазоконстрикция. Напротив, при парентеральном введении магния наблюдается выраженная вазодилатация, сопоставимая с эффектом антагонистов кальция. Следовательно, дополнительный прием магния можно рекомендовать больным с артериальной гипертензией (АГ), у которых имеется высокий риск гипوماгнемии (например, при терапии тиазидными диуретиками) [4, 8, 14–19].

Применение магнийсодержащих препаратов при ишемической болезни сердца (ИБС) также оправданно. Антиишемический эффект магния обусловлен восста-

Таблица 1. Основные функции и клинические эффекты магния [9]

Системы	Функции и клинические эффекты
Сердечно-сосудистая	Контролирует нормальное функционирование кардиомиоцитов, обеспечивает цикл систола/диастола, гипотензивный эффект за счет депрессии центральных механизмов регуляции АД, подавления прессорных рефлексов, частичной блокады нервных импульсов, уменьшения выделения катехоламинов, альдостерона, понижения чувствительности сосудов к прессорным агентам и прямого вазодилатирующего действия, препятствует потере К, оказывает антиаритмическое действие
Свертывающая	Снижает агрегацию тромбоцитов, подавляет другие Са-зависимые реакции в каскадах коагуляции крови
Нервная	Оказывает седативный эффект, регулирует нейрональную память, реализующуюся через N-метил-D-аспартат чувствительные рецепторы, повышает устойчивость организма к стрессу, нормализует электрическую активность клеток ЦНС
Мышечная	Обеспечивает нормальную нервно-мышечную возбудимость и мышечную сократимость, непосредственное расслабление мышечных волокон
Костная	Структурный компонент костей и зубной эмали, регулирует метаболизм Са, профилактирует развитие остеопороза
ЖКТ	Оказывает антиспастическое действие на желудок, улучшает перистальтику и запирающую функцию кардиального отверстия пищевода, ускоряет обмен веществ, нейтрализует кислотность, стимулирует перистальтику желудка, воздействует на кишечные пептиды, повышает экскрецию желчи, усиливает перистальтику кишечника и устраняет запоры функционального генеза
Бронхолегочная	Тормозит высвобождение гистамина из тучных клеток (мембрано-стабилизирующий эффект), что купирует бронхообструкцию
Мочевыделительная	Диуретический эффект за счет усиления кровоснабжения почек, тормозит активность ренин-ангиотензиновой системы, снижает экскрецию оксалатов и мочевой кислоты, препятствует процессу камнеобразования
Эндокринная система и обменные нарушения	Участвует в регуляции обмена Са: стимулирует синтез паратгормона, влияет на чувствительность органов-мишеней к действию витамина D, является природным гиполлипидемическим агентом за счет повышения синтеза в крови липопротеидов высокой плотности, стимулирует секрецию инсулина и повышает чувствительность рецепторов к нему

Таблица 2. Симптомы и проявления дефицита магния [4, 11–13]

Системы и органы	Симптоматика
Нервная и психическая	Ухудшение когнитивных функций, снижение работоспособности, повышение тревожности, раздражительности, вегетативный дисбаланс, склонность к депрессии, инсомнические расстройства, головокружение, головные боли
Мышечная	Судороги, спазмы
Сердечно-сосудистая	Кардиалгии, сердцебиение, аритмии, колебания АД, удлинение интервала QT, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, пролапс митрального клапана
Бронхолегочная	Бронхоспазм и ларингоспазм
Гастроэнтерологическая	Запоры или диарея, пилороспазм, тошнота, рвота, абдоминальные боли, желчнокаменная болезнь
Неврологическая	Парестезии, спазмы гладких мышц
Репродуктивная	Негативно сказывается на течении беременности, провоцируя преждевременные роды и повышая сократимость матки
Почки	Тенденция к камнеобразованию
Эндокринная	Гиперальдостеронизм, метаболический синдром, сахарный диабет
Соединительная ткань	Проблема обмена коллагена, старение кожи

новлением эндотелийзависимой вазодилатации, нормализации показателей липидного спектра, улучшением реологических свойств крови, уменьшением агрегационной активности тромбоцитов, депрессорного влияния на инотропную функцию сердца. По данным эпидемиологических исследований, дефицит магния в питьевой воде повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (особенно ИБС) и внезапной смерти. Известно, что миокард больных, умерших от сердечно-сосудистой патологии, содержит почти в 2 раза меньше магния, чем у пациентов, скончавшихся от других причин. Дефицит магния ассоциируется с повышением уровня атерогенных липидов. По данным исследования **ARIC** (The Atherosclerosis Risk in Communities), частота развития ИБС выше у тех лиц, у которых выявляется более низкий уровень магния в крови. В Финляндии в результате реализации правительственной программы по профилактике магниевых дефицита у населения страны в течение 15 лет удалось снизить частоту инфарктов миокарда в популяции почти в 2 раза.

Анализ обобщенных данных 7 рандомизированных исследований у 1301 больного с острым инфарктом миокарда выявил благоприятное влияние магния на больничную летальность. В многоцентровом исследовании **LIMIT-II** (2316 пациентов) было выявлено снижение риска смерти на 24%, риска развития сердечной недостаточности – на 25% (в группе больных острым инфарктом миокарда, которые в течение первых 28 дней получали дополнительно к стандартной терапии инфузии сульфата магния). Дефицит магния был обнаружен при сердечной недостаточности, развившейся на фоне АГ и ИБС. Следовательно, дополнительный прием магния в составе комплексной терапии можно рекомендовать больным с ИБС и хронической сердечной недостаточностью [4, 8, 20–27].

На фоне дефицита магния отмечено более частое появление нарушений ритма и проводимости при терапии сердечными гликозидами. Препараты магния широко используются при лечении аритмий на фоне дигиталисной интоксикации благодаря способности восстанавливать функцию калий-натриевой помпы. В исследовании Framingham Heart Study экстрасистолы были выявлены у 5,5% пациентов (n=3327, средний возраст – 44 года). При этом длительная гипомагниемия коррелирует с высокой частотой возникновения желудочковых экстрасистол, тахикардии, фибрилляции желудочков (p=0,01). В исследовании **PROMISE Study** были выявлены большая частота желудочковой экстрасистолии и высокая летальность в группе пациентов с гипомагниемией в сравнении с группами, в которых отмечалась норма- и гипермагниемия [28–30].

Препараты магния давно используются как антиаритмические средства, сочетающие свойства антиаритмиков I (мембраностабилизирующие) и IV (антагонисты кальция) классов. Магний оказывает мембраностабилизирующее действие, депрессорное влияние на возбудимость и проводимость. Истощение запасов магния вызывает выраженное неблагоприятное воздействие на миокард. Нарушение содержания ионов калия

и магния и их соотношения является существенным фактором риска развития аритмий. Магний предотвращает потерю калия клеткой и уменьшает вариабельность длительности интервала QT, которая является прогностически неблагоприятным фактором развития фатальных аритмий. Магний способен ингибировать симпатические влияния на сердце. В качестве антиаритмика соли магния эффективны при пируэт-желудочковой аритмии (*torsades de pointes*) благодаря способности угнетать развитие следовых деполяризаций и укорачивать длительность интервала QT. Магний также используется как при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, так и при его удлинении вследствие применения антиаритмиков I класса. Результаты рандомизированного многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого исследования **MAGICA** позволили рассматривать препараты магния и калия как общепринятый европейский стандарт при лечении аритмий у пациентов на фоне приема сердечных гликозидов, диуретиков, антиаритмиков. Антиаритмический эффект препаратов магния проявляется спустя 3 нед. от начала лечения и позволяет снизить число желудочковых экстрасистол на 12% и общее число экстрасистол – на 60–70% [4, 6, 8, 28, 31–35].

Применение препаратов магния было эффективным у детей с пролапсом митрального клапана. Так, у больных, регулярно принимавших магния оротат, установлено достоверное изменение эхокардиографических параметров, свидетельствующее о положительном влиянии магния на диспластические изменения: уменьшение глубины пролабирования митрального клапана, степени митральной регургитации, размера левого предсердия и частоты миксоматозной дегенерации створок митрального клапана [11, 36, 37].

Одним из широко применяемых в клинической практике магнийсодержащих препаратов является **Магнерот** («Верваг Фарма», Германия) – магниевая соль оротовой кислоты. Одна таблетка содержит 500 мг оротата магния (32,8 мг магния). К настоящему времени накоплен значительный клинический материал об эффективности этого препарата в различных областях медицины и в первую очередь в кардиологии и неврологии. Оротовая кислота стимулирует синтез аденозинтрифосфата (АТФ). В связи с тем, что 90% внутриклеточного магния связано с АТФ, относительное повышение внутриклеточного депонирования АТФ посредством оротовой кислоты улучшает фиксацию магния в клетках. Перспективным в клинической практике считается использование препаратов на основе именно органических солей магния, характеризующихся более высокой биодоступностью и биоусвояемостью по сравнению с неорганическими солями. Оротат магния в отличие от неорганических оксида или сульфата магния более эффективен при коррекции дефицита магния, особенно у больных с ОКС и сердечной недостаточностью, протекающими с нарушениями деятельности ритма сердца как насоса. Кардиопротективный эффект оротовой кислоты опосредован через регуляцию фермента N-ацетилглюкозаминтрансферазы, ингибирование внутри-



СЕРДЕЧНАЯ ДОСТАТОЧНОСТЬ



- ✓ Комплексное лечение и профилактика инфаркта миокарда, стенокардии, хронической сердечной недостаточности, аритмий сердца, вызванных дефицитом магния
- ✓ Спастические состояния – боли и спазмы мышц (в том числе ангиоспазм)
- ✓ Атеросклероз, артрит, нарушение липидного обмена



Сделано в Германии

* Инструкция. Показания к применению.

Реклама

клеточной фосфодиэстеразы и модулирование кофермента PQQ с противовоспалительным, антиоксидантным и нейропротекторным эффектами [7, 9, 38, 39].

При уровне магния в сыворотке крови ниже 0,5 ммоль/л имеют место нарушения различной степени тяжести со стороны ЦНС, что требует интенсивной возмездительной терапии препаратами магния, в частности препаратом Магнерот для перорального применения до 3–6 г/сут [7].

Заключение. Многолетний опыт клинического применения препаратов магния свидетельствует об их хорошей эффективности и высоком профиле безопасности в профилактике и лечении пациентов с различной кардиологической и неврологической патологией, а также с другими заболеваниями, обусловленными дефицитом магния. Применение оротата магния (Магнерот) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями способствует снижению АД, профилактике атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений. Препарат магния оротата Магнерот целесообразно применять для комплексной терапии и профилактики АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточности, аритмий сердца, вызванных дефицитом магния, спастических состояний, дислипидемий.

Литература

- Dreosti E. Magnesium status and health // *Nutr. Rev.* 1995. Vol. 53. P. 23–27.
- Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния. М.: Медпрактика, 2008. 43 с.
- Petroianu A., Barquete J., Plentz E. G. Acute effects of alcohol ingestion on the human serum concentrations of calcium and magnesium // *J. Int. Med. Res.* 1991. Sep–Oct. Vol. 19 (5). P. 410–413.
- Недогода С.В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля. // *Лечащий врач.* 2009. № 6. С. 16–19.
- Schimatchek H.F. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals / Schimatchek H. f., Rempis R. // *Magnes. Res.* 2001. Vol. 14. P. 283–290.
- Школьникова М.А., Чупрова С.Н., Калинин Л.А. и др. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов. Пособие для врачей. М.: Медпрактика, 2002. 32 с.
- Шилов А.М., Осия А.О. Препараты магния (Магнерот) и сердечно-сосудистые заболевания в практике врача первичного звена здравоохранения // *Трудный пациент.* 2013. № 12. С. 12–19.
- Морозова Т.Е., Дурнецова О.С. Препараты магния в кардиологической практике // *Лечащий врач.* 2014. № 4. С. 95–99.
- Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшева Л.П. Применение препаратов магния при сердечно-сосудистых заболеваниях у детей // *Лечащий врач.* 2006. № 3. С. 10–13.
- Shechter M., Sharir M., Labrador M. J. et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease // *Circulation.* Nov. 2000. Vol. 102. P. 2353–358.
- Мартынов А.И., Урлаева И.В., Акатова Е.В., Николин О.П. Значение дефицита магния в кардиологии // *Consilium Medicum.* 2014. № 01. С. 43–46.
- Акарачкова Е.С. Дефицит магния. Случаи из практики врача-невролога // *PMЖ.* 2010. № 26 (1628).
- Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Синицина Е.Н. и др. Метаболический синдром и «дефицит магния»: особенности течения и лечения // *Врач.* 2008. № 9. С. 44–48.
- Cappuccio F.P., Markandu N.D., Beynon G.W., Shore A.C., Sampson B., MacGregor G.A. Lack of effect of oral magnesium on high blood pressure: a double blind study // *BMJ.* 1985. Vol. 291. P. 235–238.
- Ekmekci O.B., Donma O., Tunckale A. Angiotensin-converting enzyme and metals in untreated essential hypertension // *Biol. Trace Elem. Res.* 2003. Dec. Vol. 95 (3). P. 203–210.
- Geleijnse J.M., Witteman J.C., Bak A.A., den Breeijen J.H., Grobbee D.E. Reduction in blood pressure with a low sodium, high potassium, high magnesium salt in older subjects with mild to moderate hypertension // *BMJ.* 1994. Aug. 13. Vol. 309 (6952). P. 436–440.
- Mizushima S., Cappuccio F.P., Nichols R., Elliott P. Dietary magnesium intake and blood pressure – a qualitative overview of the observational studies // *J Hum Hypertens.* 1998. Vol. 12. P. 447–453.
- Shechter M., Sharir M., Labrador M. J. et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease // *Circulation.* Nov. 2000. Vol. 102. P. 2353–358.
- Wirell M.P., Wester P.O., Segmayer B.J. Nutritional dose of magnesium in hypertensive patients on beta blockers lowers systolic blood pressure: a double-blind, cross-over study // *J. Intern. Med.* 1994. Vol. 236. P. 189–195.
- Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am Heart J.* 1998 Sep. Vol. 136 (3). P. 480–490.
- Shechter M. Does magnesium have a role in the treatment of patients with coronary artery disease? // *Am J Cardiovasc Drugs.* 2003. Vol. 3 (4). P. 231–239.
- Лазебник Л.Б., Дроздова С.Л. Коррекция магниевого дефицита при сердечно-сосудистой патологии // *Кардиология.* 1997. № 5. С. 103–104.
- Diaz R., Paolasso E. C., Piegas L. S. et al. on behalf of the ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamericana) collaborative group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial // *Circulation.* 1998. Vol. 98. P. 2227–2234.
- Fath-Ordoubadi F., Beatt K. J. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. An overview of randomized placebo – controlled trials // *Circulation.* 1997. Vol. 96. P. 1152–1156.
- Shechter M., Hod H., Chouraqui P. et al. Magnesium therapy in acute myocardial infarction when patients are not candidates for thrombolytic therapy // *Am. J. Cardiol.* 1995. Vol. 75. P. 321–323.
- Teo K. K., Yusuf S., Collins R. et al. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction. Overview of randomised trials // *Brit. Med. J.* 1991. Vol. 303. P. 1499–1503.
- Woods K. L., Fletcher S., Foffe C., Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction. Results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT – 2) // *Lancet.* 1992. Vol. 343. P. 816–819.
- Zehender M., Meinertz T., Just H. Magnesium deficiency and magnesium substitution. Effect on ventricular cardiac arrhythmias of various etiology // *Herz.* 1997 Jun. Vol. 22. Suppl 1. P. 56–62.
- Tsuji H., Venditti F. J. Jr., Evans J. C. et al. The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study) // *Am J Cardiol.* 1994. Vol. 74. P. 232–235.
- Eichhorn E.J., Tandon P.K., Dibianco R. et al. The Study Group Clinical and prognostic significance of serum magnesium concentration in patients with severe chronic congestive heart failure: The Promise Study // *J Am Coll Cardiol.* 1993. Vol. 21 (3). P. 634–640.
- Давыдова С., Яровой С. Препараты магния в лечении и профилактике суправентрикулярных тахикардий у больных урологического профиля // *Врач.* 2011. № 9. С. 44–49.
- Chakraborti S., Chakraborti T., Mandal M. et al. Protective role of magnesium in the cardiovascular diseases: A review // *Mol Cell Biochem.* 2002. Vol. 238. P. 163–179.
- Sueta C.A., Clarke S.W., Dunlap S.H. Effect of acute magnesium administration on the frequency of ventricular arrhythmia in patients with heart failure // *Circulation.* Feb. 1994. Vol. 89. P. 660–666.
- Шилов А.М. и соавт. Применение препаратов магния для профилактики нарушений ритма сердца у больных острым инфарктом миокарда // *Рос. кардиол. журнал.* 2002. № 1. С. 16–19.
- Hoshino K., Ogawa K., Hishitani T. et al. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome // *Pediatr. Int.* 2006. Apr. Vol. 48 (2). P. 112–117.
- Мартынов А.И., Акатова Е.В., Николин О.П. Клиническая эффективность оротата магния у пациентов с нарушениями ритма и артериальной гипертензией при пролапсе митрального клапана // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2009. № 8. С. 8–12.
- Мартынов А.И., Акатова Е.В. Опыт пятнадцатилетнего применения препаратов магния у больных с пролапсом митрального клапана // *Кардиология.* 2011. № 6. С. 60–65.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э. и др. Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротективные и кардиопротективные свойства лиганда магния // *Фарматека.* 2013. № 13. С. 95–103.
- Jellinek H., Takacs E. Morphological aspects of the effects of orotic acid and magnesium // *Az-neimittelforschung.* 1995. Vol. 45 (8). P. 836–842.

Вакцинация путешественников

К.м.н. Н.Н. Зверева

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

В последние годы все большее число наших соотечественников отправляются на отдых в дальние страны. Так, по данным Федерального агентства по туризму, более 54 млн российских граждан выезжали за рубеж в 2013 г., что на 13% больше по сравнению с предыдущим годом [7]. Однако не все задумываются о том, что международные поездки, особенно в популярные в настоящее время экзотические страны, могут представлять серьезную опасность для здоровья. К сожалению, представители туристических компаний чаще всего не предупреждают путешественников об эндемичных для разных стран инфекционных заболеваниях.

Медицина путешествий – это наука, изучающая вопросы эпидемиологии, профилактики и лечения лиц, путешествующих внутри страны или за рубежом. К международным организациям, занимающимся медициной путешествий, относятся: Международное общество медицины путешествий (ISTM); Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ); Центр по контролю за заболеваемостью и профилактике (CDC); Европейский центр по профилактике и контролю за заболеваниями (ECDC). Данные организации в сотрудничестве с национальными и международными экспертами, врачами, туристическими агентствами, средствами массовой информации проводят исследования, обучение, консультирова-

ние в области медицины путешествий. Основная их задача – пропаганда безопасных путешествий [6, 10].

Опыт зарубежных стран свидетельствует о том, что предотвращение случаев инфекционных заболеваний экономически намного более выгодно, чем их лечение [8]. Наиболее значимую роль в ряду профилактических мероприятий при инфекционных заболеваниях играет вакцинопрофилактика.

Согласно санитарным правилам СП 3.4.2318-08, к инфекционным заболеваниям, требующим проведения мероприятий по санитарной охране территории Российской Федерации, относятся натуральная оспа, полиомиелит, вызванный диким полиовирусом, человеческий грипп, вызванный новым подтипом, тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), холера, чума, желтая лихорадка, лихорадка Ласса, болезнь, вызванная вирусом Марбург, болезнь, вызванная вирусом Эбола, малярия (вызванная *Plasmodium (P.) falciparum, P. vivax, P. malariae, P. ovale*), менингококковая болезнь [13]. От большинства из этих особо опасных инфекций можно защититься с помощью вакцин (табл. 1).

Также очень важно, чтобы выезжающие за рубеж ребенок или взрослый были полностью привиты согласно Национальному календарю профилактических прививок. Такие инфекции, как корь, краснуха, паротит, коклюш, дифтерия, полиомиелит в некоторых странах еще не контролируются полностью.

Желтая лихорадка

Желтая лихорадка – острое арбовирусное заболевание, передаваемое комарами, характеризуется лихорадкой, тяжелой интоксикацией, тромбогеморрагическим синдромом, поражением почек и печени [2]. В основном она поражает людей и обезьян и передается через укусы комаров *Aedes*. Лекарства от этой болезни нет [1].

Прививка против желтой лихорадки обязательна для выезжающих в эндемичные зоны (Центральная, Западная и Восточная Африка, Центральная и Южная Америка, Карибы), особенно если планируется длительное пребывание с разездами вне мегаполисов (табл. 2).

Отечественная живая вакцина против желтой лихорадки включена в международный сертификат. Она предназначена для иммунизации детей (с возраста 9 мес.) и взрослых. Вакцинацию детей 4–9 мес. осуществляют при высоком риске заражения. После курса иммуносупрессивной терапии вакцину вводят не ранее чем через 1 год. Вакцину вводят не позднее чем за 10 сут до выезда в эндемичный район. Повторную вакцинацию проводят через 10 лет [5].

Для лиц старше 15 лет прививку при необходимости можно сочетать с вакцинацией против холеры, но при этом иммунный ответ может быть снижен. Для детей до 14 лет интервал после предшествующей прививки про-

Категория	Вакцины	
Рутинная вакцинация	Дифтерия, столбняк, коклюш Гепатит В Полиомиелит Корь, краснуха, паротит Туберкулез ¹	Грипп ² Ветряная оспа Гемофильная инфекция типа b Пневмококковая инфекция Ротавирусная инфекция ³ Папилломавирус человека ³
Селективная вакцинация ⁴	Холера Гепатит А ⁵ Японский энцефалит ⁵ Менингококковая инфекция ⁵	Клещевой энцефалит ⁵ Брюшной тиф Бешенство Желтая лихорадка ⁵
Обязательная вакцинация	Желтая лихорадка (согласно перечню стран) Менингококковая инфекция А, С, Y, W-135 и полиомиелит (паломникам в Саудовскую Аравию)	
<p><i>Примечание:</i> 1 – не является обязательной в большинстве индустриальных стран; 2 – обязательна для некоторых возрастных групп и при наличии факторов риска; 3 – включены в рутинные программы иммунизации в ограниченном числе стран; 4 – для заболеваний этой категории предусмотрены общие рекомендации и ограничения; 5 – эти вакцины включены в программы рутинной иммунизации в некоторых эндемичных странах</p>		

тив холеры должен быть не менее 3 нед., после других вакцин – не менее 2 мес. При введении вакцины женщины с недиагностированной беременностью ее не прерывают (из 81 известного случая инфекция плода выявлена в 1 наблюдении, развитие плода не страдало ни разу) [5].

Менингококковая инфекция

Менингококковая инфекция – острое инфекционное заболевание, вызываемое бактериями *Neisseria meningitidis*, передающееся воздушно-капельным путем и характеризующееся широким диапазоном клинических проявлений – от бессимптомного бактерионосительства и острого назофарингита до молниеносно протекающей менингококцемии и гнойного менингоэнцефалита. Единственный резервуар менингококка в природе – зараженный человек [3].

Менингококковая инфекция регистрируется во всех странах мира и во всех климатических зонах. Наиболее высокая заболеваемость – в странах Африки, особенно в Центральной и Западной (так называемый «менингитный пояс») [2]. Прививка против менингококковой инфекции (типов А, С, Y, W-135) обязательна для совершающих хадж в Саудовскую Аравию [11].

Полисахаридные менингококковые вакцины рекомендованы для использования у взрослых и детей старше 2 лет. Конъюгированные поливалентные менингококковые вакцины можно вводить начиная с 2 мес. жизни [5].

Полиомиелит

Полиомиелит – острое вирусное заболевание, характеризующееся поражением нервной системы (преимущественно серого вещества спинного мозга) [2]. В одном из 200 случаев инфицирования развивается паралитическая форма полиомиелита. 5–10% из числа таких парализованных людей умирают из-за наступающего паралича дыхательных мышц [15].

В 2014 г. в мире остаются эндемичными по полиомиелиту 3 страны (Афганистан, Нигерия и Пакистан), в то время как в 1988 г. число таких стран превышало 125. Однако до тех пор пока в мире остается хоть один инфицированный ребенок, риску заражения полиомиелитом подвергаются дети во всех странах [15]. Так, в 2010 г. в Таджикистане – стране, имеющей сертификат региона, свободно от полиомиелита, вспыхнула большая эпидемия дан-

ной инфекции, в результате которой было зарегистрировано более 700 паралитических случаев полиомиелита [5]. Обязательна прививка против полиомиелита также для совершающих хадж в Саудовскую Аравию [11].

Для выезжающих в эндемичные по полиомиелиту регионы мира рекомендованы следующие схемы вакцинации:

- вакцинированным в детстве вводится 1 доза полиовакцины;
- лицам, не вакцинированным или с неясным вакцинальным статусом, инактивированная полиовакцина вводится по схеме 0–1–12 мес. или 0–1–2 мес., или 0–1 мес., или 1 доза с последующей ревакцинацией (в зависимости от того, сколько времени остается до выезда в эндемичный по полиомиелиту регион) [5].

Японский энцефалит

Японский энцефалит – одна из наиболее тяжелых трансмиссивных нейроинфекций человека. Заболевание вызывается фильтрующимися нейротропными вирусами, переносчиками которых являются комары. Резервуаром для вируса в природе служат животные и птицы [2]. Японский энцефалит является основной причиной вирусного энцефалита во многих странах Азии, ежегодно вызывая почти 68 тыс. клинических случаев заболевания. Несмотря на то, что симптоматический японский энцефалит встречается редко, показатель летальности среди заболевших энцефалитом может достигать 30%. Необратимые неврологические или психиатрические осложнения могут развиваться у 30–50% лиц, переболевших энцефалитом. В 24 странах Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана существует эндемическая передача японского энцефалита, угрожающая риском заражения более чем 3 млрд человек. Лекарства от этой болезни не существует. Лечение ориентировано на облегчение тяжелых клинических симптомов и оказание больному поддержки с целью преодоления инфекции [16].

Существуют безопасные и эффективные вакцины для профилактики японского энцефалита. Выезжающим в Южную и Юго-Восточную Азию следует сделать прививку от японского энцефалита. К сожалению, в России вакцины против японского энцефалита не зарегистрированы [5].

Корь

Корь – это вирусное заболевание, которое остается одной из ведущих причин детской смертности во многих развивающихся странах. По данным CDC, в 2012 г. в мире было зарегистрировано более 120 тыс. случаев смерти от кори. В результате вспышки кори на Филиппинах в 2014 г. 40 тыс. человек заболели данной инфекцией, из них 70 умерли [9]. В 2010–2012 гг. отмечались множественные заболевания корью непривитых детей и взрослых, выезжавших в страны Европы, Китай и другие регионы [5]. В связи с этим CDC рекомендует всем путешественникам в возрасте от 6 мес. и старше быть защищенными от кори [9].

Для выезжающих в эндемичный по кори регион детям в возрасте от 6 до 12 мес. коревую вакцину вводят однократно с последующей повторной вакцинацией после года. Детям старше 1 года, привитым против кори однократно, необходимо ввести 2-ю дозу вакцины [5].

Таблица 2. Список стран, в которых от всех путешественников требуют международное свидетельство о вакцинации против желтой лихорадки [14]

Ангола	Кот-д'Ивуар
Бенин	Либерия
Буркина-Фасо	Мали
Бурунди	Нигер
Габон	Руанда
Гана	Сан-Томе и Принсипи
Гвинея-Бисау	Сьерра-Леоне
Демократическая Республика Конго	Того
Камерун	Французская Гвиана
Республика Конго	Центральноафриканская Республика

Гепатит А

Гепатит А – вирусная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи, реализуемым водным, пищевым и контактно-бытовым путями распространения. При достаточно выраженной устойчивости возбудителя во внешней среде это обеспечивает широкое распространение заболевания, нередко проявляющегося в виде вспышек.

Вакцинация против гепатита А показана всем путешествующим детям и взрослым, не болевшим данной инфекцией. Особенно она актуальна при выезде в развивающиеся страны, а также при путешествиях по России, особенно если планируется пребывание в сельской местности. Детям эту прививку можно делать с конца первого года жизни, причем повторная прививка через 1 год приводит к формированию пожизненного иммунитета [5].

Брюшной тиф

Брюшной тиф – бактериальная кишечная инфекция, вызываемая сальмонеллой (*Salmonella typhi*). Единственным источником и резервуаром инфекции является человек. Особую опасность представляют хронические бактерионосители брюшного тифа, которые, оставаясь практически здоровыми, выделяют сальмонеллы в течение продолжительного времени, продолжая при этом посещать общественные места, выполнять свои служебные обязанности, в т. ч. на объектах питания и водоснабжения [2]. За последние годы эпидемии брюшного тифа наблюдались в ряде стран СНГ, в Азии, Африке и Латинской Америке [5, 17]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 21 млн случаев брюшного тифа, из которых 1–4% заканчиваются летальным исходом, чему способствует возрастающая лекарственная устойчивость *Salmonella typhi* [17].

Вакцинация против брюшного тифа рекомендована всем туристам, выезжающим в Азию, Африку и Латинскую Америку. Вакцины против брюшного тифа, зарегистрированные в России, вводят детям (с 3 лет) и взрослым однократно с последующей ревакцинацией через 3 года [5, 17].

Ветряная оспа

Ветряная оспа – высококонтагиозная вирусная инфекция, которая не контролируется в большинстве развивающихся стран. В связи с этим выезд на курорт с не болевшим ветрянкой ребенком опасен инфицированием. Поэтому, планируя путешествие, желательно сделать эту прививку ребенку начиная с возраста 1 года [3, 5].

Ротавирусная инфекция

Ротавирусная инфекция – острая вирусная кишечная инфекция, которая распространена повсеместно. Поэтому в семьях с ребенком до 1 года, собирающихся за рубеж, вакцинация против ротавирусной инфекции позволит избежать заболевания острым гастроэнтеритом, предупредить который другими способами не удается [3, 5].

Грипп

Во время путешествий в самолетах, аэропортах и других местах скопления людей в гриппозный сезон трудно избежать заражения гриппом. Гриппозные

сплит- и субъединичные вакцины можно вводить детям начиная с 6-месячного возраста. С учетом изменчивости вирусов гриппа необходима ежегодная вакцинация против данной инфекции [5].

Клещевой энцефалит

Клещевой энцефалит – тяжелое нейроинфекционное заболевание, часто приводящее к инвалидности или смерти. Вызывается флавивирусом, передается иксодовыми клещами, описаны случаи заражения через парное молоко. Эндемичен в лесных и таежных зонах, регистрируется во многих областях России [2, 5]. Наиболее высокоэндемичными по клещевому энцефалиту территориями являются Уральский, Сибирский, Дальневосточный и Северо-Западный регионы РФ [4].

Наиболее адекватным и надежным средством защиты от клещевого энцефалита является профилактическая вакцинация. Перед выездом в эндемичный по клещевому энцефалиту регион необходимо иметь достаточно времени (не менее 1 мес.), чтобы успеть ввести 2 дозы вакцины с интервалом от 14 дней до 1–3 мес. (в зависимости от вакцины). В последующем потребуется однократная ревакцинация через 1 год, а затем каждые 3 года [5]. В России зарегистрированы вакцины против клещевого энцефалита, которые можно вводить детям начиная с возраста 6 мес.

Заблаговременное планирование путешествия, осведомленность об эпидемиологической ситуации в разных регионах мира и принятие соответствующих профилактических мер могут значительно снизить риск негативных последствий поездки для здоровья. Онлайн-версии международных рекомендаций по медицине путешествий, издаваемых ВОЗ и CDC, доступны на сайтах <http://www.who.int/ith/en/index.html> и <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home-2014>.

Литература

1. Избранные вопросы терапии инфекционных болезней: руководство для врачей / Под ред. Ю.В. Лобзина. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2005. 912 с.
2. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. 3-е изд., доп. и перераб. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2003. 1040 с.
3. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. М.: Литтерра, 2007.
4. Сайт Эпидемиолог.ру http://epidemiolog.ru/catalog_vac/244.html.
5. Таточенко В.К., Озерцовский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика – 2014. М.: Изд. ПедиатрЪ, 2014. 199 с.
6. The international society of travel medicine. Mission statement. Доступно на www.istm.org.
7. Федеральное агентство по туризму. Показатели выезда российских граждан за рубеж за 2013 год. <http://www.russiatourism.ru/content/8/section/82/detail/3768>.
8. Drummond M., Chevat C., Lothgren M. Do we fully understand the economic value of vaccines? // *Vaccine*. 2007. Vol. 25. P. 5945–5957.
9. Travel Smart: Get Vaccinated <http://www.cdc.gov/features/vaccines-travel>.
10. Всемирная организация здравоохранения. <http://www.who.int/> Центр по контролю за заболеваемостью и профилактике. <http://www.cdc.gov>.
11. WHO: International travel and health 2012 Edition, 265 pages. <http://www.who.int/ith/en/index.html>.
12. The Yellow Book CDC Health Information for International Travel 2014 / Oxford University Press. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home-2014>.
13. Санитарные правила СП 3.4.2318–08 «Санитарная охрана территории Российской Федерации».
14. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека №01/2580–12–32 от 19.03.2012 «О профилактике желтой лихорадки».
15. ВОЗ. Полиомиелит. Информационный бюллетень №114. Май 2014 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/ru>.
16. ВОЗ. Японский энцефалит. Информационный бюллетень № 386. Март 2014 г <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs386/ru>.
17. ВОЗ. Брюшнотифозные вакцины: документ с изложением позиции ВОЗ. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 2008. № 6. <http://www.who.int/wer>.

Писчий спазм и другие формы профессиональных дискинезий

Профессор В.В. Косарев, профессор С.А. Бабанов

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Профессиональные дискинезии – координаторные неврозы (писчий спазм) – профессиональное заболевание, встречающееся преимущественно у обладателей профессий, осуществляющих высококоординированные движения кистью, рукой в целом, со значительным превышением количества стереотипных движений за смену по сравнению с нормальными показателями (программисты, музыканты, машинистки и др.) [1–7].

Термин «писчий спазм» используют для описания неврологического синдрома, характеризующегося своеобразным избирательным расстройством моторики руки, при котором нарушается преимущественно акт письма и часто затруднено выполнение других тонких движений пальцами. Писчий спазм принято считать фокальной формой дистонии руки (focal hand dystonia), его определяют как безболезненное расстройство движения, связанное с выполнением определенного действия.

К фокальным дистониям кисти, нарушающим выполнение определенных действий, помимо писчего спазма, относят профессиональный спазм кисти, спазм машинисток, спазмы музыкантов, игроков в гольф и др. Сегодня фокальная дистония рассматривается как неврологическое заболевание, возникающее в результате нарушений процессов торможения и возбуждения, циркуляции или интеграции, вовлекающих базальные ганглии, сенсорный таламус, соматосенсорную или сенсомоторную кору. Пациенты с фокальными дистониями кисти испытывают неловкость, нарушение координации в пальцах рук при выполнении определенных заданий («пальцы не слушаются»), напряжение мышц или непроизвольное скручивание кисти при попытке инициировать действие [6, 7].

Клинические проявления фокальных дистоний: тоническое напряжение в сгибателях 1–3 пальцев, в пронааторах кисти, повышение утомляемости руки, неточность движений пальцев, размашистость в написании букв, изменение почерка.

Не вызывает сомнений существование следующих **разновидностей профессиональных дискинезий:**

- 1) дискинезии при письме, а также при черчении – заболевание лиц, занятых конторским и умственным трудом («писчая судорога», «писчий спазм»);
- 2) дискинезии при работе на клавиатуре. Эта разновидность наблюдается у пианистов, машинисток пишущих машин, лнотипистов, перфораторщиков;
- 3) дискинезия скрипачей и других музыкантов, играющих на струнных инструментах;
- 4) дискинезия «клопферистов» – телеграфистов и радистов, работающих на аппарате системы Морзе («клопфере»).

Наконец, не подлежит сомнению существование своеобразной дискинезии губ у музыкантов, играющих на духовых инструментах. При этом надо заметить, что у представителей некоторых профессий могут отмечаться 2 разновидности профессиональной дискинезии. В таком положении находятся, например, телеграфисты, которые при передаче работают на аппарате той или иной системы, а при приеме вынуждены писать с большой быстротой. Поэтому у телеграфиста может наблюдаться не специальная «дискинезия телеграфиста», а шаблонная «писчая судорога». В таком же положении находятся стенографистки, которые, расшифровывая свои стенограммы, обычно печатают их на машинке. У них также могут возникнуть «писчая судорога» и «дискинезия машинистки». Нарушения тонких движений кистью, которые возникают при ежедневном монотонном выполнении определенных действий (в данном случае печатании), могут проявляться симптомами фокальной дистонии кисти – спазма машинисток (keyboards' cramp, typists syndrome), или синдромом перетруживания (overuse syndrome), или профессиональными спазмами кисти (occupational hand cramp), или туннельными нейропатиями (синдром карпального или кубитального канала).

Наиболее типичный симптом профессиональной дискинезии рук – специфичность поражения, заключающаяся в нарушении только одной функции, лежащей в основе профессиональной деятельности: письма у конторских работников, игры на музыкальном инструменте у музыкантов, операторов компьютерной техники. В основе развития дискинезии лежит нарушение функционального состояния ЦНС [8].

Чаще координаторные неврозы развиваются в результате длительной монотонной работы на фоне эмоционального напряжения. Развитию дискинезии также способствуют определенные преморбидные черты: неполноценность опорно-двигательного аппарата (недостаточное развитие мышц плечевого пояса, сколиоз грудного отдела позвоночника), личностные особенности, возрастные изменения и другие дополнительные факторы, отрицательно влияющие на функциональное состояние нервной системы (психические травмы, инфекции и др.).

В классификации Gowers выделяются следующие клинические формы: судорожная, паретическая, дрожательная и невральная.

Для **судорожной формы** характерно повышение тонуса в мелких мышцах кисти при выполнении строго дифференцированных профессиональных движений. При этом появляется чувство неловкости и тяжести в ра-

бочей руке, изменяется почерк у лиц, работа которых связана с письмом.

При **паретической форме** во время работы наступает резкая слабость в мышцах кисти, при письме выпадает из рук карандаш или ручка. **Дрожательная форма** координаторного невроза проявляется тремором в рабочей руке, который возникает только при выполнении профессиональных операций. При **невральной форме** боль в мышцах рабочей руки возникает только во время работы. Боли имеют тянущий, ломящий характер, в процессе трудовой деятельности резко усиливаются, что нередко делает невозможным продолжение работы. Локализуются они в мышцах кисти, предплечья, реже – плеча. Мышцы при пальпации нормальной консистенции, без болезненных уплотнений.

При профессиональной дискинезии органических изменений в ЦНС не наблюдается. Все другие двигательные акты при участии тех же самых мышечных групп больные выполняют свободно. Особенностью профессиональной дискинезии является нарушение только одной функции, лежащей в основе профессиональной деятельности. Этот характерный признак выступает особенно отчетливо в начальных стадиях заболевания.

Например, больные, испытывающие значительное затруднение при письме, продолжают с успехом играть на рояле, гитаре, шить. По мере прогрессирования заболевания указанная специфичность утрачивается, начинают страдать другие двигательные функции, особенно сложные, требующие высокого уровня координации движений, причем нарушения часто носят смешанный характер: судорожная форма может сочетаться с невральной, паретическая – с дрожательной.

О.А. Шавловской, О.Р. Орловой, В.Л. Голубевым (2005) при наблюдении больных с писчим спазмом отмечены феномен парадоксальных кинезий и его разновидности, оказывающие положительное влияние на выраженность проявлений дистонии. При этом наиболее часто среди профессиональных кинезий встречались письмо крупными печатными буквами (100%), письмо при вовлечении проксимальных групп мышц руки (82,5%), письмо при помощи индивидуально подобранного писчего инструмента (67,5–80%), письмо необычными способами (67,5–75%), имитация акта письма предметом, не похожим на ручку (70%), письмо на размеченной бумаге (52,5%).

Доказано, что пациенты с фокальными дистониями кисти испытывают неловкость, нарушение координации в пальцах рук при выполнении определенных заданий, напряжение мышц или непровольное скручивание кисти при попытке инициировать действие. Одна из основных характеристик писчего спазма – этапность развития, когда первые симптомы кажутся не столь очевидными, а зачастую попросту игнорируются.

Дифференциальная диагностика проводится с локальной формой кинезигенного гиперкинеза («дистонии действия»), который рассматривается как локальная форма дистонии при центральном поражении экстрапирамидной системы. Иногда в определение гиперкинеза включается слово «безболевого», что имеет значение

при дифференциальной диагностике. При предварительном медицинском осмотре необходимо предупредить действие факторов риска при профвредностях. Для диагностики мышечных изменений, как изолированных, так и при сочетанной, в т. ч. и вертеброгенной патологии, используют электромиографию (ЭМГ).

ЭМГ определяет биоэлектрическую активность мышц в покое, при произвольных сокращениях, синергиях и позволяет определить степень двигательных расстройств и уровень поражения.

Глобальная миография позволяет выявить уровень поражения: супрасегментарный, сегментарный, субсегментарный.

При начальной стадии патологии периферической нервной системы от физических перегрузок, проявляющейся повышением порогов поверхностных видов чувствительности, оживлением сухожильных рефлексов, происходит усиление биоэлектрической активности. Для лиц с постоянным физическим напряжением плечевого пояса, верхних конечностей характерными являются изменения биоэлектрической активности в мышцах предплечий с отчетливой асимметрией и локальностью изменений. У людей, занятых на работах со значительными физическими нагрузками и имеющих клинические и субклинические изменения в мышечном аппарате, на ЭМГ отмечается усиление биоэлектрической активности мышц в покое, в то время как при произвольных движениях выявляется снижение амплитуд, особенно в сгибателях кистей, возникают извращенные соотношения между антагонистами и агонистами. Такие изменения связаны с отсутствием полного расслабления мышц в покое и быстрой их истощаемостью при напряжении. При этом нарушается структура электромиограммы, и изменяются координационные отношения. У лиц с выполнением в процессе труда высокодифференцированных мелких стереотипных движений руками изменения биоэлектрической активности отмечаются преимущественно в мелких мышцах кистей и выражаются прежде всего в нарушении структуры электромиограммы без существенной разницы между правой и левой руками.

При болевом синдроме изменяется ритм колебаний потенциала, при синергии появляются редкие и более длительные импульсы, чередующиеся «залпами». При произвольных сокращениях эти изменения сменяются частыми, беспорядочными колебаниями биопотенциалов мышц.

Стимуляционной ЭМГ изучается скорость проведения импульса с 2-х сторон в дистальных и проксимальных сегментах, в т. ч. по латенции F-волны – состояние корешкового проведения. При этом оцениваются форма, амплитуда и латентный период M- и F-волн. Анализируется период молчания в мышцах кисти в ответ на раздражение одиночным импульсом прямоугольной формы эфферентных волокон периферических нервов при произвольном напряжении мышц. Оцениваются амплитуда максимального и минимального M-ответов, количество двигательных единиц, длительность M-ответа, т. е. показатели, характеризующие степень выраженности аксональной дегенерации и демиелинизации.

Скорость проведения возбуждения и вызванных потенциалов действия нерва и мышцы следует определять при исследовании как двигательных, так и чувствительных волокон. Скорость проведения отражает функцию только быстропроводящих волокон нерва. Для определения скорости проведения вначале измеряется время наступления потенциала действия мышцы (в мс), при стимуляции двигательного нерва – возле самой мышцы (латентное время ответа в дистальной точке) и на некотором расстоянии в проксимальной точке. Из разницы латентного времени между двумя точками стимуляции вычисляется скорость проведения. Для большинства нервов скорость проведения в норме составляет 45–60 м/с. При аксональных дегенерациях скорость проведения снижается незначительно, хотя амплитуда потенциалов действия нервов и мышц прогрессивно уменьшается по мере того, как одно за другим полностью поражаются волокна. При сегментарной демиелинизации скорость проведения снижается в гораздо большей степени – до 60% и более от нормы.

С электрофизиологической точки зрения демиелинизация характеризуется другими особенностями: десинхронизацией (дисперсией) вызванных потенциалов действия мышцы, непропорциональным увеличением латентного времени ответа в дистальной точке, замедлением F-ответов (потенциалов действия, направляющихся к спинному мозгу и возвращающихся назад к мышце) и блокадой проводимости. Блокада проводимости определяется по внезапному резкому падению амплитуды вызванного потенциала действия мышцы при стимуляции в точках на все большем отведении (в проксимальном направлении) от регистрирующего электрода.

При отведении игольчатым электродом в здоровой мышце в состоянии покоя электрическая активность не регистрируется, а в случаях миотонических заболеваний, когда больной совершает произвольное мышечное сокращение, регистрируется возрастающее число двигательных единиц.

При первичных заболеваниях мышц амплитуда двигательных единиц снижена, при миопатии возникает диссоциация между низкой силой мышечного сокращения при произвольном сокращении и выраженной электрической активностью на электромиограмме. При патологии периферического нерва и задних корешков снижается амплитуда сенсорных потенциалов действия. Сенсорный потенциал действия при отведении поверхностными электродами несет информацию о состоянии толстых миелинизированных волокон. В случае денервации при произвольном сокращении число потенциалов двигательных единиц уменьшено, а амплитуда нормальная; в результате спонтанных разрядов отдельных мышечных волокон в покое возникают потенциалы фибрилляции. Возникновение спонтанной активности двигательных единиц в покое (фасцикуляций) является показателем поражения клеток передних рогов. При радикулоишемии поясничного уровня при электромиографии наблюдаются снижение скорости проведения по корешку (более 50% от нормы) и признаки

пирамидного синдрома с усилением интернейрональных тормозных механизмов.

Лечение

Заболевшему писчим спазмом прежде всего необходимы строгое соблюдение режима, укрепление нервной системы и в первую очередь хороший сон. Врач назначает курсы общеукрепляющей терапии. В комплексном лечении используются специальная гимнастика, рефлексотерапия, тепловые процедуры. Специалисты зачастую рекомендуют больным научиться писать другой – здоровой рукой или советуют обучиться работать на компьютере. Во всех этих случаях происходит изменение стереотипа, при котором возникло заболевание. Помогает преодолеть писчий спазм некоторым больным тренировка в письме. В медленном, размеренном темпе пишут сначала черточки с интервалами, затем кружочки и, наконец, буквы. Одновременно врач может назначить препараты, расслабляющие мышечный тонус.

Больной должен помнить, что усложнять упражнения, ускорять их темп необходимо с осторожностью, постепенно. В преодолении писчего спазма требуются упорство, последовательность. Очень важно обрести уверенность в своих силах, поверить в возможность выздоровления.

Наиболее прогрессивной является двигательная терапия, основанная на системной модели двигательного контроля. Для анализа выполнения специфического действия (задания) важно определить, какие движения остаются сохраненными, почти такими же, как в норме. Сохраненные (даже единичные) движения могут послужить стартовым моментом для восстановления контроля избирательных тонких движений.

Описаны моторные стратегии для пациентов с писчим спазмом – с успешным применением термопластических ортезов, которые имеют индивидуальную для каждого пациента конструкцию и снабжены общим механизмом для удержания ручки. Ортез позволяет «закрепить» пальцы в положении флексии, а запястье – в положении экстензии. В таком положении кисти при помощи ортеза пациенты обучаются писать. Как оказалось, все использовавшие это приспособление могли писать без какого-либо дискомфорта, при этом письмо становилось разборчивым. Длительность непрерывного написания могла достигать 1 ч (тогда как без этого приспособления длительность письма составляла несколько минут).

Немаловажное значение имеет то, чем (и в каком темпе) пишет пациент. Облегчение больным приносит такой писчий инструмент, который в момент письма почти не вызывает напряжения мышц кисти: письмо карандашом, фломастером или кистью, письмо в замедленном темпе (65–80%). Использование таких писчих инструментов не требует нажима и сжатия для воспроизведения текста – достаточно прикоснуться ими к листу бумаги.

Нередко больным приносит облегчение письмо на бумаге в клетку или крупную полосу. Пациенты отме-

чают, что разметка бумаги упорядочивает написание букв – надо «вписать» их в определенное пространство.

Также возможно использование компенсаторных поз, которые вырабатываются у каждого пациента индивидуально и способствуют уменьшению напряжения, боли или дрожания в руке, увеличению темпа письма. Благодаря им пациент долгие годы сохраняет трудоспособность, разборчивость почерка, компенсирует скорость письма.

Базовые принципы терапии фокальной дистонии у музыкантов базируются на следующем: необходимо определить палец с наиболее выраженными проявлениями дистонии, при этом не ограничивать движения в этом пальце. Следует определить те пальцы, которые не вовлечены в дистонию, и те, которые ограничивают самостоятельную двигательную активность дистонического пальца. Здоровые пальцы необходимо зафиксировать в положении, сходном с тем, в котором они согнуты в состоянии покоя, для того чтобы подобрать упражнения, выполняемые только дистоническим пальцем. Цель метода – увеличить по нарастающей скорость движения дистоническим пальцем при игре на инструменте до уровня, сопоставимого со скоростью движения других (здоровых) пальцев, а затем прогрессивно уменьшить скорость игры (при этом повышенные требования к точности исполнения исключаются). Методика иммобилизации оказалась актуальной с учетом идеи нейропластичности и получила положительный отклик при восстановлении функции кисти в случае фокальной дистонии.

Также при дистонии музыкантов используется техника повторных движений пальцами дистонической кисти в условиях иммобилизации одного или нескольких здоровых, не вовлеченных в дистонию пальцев. После терапии управление движениями дистонических пальцев существенно улучшается, а в ряде случаев достигает нормального стереотипа движений. Наряду с улучшением моторного поведения восстанавливается топография соматосенсорного представительства пальцев.

Немаловажное значение имеют профилактика и лечение профессиональных дискинезий, связанных с работой на компьютере (клавиатуре). Необходимы следующие **мероприятия для ранней профилактики дискинезий и их своевременной коррекции:**

1) использовать специальные вспомогательные приспособления для работы на компьютере (коврик для компьютерной мыши с гелевой подушкой; гелевая подушка под запястье для клавиатуры); мягкие гелевые валики приподнимают область сгиба запястного сустава над поверхностью стола и нивелируют влияние дополнительных провоцирующих факторов, способствующих изменению мышечного тонуса в заинтересованной области;

2) менять моторный стереотип (вид деятельности) в течение рабочего дня – каждые 30–40 мин делать корот-

кие (3–5 мин) перерывы в работе за компьютером; необходимо вставать со своего рабочего места и совершать в свободном ритме вращающие движения и наклоны тела, чтобы снять нагрузку с поясничного отдела позвоночника, позволять глазам немного передохнуть, также в течение рабочего дня проводить самомассаж пальцев и использовать ладонный массажер – шарик с шипами для массажа ладонной поверхности кисти и эластичное пружинное колечко для массажа пальцев;

3) соблюдать здоровьесберегающий режим – «моторные каникулы» для рук в выходные дни: минимизировать нагрузку на кисть и пальцы (исключить, по возможности, рукоделие, игру на музыкальном инструменте), особенно в период повышенной нагрузки на работе; избегать ношения тяжелых сумок; надевать теплые перчатки и варежки в холодное время года;

4) правильно организовать рабочее пространство (эргономика – минимизация затрат): ставить клавиатуру на край стола прямо под экраном монитора; набирая текст, сгибать локти под прямым углом, держать руки параллельно друг другу; использовать коврик с оптимальной степенью скольжения; отрегулировать глубину установки, высоту и наклон монитора;

5) контролировать рабочую позу при выполнении заданий (положение головы, туловища, бедер, голеней, ступней, плеч, локтей, предплечий, кистей); сохранять правильную осанку; отрегулировать наклон спинки кресла и высоту сидения.

Добившись успеха, следует не допускать новых срывов, для чего нужно по-прежнему строго чередовать труд и отдых, правильно держать ручку, удобно сидеть во время работы и, главное, не писать очень быстро. Комплексная терапия помогает ликвидировать проявления координаторного невроза, однако полностью навыки письма восстанавливаются не у всех. Другие виды деятельности таким людям доступны.

Литература

1. Артамонова В.Г., Мухин Н.А. Профессиональные болезни. М.: Медицина, 2004. 432 с.
2. Вейн А.М., Голубев В.Л., Орлова О.Р., Шавловская О.А. Писчий спазм (клиника, диагностика, лечение). Пособие для врачей. МЗ РФ, 2003. 39 с.
3. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания медицинских работников. Самара: Офорт, 2009. 232 с.
4. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни. Руководство для врачей. М.: Бинном. Лаборатория знаний, 2011. 422 с.
5. Шустов В.Я., Королев В.В., Ольховская А.Г. Профессиональные болезни. Саратов: Изд-во Саратовского университета, 1991. 205 с.
6. Шавловская О.А., Орлова О.Р., Голубев В.Л. Феномен парадоксальных кинезий при фокальной форме дистонии – писчем спазме // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. № 9. С. 10–13.
7. Шавловская О.А. Пластичность корковых структур в условиях неврологического дефицита, сопровождающегося расстройством движения в руке. Современные подходы в реабилитации // Физиология человека. 2006. Т. 32. № 6. С. 119–126.
8. Мухин Н.А., Косарев В.В., Бабанов С.А., Фомин В.В. Профессиональные болезни. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2013. 496 с.

Оценка выраженности эректильной дисфункции и андрогенного дефицита у мужчин при вибрационной болезни

Профессор С.А. Бабанов, к.м.н. О.В. Косарева, Е.В. Воробьева, Р.А. Бараева

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Репродуктивное здоровье – это состояние полного физического, умственного и социального благополучия во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы, ее функции и процессов (по определению ВОЗ). В конце XX – начале XXI в. у населения многих стран мира происходит снижение качества репродуктивного здоровья. Ухудшение репродуктивной функции является отражением возрастающего воздействия на организм человека повреждающих факторов, встречающихся в окружающей среде, на производстве и в быту. Охрана репродуктивного здоровья населения России объявлена руководством страны важнейшей государственной задачей. В последние годы, на фоне резкого ухудшения медико-демографической ситуации, заметно возросло внимание к проблеме воздействия вредных факторов производства на репродуктивное здоровье рабочих. Приоритетным направлением в этой области является изучение женского репродуктивного здоровья. На этом фоне тревожной видится ситуация с репродуктивным здоровьем мужчин.

Сведения о вредном профессиональном действии на мужскую репродукцию до настоящего времени очень ограничены. Понимая, что медицинская составляющая сложившейся в стране демографической ситуации определяется в т. ч. репродуктивным потенциалом мужского населения, представляет интерес изучение репродуктивного здоровья мужчин, занятых на работах с вредными и опасными условиями труда.

В научной литературе появляется все больше сообщений о снижении мужской фертильности, но в то же время встречаются лишь единичные исследования, посвященные изучению влияния на репродуктивное здоровье мужчин вредных условий труда, в частности, вибрации. Установлено, что у мужчин, работающих в условиях общей вибрации, угнетается половая активность, чаще выявляется эректильная дисфункция (ЭД), достоверно увеличивается частота самопроизвольных выкидышей у их жен, не имеющих контакта с вибрацией [1–6].

Цель исследования: оценка выраженности андрогенного дефицита и ЭД при вибрационной болезни от воздействия локальной и общей вибрации.

Материал и методы

Обследование включало оценку клинической картины с помощью различных опросников по определению андрогенного статуса мужчин: опросника выявления андрогенного дефицита; шкалы оценки снижения уровня андрогенов (по Morley); AMS-опросника симптомов старения мужчины; шкалы выраженности ЭД (международный индекс эректильной функции, МИЭФ-5); шкалы депрессии Бека (BDI) [4, 6].

Все обследованные были разделены на 5 групп в зависимости от степени заболевания и вида воздействующей вибрации. 1-я группа состояла из 34 больных вибрационной болезнью 1-й степени от действия локальной вибрации. 2-я группа включала 22 больных вибрационной болезнью 2-й степени от действия локальной вибрации. 20 пациентов с вибрационной болезнью 1-й степени от действия общей вибрации составили 3-ю группу. В 4-ю группу вошли 44 больных с вибрационной болезнью 2-й степени от действия общей вибрации. 5-я группа – группа контроля состояла из 50 практически здоровых людей, не подвергающихся воздействию вибрации выше предельно допустимых уровней. Все обследованные мужчины находились в возрасте от 37 до 53 лет.

Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее высокий уровень депрессии при оценке по шкале депрессии Бека был выявлен в 4-й группе и составил $20,36 \pm 1,87$ ($p < 0,001$), что говорит о наличии выраженной депрессии у пациентов данной группы. Во 2-й группе этот показатель был несколько ниже и составил $17,67 \pm 0,88$ ($p < 0,01$), что свидетельствует о присутствии у данных пациентов умеренной депрессии. В 1-й ($14,24 \pm 2,34$, $p < 0,05$) и 3-й ($15,0 \pm 2,46$, $p < 0,05$) группах данный показатель указывает на наличие у пациентов этих групп субдепрессии (депрессии легкой степени). Показатель контрольной группы ($8,84 \pm 1,19$) говорит об отсутствии у лиц данной группы депрессивных симптомов.

Таблица 1. Выраженность андрогенного дефицита и ЭД при воздействии локальной и общей вибрации

Параметр	Вибрационная болезнь				Контрольная группа
	от воздействия локальной вибрации		от воздействия общей вибрации		
	1-я степень	2-я степень	1-я степень	2-я степень	
Шкала депрессии Бека	14,24±2,34*	17,67±0,88**	15,0±2,46*	20,36±1,87***	8,84±1,195
МИЭФ-5	19,0±1,12*	16,0±1,03**	18,6±1,19*	16,95±0,99**	23,42±0,48
AMS-опросник симптомов старения мужчины	37,0±2,06*	41,0±1,10**	45,53±2,61**	46,14±2,33**	29,79±2,4
Опросник выявления андрогенного дефицита	15,88±1,38*	19,67±1,86**	23,6±1,43**	24,95±1,05**	13,82±1,55
Шкала по Morley	82,35%***	86,36%***	90,0%***	100%***	24,0%

Примечание. Достоверность различий по сравнению с контрольной группой: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001

Наибольшая выраженность ЭД выявлена во 2-й (16,0±1,03, p<0,01) и 4-й (16,95±0,99, p<0,01) группах, что соответствует легкой степени ЭД. Более высокие показатели в 1-й (19,0±1,12, p<0,05) и 3-й (18,6±1,19, p<0,05) группах также свидетельствуют о наличии у пациентов данных групп легкой степени ЭД. В группе контроля было диагностировано отсутствие ЭД (23,42±0,48) (табл. 1).

При анализе результатов шкалы оценки снижения уровня андрогенов (по Morley) было выявлено прогрессивное увеличение количества пациентов в каждой группе с дефицитом тестостерона по мере утяжеления заболевания: 82,35% пациентов в 1-й группе (p<0,001); 86,36% во 2-й группе (p<0,001); 90,0% (p<0,001) и 100% (p<0,001) соответственно в 3-й и 4-й группах.

При оценке данных опросника выявления андрогенного дефицита [4] определенное наличие андрогенного дефицита было отмечено у пациентов 2-й (19,67±1,86, p<0,01), 3-й (23,6±1,43, p<0,01) и 4-й (24,95±1,05, p<0,05) групп. Данный показатель в 1-й группе говорил о вероятном наличии андрогенного дефицита (15,88±1,38, p<0,05).

Симптомы дефицита андрогенов средней выраженности по данным AMS-опросника симптомов старения мужчины были зарегистрированы у пациентов 2-й (41,0±1,10, p<0,01), 3-й (45,53±2,61, p<0,01) и 4-й (46,14±2,33, p<0,01) групп. Также наблюдаются слабо-выраженные симптомы дефицита андрогенов в 1-й группе (37,0±2,06, p<0,05).

Выводы

Таким образом, доказано влияние локальной и общей вибрации на эректильную функцию мужчин, формирование андрогенного дефицита, что является фактором, снижающим репродуктивный мужской потенциал, приводящим к репродуктивным потерям и снижению демографического потенциала, и ставит проблему ранней профилактики и своевременной коррекции возникающих нарушений.

Литература

1. Галимов Ш.Н., Фархутдинов Р.Ф. Репродуктивное здоровье и окружающая среда: новые подходы и технологии: Мат-лы Российского научного форума «Мужское здоровье и долголетие». М., 2005. С. 47–48.
2. Галимов Ш.Н., Камилов Ф.Х., Аглетдинов Э.Ф., Валеева Х.Г., Иваха В.И. Синдром андрогенной недостаточности как маркер техногенного загрязнения среды обитания // Проблемы репродукции. 2002. Т. 8. № 1. С. 46–50.
3. Гарипова Р.В. Гигиенические аспекты медико-социальной и трудовой реабилитации больных вибрационной болезнью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Казань, 1998. 24 с.
4. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М., 2006. С. 124–149.
5. Измеров Н.Ф., Волкова З.А. Репродуктивное здоровье: факторы риска и профилактика. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья от профессиональных и экологических факторов риска: Мат-лы Международного конгресса. Волгоград, 2004. С. 13–18.
6. Косарева О.В. Выявление нарушений репродуктивной функции у мужчин с вибрационной болезнью / Косарева О.В., Козляткин А.Ю. // Известия Самарского научного центра РАН, 2009. С. 1224–1226.

НПВП – что изменилось за последние 10 лет?

Профессор **В.В. Цурко**, д.м.н. **О.А. Шавловская**, **Н.М. Фокина**

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), имеющие более чем 50-летнюю историю, являются самыми востребованными препаратами в современном мире. При общей тенденции к старению человеческого общества растет и число пациентов, нуждающихся в применении НПВП [1]. В класс традиционных НПВП в настоящее время входят более 20 препаратов, близких по химической структуре, но различающихся между собой по силе анальгетического действия и частоте побочных эффектов. В соответствии с рекомендациями ВОЗ при назначении обезболивающих препаратов должна оцениваться степень болевых ощущений. Общеизвестно, что НПВП – эффективное средство патогенетической терапии острой или хронической боли, которое используется миллионами пациентов в мире. По статистике ВОЗ, данный показатель составляет почти 30 млн человек, среди них 40% – лица пожилого возраста, и эта цифра постоянно растет [2]. Высокая инвалидизация лиц трудоспособного возраста вследствие поражений опорно-двигательного аппарата возводит проблему применения НПВП в лечении остеоартроза (ОА) в ранг актуальных. ОА страдает 10–12% населения Земли [3]. Заболевание коррелирует с возрастом, чаще развивается после 30–35 лет, а в возрасте 60 лет и старше встречается в 97% случаев. По данным ревматологов Европы и США, на долю этого заболевания приходится до 69–70% в структуре всех ревматических болезней [4]. Среди больных, страдающих заболеваниями опорно-двигательного аппарата, артериальная гипертензия (АГ) регистрируется более чем у 1/3 пациентов.

Известно, что неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ), т. е. все классические НПВП, способны повышать АД вследствие влияния на простагландины (ПГ) почек и снижать эффективность большинства антигипертензивных препаратов: β -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков (за исключением блокаторов Са-каналов). Ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на АД и эффективность лекарственных средств для снижения АД. В таблице 1 приведена классификация НПВП по селективности в отношении ЦОГ [5].

Таблица 1. Классификация НПВП по селективности в отношении ЦОГ (адаптировано по А.Е. Каратееву и соавт. [5])

Селективность	Препараты
Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Диклофенак, пироксикам, напроксен, ацеклофенак и др.
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Нимесулид, мелоксикам, целекоксиб, эторикоксиб
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота

Для всех представителей группы НПВП характерны побочные эффекты, которые являются следствием блокады фермента ЦОГ. Анальгетическое и противовоспалительное действие НПВП связано с подавлением функции «индуцируемой» формы данного фермента ЦОГ-2, который отвечает за гиперпродукцию ПГ – важнейших медиаторов боли и воспаления в зоне патологического процесса. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам) уступают в проявлении прямых эффектов неселективным НПВП, но в своих побочных реакциях менее агрессивны в отношении ЖКТ. Значительный риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) возникает у лиц, принимающих высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы – целекоксиб, эторикоксиб) [6].

Серьезной проблемой, являющейся предметом общеевропейской дискуссии, остается оценка реального риска развития нежелательных реакций при длительном использовании НПВП, вследствие чего их терапевтическая ценность может быть существенно ограничена [1]. Традиционно на первое место среди этих осложнений ставят НПВП-гастропатию – специфическую патологию верхних отделов ЖКТ, характеризующуюся появлением эрозий слизистой оболочки, язв и гастроинтестинальных катастроф: кровотечения и перфорации [7]. «Гастропатия, вызванная НПВП» – термин, который используется для описания поражений (эрозии и язв) верхних отделов ЖКТ как наиболее частого нежелательного побочного действия НПВП [8]. Такая гастропатия обладает характеристиками, отличающими ее от стандартного пептического поражения: наблюдается в основном в антральном отделе и препилорической области, поражает чаще всего лиц пожилого возраста, в частности, женщин, характеризуется бессимптомным течением, представляя большую опасность [9]. По данным 1990-х гг., больные, регулярно получавшие НПВП, погибали от ЖКТ-кровотечений в 2–3 раза чаще в сравнении с людьми, не принимающими каких-либо препаратов этой лекарственной группы [7]. По оценкам, поражения ЖКТ встречаются почти у 25% пациентов, вызывая язвы у 40% из них и повышая риск развития кровотечения, госпитализации и смертельного исхода [10].

Для того чтобы избежать или минимизировать негативное воздействие НПВП на гастродуоденальную слизистую оболочку, используются 2 подхода: 1) совершенствуют сами НПВП с целью сделать их более безопасными; 2) сочетают НПВП с антисекреторными средствами (ингибиторами протонной помпы (ИПП)) или синтетическими аналогами ПГ (табл. 2) [11]. Согласно рекомендациям Американской ревматологической ассоциации (2002), при высоком риске возникновения повреж-

деня слизистой оболочки гастродуоденальной зоны на фоне приема НПВП (2 и более факторов риска, осложнения в анамнезе) необходимо вместо классических (неселективных) НПВП назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ИПП, при наличии 1-го фактора риска можно ограничиваться только селективным ингибитором ЦОГ-2, а при низком риске (факторов риска нет) применять классические НПВП [8].

В последние годы принципиальное значение в оценке безопасности НПВП придается риску развития опасных осложнений со стороны ССС: инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти и ишемического инсульта (кардиоваскулярные катастрофы). Подавляющее большинство эпизодов серьезных ЖКТ-осложнений, возникающих на фоне приема НПВП, отмечается у больных с так называемыми факторами риска, важнейшими среди которых считаются: пожилой возраст (старше 65 лет), язвенный анамнез, особенно осложненные язвы, прием высоких доз НПВП или одновременный прием НПВП и ангиагрегантов и/или антикоагулянтов, тяжелые сопут-

Таблица 2. Подходы к снижению гастроэнтерологического риска вследствие приема НПВП [11]

Дополнительная лекарственная терапия	Совершенствование НПВП
Блокаторы H ₂ -рецепторов	Специальная лекарственная форма – таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
ИПП	Селективные ингибиторы ЦОГ-2
Синтетические аналоги ПГ	НПВП – доноры NO
Эрадикационная терапия инфекции <i>Helicobacter pylori</i>	АМГ – НПВП, повышающий синтез NO в слизистой оболочке желудка

Таблица 3. Факторы риска НПВП-осложнений [7]

Факторы риска	
НПВП-гастропатии	Кардиоваскулярные
Язвенный анамнез	Установленный диагноз ишемической болезни сердца и АГ
Пожилой возраст (старше 65 лет)	
Совместный прием НПВП и низких доз ацетилсалициловой кислоты	Инфаркт миокарда или ишемический инсульт в анамнезе

Таблица 4. Значение фактора риска [12]

Градация риска	НПВП-гастропатии
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> • Пожилой возраст • Язвенный анамнез (редкие рецидивы) • Прием глюкокортикоидов • Курение и прием алкоголя • Инфицированность <i>Helicobacter pylori</i>
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> • Язвенный анамнез • Прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (антиагреганты, антикоагулянты)
Максимальный	<ul style="list-style-type: none"> • Осложненные язвы (кровотечение, перфорация) • Часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП-индуцированные) • Комбинация 2-х и более факторов риска

Найз® 

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

100 000 000

упаковок препарата

**Доверие,
основанное
на опыте**



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

ствующие заболевания и т. д. При этом оценка факторов риска производится с учетом их градации для каждого пациента индивидуально (табл. 3, 4).

Проведено крупномасштабное исследование по оценке частоты ЖКТ-осложнений при применении НПВП за период 2001–2008 гг. в районе Фриули – Венеция – Джулия (Италия) [13]. Цель исследования: информация о риске развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих **нимесулид** – наиболее распространенный НПВП в Италии. В рамках контроля лекарственного препарата нимесулид со стороны европейских регуляторных органов проведена оценка риска, связанного с применением нимесулида и других НПВП, по сравнению с риском у пациентов, не принимающих данные лекарственные препараты. В исследовании приняли участие 588 827 пациентов, имевшие в общей сложности 3 623 341 назначение НПВП, и, как оказалось, нимесулид был самым популярным препаратом. Коэффициент частоты развития поражения верхних отделов ЖКТ снизился на 50% с 2001 по 2008 г.: 4,45 случая на 1 тыс. пациентов-лет в 2001 г. против 2,21 случая на 1 тыс. пациентов-лет в 2008 г. В исследовании представлены данные относительного риска (ОР) развития поражения при применении НПВП, который в среднем равен 3,28; у таких препаратов, как рофекоксиб, целекоксиб, нимесулид $ОР < 2$; у препаратов ибупрофен, диклофенак, эторикоксиб и мелоксикам – $5 > ОР > 2$; у препаратов кетопрофен, пироксикам – $ОР \geq 5$. Значения коэффициента частоты развития поражения верхних отделов ЖКТ в районе Фриули – Венеция – Джулия между 2001 и 2008 г. снизились приблизительно на 50%. Таким образом, был сделан вывод, что нимесулид характеризуется низким или средним интервалом значений ОР.

В отличие от большинства НПВП нимесулид селективно ингибирует «провоспалительную» изоформу ЦОГ-2 и в меньшей степени влияет на «физиологическую» ЦОГ-1 [7], он является первым из синтезированных селективных ингибиторов ЦОГ-2 (табл. 1) [14]. Одновременное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2, свойственное другим НПВП, значительно сужает спектр их применения из-за возможных побочных действий со стороны ЖКТ. Еще одним преимуществом при назначении нимесулида является его некислотное происхождение (в молекуле

нимесулида карбоксильная группа заменена сульфонилидом), что обеспечивает дополнительное защитное действие на слизистую оболочку ЖКТ. Основное преимущество перорального приема нимесулида – его лучшая, по сравнению с другими НПВП, переносимость [5]. В частности, при применении нимесулида намного реже развивались побочные эффекты, связанные с ЖКТ, что, вероятнее всего, обусловлено его селективностью к ЦОГ-2. Нимесулид оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее действие. Существенным фактором безопасности нимесулида является наличие антибрадикининового и антигистаминного действия, что так же важно в послеоперационном периоде, как и противовоспалительное действие [15]. В таблице 5 представлены данные о частоте повреждений слизистой ЖКТ, выявленных у больных в Институте ревматологии РАМН за период 2000–2005 гг. [16].

Характерной особенностью нимесулида является низкий по сравнению с традиционными НПВП риск развития гастропатий [17]. А.Е. Каратеевым и соавт. [5] проведен ретроспективный анализ частоты эрозивно-язвенных осложнений ЖКТ при приеме диклофенака и ЦОГ-2 селективных НПВП у больных ревматическими заболеваниями, получавших стационарное лечение в Институте ревматологии РАМН в период с января 2002 по ноябрь 2004 г. Продемонстрировано более редкое возникновение множественных эрозий и язв при приеме ЦОГ-2 селективных НПВП, особенно при наличии язвенного анамнеза. Наиболее редко поражения ЖКТ развивались именно при приеме нимесулида [18].

Итак, нимесулид – селективный НПВП с хорошим профилем безопасности стал лидером среди назначаемых НПВП в России за последние 10 лет. Многочисленные отечественные и зарубежные исследования показали, что при применении нимесулида наблюдается низкий риск развития побочных эффектов как со стороны ЖКТ, так и со стороны ССС.

На сегодняшний день по-прежнему сохраняется актуальность поиска «безопасных» НПВП. Годовая стоимость лечения поражений ЖКТ равна приблизительно 134 долларам США для пациентов, не получающих лечения с применением НПВП, 180 долларам для тех, кто принимает НПВП эпизодически, и 244 долларам для пациентов, постоянно принимающих НПВП (на 1996 г.); чрезмерные затраты системы здравоохранения, вызванные нежелательными эффектами НПВП, достигли почти 500 млн долларов (на 1998 г.) [10]. Полученные данные свидетельствуют о том, что при определении истинной стоимости НПВП следует также учитывать расходы, связанные с лечением поражений желудка и двенадцатиперстной кишки [10].

С целью повышения безопасности НПВП были созданы молекулы действующих веществ, содержащих NO-группу. Попытка уменьшения количества побочных действий НПВП на ЖКТ и ССС заключалась в связывании НПВП с донором оксида азота (NO), ингибирующего ЦОГ. NO обеспечивает сохранность слизистой оболочки желудка и поддерживает сердечно-сосудистый гомеостаз [19]. Интерес к NO в связи с назначением НПВП обуслов-

Таблица 5. Частота повреждений слизистой ЖКТ при назначении НПВП (адаптировано по А.Е. Каратееву [16, 18])			
Препарат	Число больных	Частота патологии ЖКТ (% от общего числа больных)	
		Единичные эрозии	Множественные эрозии + язва
Неселективные НПВП			
Диклофенак	3088	13,6	17,5
Индометацин	401	14,5	17,7
Пироксикам	199	13,1	19,1
Ибупрофен	120	21,7	19,2
Селективные ингибиторы ЦОГ-2			
Нимесулид	263	11,0	9,9
Мелоксикам	213	13,5	11,3

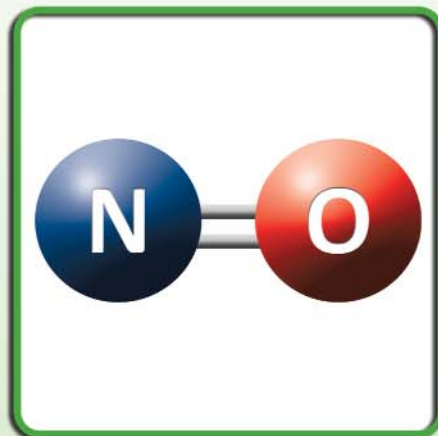
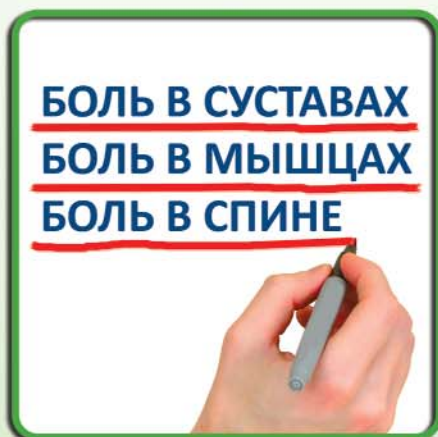





АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ

Найзилат®

УНИКАЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

Борьба с болью и воспалением
Двойной механизм защиты слизистой желудка



-  **ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЙ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ И ДЕСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ**
-  **ВЛИЯНИЕ НА ТАЛАМИЧЕСКИЕ ЦЕНТРЫ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ**
-  **УВЕЛИЧЕНИЕ ПОРОГА БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ РЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА**
-  **ДВОЙНОЙ УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДКА**
-  **ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРИ ДЛИТЕЛЬНЫХ КУРСАХ ТЕРАПИИ (ДО 6 МЕСЯЦЕВ)**

Найзилат (амтолметин гуацил), таблетки 600 мг № 20

Нестероидный противовоспалительный препарат, неселективный ингибитор ЦОГ. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, десенсибилизирующее действие, обладает гастропротективным эффектом.

Показания для применения

Ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилит, суставной синдром при обострении подагры, бурсит, тендовагинит. Болевой синдром (слабой и средней интенсивности): артралгия, миалгия, невралгия, мигрень, зубная и головная боль, альгодисменорея; боль при травмах, ожогах. Предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.

Способ применения и режим дозирования

Рекомендуемая доза амтолметин гуацил составляет 600 мг дважды в сутки. В зависимости от степени контроля симптомов заболевания поддерживающая доза может быть снижена до 600 мг один раз в сутки. Максимальная суточная доза – 1800 мг. Для сохранения гастропротективного действия препарата, амтолметин гуацил следует принимать на голодный желудок.



Представленная информация является сокращенной.

С полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства амтолметин гуацил Вы можете ознакомиться на сайте www.drreddys.ru

ООО "Д-р Редди'с Лабораторис": 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

тел: (495) 795-39-39, 783-29-01 факс: (495) 795-39-08

лен физиологическими свойствами этой небольшой молекулы, имеющей широкий спектр разнообразных эффектов воздействия на органы и ткани [8]. С действием NO связывают процессы замедления агрегации тромбоцитов и миграции нейтрофилов через сосудистую стенку, расслабление гладкомышечных клеток интимы сосудов, неоангиогенез, неонейрогенез и др. В области воспаления и повреждения ткани NO способен выступать в «негативной» роли медиатора боли, вызывающего сенситизацию и прямую стимуляцию ноцицепторов [20]. Для слизистой оболочки желудка NO выступает как фундаментальный фактор защиты, который «дублирует» протективные свойства ПГ и оказывает с ними однонаправленный эффект. NO стимулирует секрецию слизи, регулирует микроциркуляцию, ингибирует адгезию лейкоцитов к эндотелию. NO – важнейший компонент эндогенной системы слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишок, защищающий от повреждений, поддерживающий целостность структуры и функции ЖКТ посредством увеличения слизиобразования, секреции бикарбоната, кровотока и снижения провоспалительной активации клеточного состава. Стимулирующий эффект NO на секрецию слизи является важным процессом, обеспечивающим восстановление слизистой оболочки желудка при развитии повреждений ее поверхности [21].

Использование протективных свойств NO для повышения безопасности НПВП послужило основанием для создания на основе неселективного НПВП толметина препарата **амтолметин гуацил** (АМГ), обладающего гастропротективными свойствами. АМГ – продукт комбинаторной химической технологии, объединившей толметин с аминокислотой глицином и гваяколом, который, ингибируя ЦОГ-1 и ЦОГ-2, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты и уменьшает образование ПГ (в т. ч. в очаге воспаления) [22]. За счет механизмов ингибирования ЦОГ АМГ оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, десенсибилизирующее действие [23]. Защитное действие АМГ на слизистую оболочку желудка реализуется путем стимуляции рецепторов капсаицина (ванилоидные рецепторы), присутствующих в стенках ЖКТ. В составе АМГ присутствует ванилиновая группа [24], за счет чего он стимулирует капсаициновые рецепторы, опосредованно вызывая высвобождение гастроинтестинальных пептидов, включая пептид, кодируемый геном кальцитонина (CGRP), что приводит к увеличению синтеза NO [25]. Фармакологические преимущества препарата АМГ (препарат **Найзилат**[®]) в отличие от других НПВП определяются повышением активности NO в слизистой ЖКТ. В самой структуре АМГ заложен защитный эффект для гастродуоденальной слизистой оболочки, который компенсирует ослабление защиты за счет снижения уровня эндогенных ПГ при ингибировании ЦОГ [8].

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что АМГ характеризуется, наряду с лучшим профилем переносимости по сравнению с другими НПВП, возможностью экономии затрат. Первый проведенный анализ показал, что, независимо от тяжести поражений и рассматриваемого препарата сравнения, применение

АМГ позволяет использовать меньше ресурсов здравоохранения, что приводит к экономии затрат [10]. Зарегистрированное преимущество АМГ перед другими НПВП объясняется еще и тем, что применение АМГ позволяет предупредить возникновение тяжелых поражений (4 степени), вследствие которых пациенты нуждаются в стационарном лечении.

Метаанализ ранних (до 1999 г.) результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых сообщается о желудочной переносимости АМГ в сравнении с другими НПВП при лечении ОА, ревматоидного артрита (РА) и патогенетически связанных с ними заболеваний, показал отсутствие данных о развитии токсических изменений в желудке или почках (на животных моделях), и, наоборот, получены данные о защитном действии на желудочную стенку [26]. Результаты представленного систематического обзора литературы относительно переносимости АМГ в сравнении с другими НПВП, в т. ч. с наиболее часто используемыми лекарственными препаратами данной группы, показывают, что частота случаев с нежелательными реакциями и ранним прекращением лечения значительно ниже у пациентов, которые принимали АМГ, чем у применявших другие НПВП.

В ряде рандомизированных доклинических исследований на экспериментальных моделях (крысы, мыши) была оценена эффективность АМГ и его метаболитов, изучены механизмы влияния на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, показаны гастропротекторные эффекты. Так, в гистологических исследованиях на крысах [23, 27–29] было продемонстрировано, что толметин, в отличие от классических НПВП, не вызывает геморрагических или некротических повреждений даже при внутрижелудочном введении в дозах, в 6 раз превышающих дозы, необходимые для уменьшения интенсивности кожного воспаления. АМГ обладает очень низкой гастротоксичностью, обусловленной уникальным механизмом действия препарата. Кроме существенно меньшего ulcerогенного действия при приеме доз, обладающих противовоспалительным эффектом, АМГ защищает слизистую оболочку желудка от раздражающего действия этанола. Считается, что гастропротективный эффект в основном зависит от выработки NO в слизистой оболочке желудка за счет активации индуцибельной изоформы NO-синтазы [23].

Дана оценка гастропротекторных свойств и механизмов АМГ и его метаболитов (MED15) у мышей [30]. Для создания биологической модели и оценки гастропротективных свойств у экспериментальных животных вызывали повреждение слизистой оболочки желудка этанолом. В эксперименте животные в выделенных методом рандомизации группах принимали АМГ в дозах 75, 150 и 300 мг/кг соответственно, толметин – 90 мг/кг, группа контроля была без лекарственной нагрузки. При электронной микроскопии при помощи биохимических методов в слизистой желудка были измерены содержание NO, малондиальдегида, NO-синтазы и супероксиддисмутазы, тканевых гомогенатов. При повторном назначении АМГ (75, 150 и 300 мг/кг) в течение 7 дней каких-либо по-

вреждений слизистой желудка, индуцированных этанолом, не было выявлено, достоверных отличий от группы контроля нет; в группе толметина (90 мг/кг), напротив, отмечено заметное повреждение слизистой оболочки желудка по сравнению с контрольной группой. Авторы исследования пришли к выводу, что при назначении АМГ (150 и 300 мг/кг) не только существенно возросла активность супероксиддисмутазы, но и, очевидно, снизилось содержание малондиальдегида в гомогенатах желудка мышей.

В другом исследовании на биологических моделях (крысы), целью которого было определить, влияет ли предварительное применение АМГ на изменения в перекисном окислении липидов (ПОЛ) и антиоксидантных ферментных и неферментных защитных системах, которые считаются одной из причин повреждений толстой кишки и желудка, вызванных применением индометацина, этанола и 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (ТНБС) [28]. В исследовании использовались препараты: АМГ, толметин, диклофенак, индометацин и целекоксиб. Согласно протоколу, животные получали перорально АМГ (100 мг/кг), толметин (60 мг/кг), диклофенак (10 мг/кг), целекоксиб (40 мг/кг) или индометацин (20 мг/кг) – все в виде суспензии в 1% карбоксиметилцеллюлозе; тринитробензолсульфоновую кислоту (ТНБС) (30 мг/кг) растворяли в 0,25 мл 30% этанола. По результатам исследования сделан вывод о том, что АМГ эффективно способствовал улучшению изменений, вызванных ТНБС, в ПОЛ и антиоксидантных защитных системах в слизистой оболочке желудка и толстой кишки. Кроме того, в отличие от толметина, АМГ ассоциировался с улучшениями в антиоксидантных защитных системах. Благоприятное влияние АМГ в отношении патологии, индуцированной свободными радикалами кислорода, указывает на возможность того, что в этом механизме может быть задействована антиоксидантная активность [28].

В одном из клинических исследований [31] дана сравнительная оценка эффективности и безопасности АМГ и целекоксиба у больных РА. В исследование вошли 235 больных РА (180 из них закончили исследование): пациенты основной группы (n=85) получали АМГ в дозировке 600 мг 2 р./сут, пациенты группы сравнения (n=95) – целекоксиб 200 мг/сут в течение 24 нед. Эффективность терапии РА оценивалась по индексу Американской коллегии ревматологов. Лекарственные препараты имели сопоставимую эффективность при оценке динамики показателей на 4-й, 12-й и 24-й нед. лечения. В сравниваемых группах не получено достоверных различий при анализе данных ЭГДС, ЭКГ, в клинических анализах крови и мочи, при оценке побочных эффектов и гастроинтестинальных симптомов. Таким образом, данное исследование продемонстрировало одинаковую эффективность и безопасность (в особенности для ЖКТ) как АМГ, так и селективного ингибитора ЦОГ-2 – целекоксиба.

В контролируемых рандомизированных клинических исследованиях показано, что противовоспалительное и обезболивающее действие АМГ эквивалентно эффектам прочих НПВП, таких как диклофенак, напроксен, пироксикам, толметин и других средств для лечения остеоартри-

та, РА. Так, в одном из исследований [9] дана оценка эффективности применения АМГ в сравнении с диклофенаком у женщин пожилого возраста (средний возраст – 60 лет) с разными патологиями костно-суставной системы (коксартроз, гонартроз, РА и др.). В исследование вошли 50 пациенток, 25 из которых получали АМГ и 25 – диклофенак. Курс лечения составил 30 дней. Режим дозирования: АМГ – в первые 3 дня по 1 таблетке (600 мг) через каждые 12 ч натощак, в остальные 27 дней – 1 таблетка натощак; диклофенак – 3 таблетки (50 мг) после приема пищи. Анализ данных подтвердил незначительное улучшение со стороны слизистой оболочки на 30-й день исследования в группе больных, принимавших АМГ, тогда как в группе принимавших диклофенак отмечено увеличение индекса Грэхема (оценка негативного влияния на слизистую желудка). В целом при приеме АМГ наблюдалось более значимое улучшение состояния (в процентном выражении) в сравнении с диклофенаком: 79% против 54,2% соответственно.

Заключение

За последние 10 лет лидером среди назначаемых НПВП в России стал нимесулид – селективный НПВП с хорошим профилем безопасности. Многочисленные отечественные и зарубежные исследования показали, что при применении нимесулида наблюдается низкий риск развития побочных эффектов как со стороны ЖКТ, так и со стороны ССС.

Таким образом, пациентам без факторов риска можно применять неселективные НПВП, в то время как пациентам с факторами риска следует назначать селективные НПВП (в сочетании с ИПП, если факторов риска имеется более одного). Однако стоит помнить, что риск развития НПВП-гастропатии есть и в группе пациентов без факторов риска развития ЖКТ-патологии, но имеющих другие факторы-провокаторы, например, такие как курение, нерегулярное питание, стрессы, *Helicobacter pylori*, употребление алкоголя.

Для повышения безопасности НПВП использовали протективные свойства NO, что послужило основанием для создания на основе неселективного НПВП толметина препарата АМГ. Экспериментальные исследования показали, что АМГ не обладает ульцерогенной активностью и оказывает прямое защитное воздействие на стенку желудка. Присутствие ванильных фрагментов в молекуле АМГ (в отличие от других НПВП) индуцирует гастропротекторный эффект, что открывает новые возможности использования препарата при продолжительном лечении воспалительных заболеваний.

Литература

1. Шавловская О.А. Преимущества НПВП, селективных ингибиторов ЦОГ-2 в терапии болевого синдрома // Справочник поликлинического врача. 2014. № 3. С. 46–49.
2. Пахомова И.Г., Павлова Е.Ю. Нестероидные противовоспалительные средства: фокус на безопасность при выборе препарата // Consilium medicum. Неврология (прилож.). 2014. № 1. С. 30–34.
3. Coleman S., Briffa K.N., Carroll G. A randomised controlled trial of a self-management education program for osteoarthritis of the knee delivered by health care professionals // Arthritis Res Ther. 2012. Vol 14 (1): R21. Published online 2012 January 27. DOI: 10.1186/ar3703.
4. Цурко В.В. Остеоартроз: гериатрическая проблема // PMJ. 2005. № 24. С. 1627–1631.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

К вопросу о генетических предикторах ревматоидного артрита

Профессор **С.Ю. Никулина**, к.м.н. **А.А Чернова**,
к.м.н. **Т.Ю. Большакова**, **Ю.В. Фок**, **Н.М. Орлова**

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Ревматоидный артрит (РА) — воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов. Клиническая картина РА крайне многообразна и во многом зависит от преимущественной локализации воспалительных изменений в соединительной ткани различных органов. Согласно данным ВОЗ, частота встречаемости РА в популяции составляет от 0,6 до 1,3%, при этом у близких родственников она достигает 3–5%, что свидетельствует о генетической детерминированности патологии. Женщины болеют в 2,5–3 раза чаще мужчин, преимущественно в возрасте 35–50 лет, в более поздние возрастные периоды отмечается увеличение частоты заболевания.

РА по-прежнему относится к заболеваниям с неизвестной этиологией, в литературе широко дискутируется вопрос о его мультифакторной природе, в развитии РА активное участие принимают генетические, внешнесредовые, иммунологические, гормональные, инфекционные и другие факторы. В отличие от классических генетических болезней, при которых множество различных генов и их комбинаций предрасполагают к развитию заболевания, РА представляет собой генетически гетерогенное заболевание, в первую очередь обусловленное генетическим несовершенством иммунорегуляторных процессов.

По данным многочисленных исследований, риск развития РА ассоциирован с носительством антигена главного комплекса гистосовместимости класса II HLA-DR4 и HLA-DR1, который включает более 20 аллелей. Активно обсуждаются роли и других генетических факторов, непосредственно не связанных с HLA-DR. К ним относят полиморфизм генов пептидиларгинин дезаминазы, белка тирозин фосфатазы N22 (protein tyrosine phosphatase N22 (PTPN22 C1858T), цитотоксичный Т-лимфоцитсвязанный антиген (CTLA-4 A49G), ген хемокиновых рецепторов 5 CCR5-Δ32, ген NO-синтазы ENOS 4 a/b, ген матриксных металлопротеиназ (MMP) MMP9-1562 C/T. Эти гены являются наименее изученными с точки зрения предрасположенности к РА. Рассмотрим их взаимосвязь непосредственно с РА и другими заболеваниями.

Ген PTPN22 расположен на коротком плече первой хромосомы в позиции 13.2. Он кодирует синтез тирозин фосфатазы – фермента, который регулирует порог активации Т-клеточных рецепторов, участвует в регулировании сигнальной трансдукции, т. е. ретранслирует сиг-

налы извне в ядро клетки. Эти сигналы помогают клетке расти и делиться, выполнять специализированные функции. Белок, синтезируемый под влиянием гена PTPN22, участвует в сигнализации, которая помогает контролировать активность Т-клеток. Т-клетки идентифицируют инородные вещества и защищают организм от инфекции [15, 26, 36].

В 2012 г. учеными G. Song, S. Bae, S. Kim и Y. Li проведено исследование взаимосвязи гена PTPN22, полиморфизмов C1858T с РА в популяциях разных национальностей. Был проведен метаанализ полиморфизма C1858T гена и РА с использованием аллельного контраста и доминантной модели. Сравнивались 17 961 больных РА и 18 611 здоровых людей. Метаанализ показал связь между аллелем T и РА. При распределении по этническому принципу анализ показал, что T-аллель был в значительной степени связан с РА у европейцев и неевропейцев. Кроме того, прямое сравнение РФ-положительных и РФ-отрицательных субъектов (РФ – ревматоидный фактор) выявило взаимосвязь аллеля T у пациентов с РФ-положительным РА. Эти исследования подтверждают, что C1858T полиморфизм гена PTPN22 связан с восприимчивостью к РА в различных этнических группах, особенно у европейцев, и T-аллель значительно более распространен у РФ-положительных больных, чем у РФ-отрицательных [32, 41].

Также полиморфизм C1858T гена PTPN22 рассматривался как фактор риска развития РА и системной красной волчанки (СКВ) среди населения Колумбии. В исследование были включены 413 пациентов с РА, 94 пациента с СКВ и 434 здоровых. Результаты исследования доказывают ассоциацию между аллелями C1858T и РА, а также между C1858T и СКВ [31].

Выявлена связь полиморфизма гена у АЦЦП-положительных (АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) больных РА в Турции. Обследовано 323 пациента с РА и 426 здоровых пациентов, генотипированных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) по полиморфизму C1858T гена. Частота гетерозиготного генотипа (СТ) составила 8,4% у пациентов с РА и 5,4% у здоровых соответственно. Гомозиготный генотип (ТТ) отсутствовал в обеих группах РА. Таким образом, определено, что полиморфизм C1858T гена PTPN22 является геном восприимчивости АЦЦП-положительного РА в Турции [14].

Была доказана связь полиморфизма C1858T гена PTPN22 и с другими системными заболеваниями, на-

пример, с системной склеродермией (СС). Проведенный метаанализ показывает, что полиморфизм С1858Т гена RTPN22 связан с восприимчивостью к СС у европейцев, и его существование зависит от этнической принадлежности. Кроме того, у афроамериканцев оказалась намного ниже распространенность аллеля Т, чем в других исследуемых группах населения, а европейцы имели самый высокий показатель распространенности [40, 42].

У венгерских больных РА и здоровых людей также был генотипирован полиморфизм С1858Т гена RTPN22, результат показал увеличение распространенности аллеля Т у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой. Ассоциация была обнаружена как у РФ-серопозитивных, так и у АЦЦП-положительных пациентов. В ТТ гомозиготном генотипе восприимчивость к РА более чем в 2 раза больше, чем в СТ [39].

Была доказана связь гена RTPN22 у больных с РФ-положительным РА, который был независим от HLA-DRB1 генотипа у больных кавказского происхождения, живущих в Великобритании [22].

Многочисленными исследованиями ученых показано участие полиморфизма С1858Т гена RTPN22 в развитии таких заболеваний, как туберкулез [13], сахарный диабет 1-го типа [45], аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [28, 46], витилиго [30, 44].

Наименее изученным в отношении предрасположенности к РА является А49G ген цитотоксического Т-лимфоцит-связанного иммуноглобулина 4 (CTLA4). Он расположен на длинном плече второй хромосомы в 33-й позиции. Этот ген является членом надсемейства иммуноглобулинов и кодирует белок, который передает ингибирующий сигнал Т-клеткам. Белок содержит V домен, трансмембранный домен и цитоплазматический хвост. Мутации в этом гене связаны с развитием таких заболеваний, как инсулинзависимый сахарный диабет [1, 10], болезнь Грейвса [36], тиреоидит Хашимото [8, 21, 33], рассеянный склероз [47], гепатит С [20].

Связь наличия этого гена и аутоиммунных заболеваний была выявлена среди жителей Словакии в результате проводимых исследований. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы нередко сочетаются с РА [21]. Целью данного исследования было изучение частоты аллелей и генотипов полиморфизма А49G, в 1-м экзоне гена CTLA4 у словацких пациентов с РА, АИТ, как у больных с РА + АИТ, так и у здоровых. Обследованы 57 пациентов с РА, 57 – с АИТ, 34 – с обеими патологиями (РА + АИТ) и 51 здоровый человек. Все были этнически однородны (словаки), проживали в одном географическом районе. А49G генотип и частота аллеля G гена CTLA4 в группе с РА не была существенно выше по сравнению с контролем. Частота GG-генотипа гена CTLA4 была незначительно выше у больных с АИТ, чем в контрольной группе. Однако частота GG-генотипа и аллеля G у пациентов с РА и АИТ была значительно выше, чем в контрольной группе. Частота GG-генотипа гена CTLA4 у словацких пациентов с РА была ненамного выше по сравнению с контрольной группой [21]. Полиморфизм А49G гена CTLA4 также связан с развитием сахар-

ного диабета 1-го типа [10], АИТ Хашимото [21, 27], ювенильным идиопатическим артритом [34], рассеянным склерозом [47].

Роль гена MMP и полиморфизмов СТ в предрасположенности к РА активно обсуждается в настоящее время. Ген MMP9 расположен на длинном плече 20-й хромосомы между позициями 11,2 и 13,1. Семейство MMP представляет собой цинк- и кальций-зависимые эндопептидазы, способные специфически гидролизовать основные компоненты внеклеточного матрикса. Протеиназы присутствуют во всех без исключения клетках, внеклеточном матриксе и различных биологических жидкостях организма. Физиологически представители семейства MMP синтезируются как препробелки и секретируются как проферменты в очень незначительных количествах. В основном MMP секретируются под действием провоспалительных цитокинов, а главными источниками их продукции считаются активированные макрофаги, нейтрофилы, фибробласты [5].

При РА формируется особый тип воспаления, в т. ч. с повреждающим действием семейства MMP на соединительную ткань. Среди ферментов системы протеолиза наибольшее значение принадлежит семейству MMP, которые, имея особенности доменных структур и функций, действуют на коллаген и протеогликановый матрикс, разрушая основное внеклеточное вещество соединительной ткани. Предполагается, что семейство MMP проявляет более выраженный деструктивный эффект в присутствии оксида азота, выработку которого усиливает индуцибельная NO-синтетаза. Совместное действие медиаторов интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли- α вносит значительный вклад в развитие периартикулярного и системного разрушения хрящевой ткани, свойственного РА. Так, при исследовании плазменной активности MMP-3 у пациентов с различными формами РА, остеоартрозом и подагрой была установлена ее значительная активность у больных РА.

Исследование активности MMP-1, -3 и тканевых ингибиторов MMP-1 в сочетании с уровнями С-реактивного белка (СРБ) и цитокинов у пациентов с эрозивными и неэрозивными ревматическими заболеваниями выявило значительное увеличение активности протеиназ в сыворотке крови больных с эрозивным артритом. При этом установлена прямая корреляция между уровнем СРБ и активностью MMP-3, которые лучше всего коррелировали с клиническими проявлениями РА. Следовательно, можно утверждать, что диагностически значимым является определение активности MMP-3 и уровня СРБ в сыворотке крови больных РА. Результаты исследования свидетельствуют о том, что активность MMP-3 в большей степени, чем цитокины, отражает степень воспаления при РА. Указанный функциональный потенциал позволяет рассматривать MMP-3 как одну из основных протеиназ, участвующих в процессах деструкции соединительной ткани при РА, что дает основание рекомендовать ее в качестве маркера указанной деструкции [9].

Согласно современным данным, можно выделить 2 протеиназы, представляющие соответственно подсемейство стромелизинов – MMP-3 (стромелизин 1) и

подсемейство желатиназ – MMP-9 (желатиназа В), с максимальной активностью участвующих в нарушении структуры соединительной ткани и отвечающих на аутоиммунное воспаление и эрозирование суставов при РА.

Также наличие гена MMP связано с такими заболеваниями, как болезнь Кавасаки [27], колоректальный рак [35], эндометриоз и аденомиоз [37]. Установлена значимость полиморфных локусов генов MMP-3, MMP-9, ADAM33 и TIMP3 в качестве маркеров риска развития хронической обструктивной болезни легких [3]. Определенную роль играет наличие функционального полиморфизма промоторного региона генов MMP-2 и MMP-9 в развитии острых коронарных осложнений [2].

Ген NOS3 расположен на длинном плече 7-й хромосомы в позиции 36. Производит оксид азота, который причастен к расслаблению гладких мышц сосудов, а также является мощным посредником биологических ответов, участвующих в патогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний, таких как СКВ и РА. Было проведено исследование с целью изучения влияния гена eNOS 4a/b на восприимчивость к СКВ и РА у пациентов, живущих на острове Крит (Греция); население генетически однородное. В исследование включены 145 здоровых лиц и 190 пациентов с СКВ. Аналогичным образом проанализирована другая группа: 235 здоровых и 202 больных РА. Результаты исследования показали, что наличие полиморфизма 4a/b гена eNOS может выступать в качестве фактора риска развития СКВ и в то же время этот ген может быть геном восприимчивости к РА [4].

Итальянскими учеными С. Salvarini, L. Voiardi и В. Casali был проведен анализ потенциальных ассоциаций полиморфизмов Glu-Asp298 в экзоне 7 и 4a/b полиморфизма в интроне 4 гена eNOS с восприимчивостью к болезни Бехчета [24], а данные турецких ученых свидетельствуют о взаимосвязи гена eNOS и развития ишемической болезни сердца у жителей Южной Турции [23]. Мутация гена eNOS приводит к заболеваниям молочных желез [29], диабетической ретинопатии [24], заболеваниям сердечно-сосудистой системы [7, 16–18].

Еще одним геном предрасположенности к РА является ген CCR5 – это ген хемокиновых рецепторов 5, кодирующий β-хемокиновые рецепторы. Ген находится на коротком плече 3-й хромосомы в позиции 21,31. Белок, кодируемый этим геном, – важный рецептор для макрофагов вирусов, включая ВИЧ. Дефектные аллели этого гена были связаны с сопротивлением ВИЧ-инфекции [4, 43]. Экспрессия гена CCR5 была также обнаружена в линии промиелобластных лейкозных клеток. Предполагается, что этот белок может играть роль в гранулоцитарной пролиферации и дифференцировке. Ученый S. Nan установил, что полиморфизм гена CCR5 является генетическим фактором риска для развития радиографического поражения суставов при РА [19]. Ген CCR5 является в различных иммунных клетках и влияет на патогенез РА. При его исследовании определялась связь 4-х полиморфизмов гена CCR5 – 1118 и 303A, 927-С и 4833G и их гаплотипов с восприимчивостью к РА. Были обследованы 157 пациентов с РА и 383 здоровых индивидумов. Между здоровыми людьми и больными РА не

было отмечено статистически значимых отличий в генотипах, аллелях и гаплотипах по выбранным полиморфизмам [19]. Полиморфизмы 1118 и 303A гена CCR5 показали существенную связь с тяжестью радиографических рецессивных моделей и в результате анализа многомерной логистической регрессии были признаны независимыми предикторами радиографической тяжести РА [19, 38]. Также полиморфизмы 1118 и 303A гена CCR5 показали существенную связь с сужением суставной щели пораженных суставов при РА. Эти результаты доказывают, что генетические полиморфизмы гена CCR5 являются независимым фактором риска для установления радиографической тяжести, особенно с развитием эрозий при РА [48]. Также выявлена взаимосвязь гена CCR5 с развитием ювенильного РА [12].

Таким образом, согласно данным литературы, мы проанализировали непосредственную связь этих генов с предрасположенностью к РА. Можно сделать выводы, что дальнейшее изучение наличия у пациентов с РА таких генов является очень актуальным в настоящий момент для того, чтобы оценить их влияние на возможность развития РА, варианты клинического течения, лечения и прогноз этого заболевания.

Литература

1. Абрамов Д.Д., Трофимов Д.Ю., Алексеев Л.П. Полиморфизм гена PTPN22 (1858C/T) в русской популяции у больных сахарным диабетом 1-го типа и у здоровых доноров // Иммунология. 2007. Т. 28. № 4. С. 200–202.
2. Шевченко А.В. и др. Анализ полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ-2 и -9 у пациентов с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. 2010. Т. 82. №1. С. 31–34.
3. Корытина Г.Ф. и др. Ассоциация полиморфных локусов генов MMP3, MMP9, ADAM33 и TIMP3 с развитием и прогрессированием хронической обструктивной болезни // Молекулярная биология. 2012. Т. 46. № 3. С. 487.
4. Пирожков И.А. и др. Выявление CCR5Δ32 гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови: возможности и перспективы для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2013. Т. 8. №1. С. 24–28.
5. Коненков В.И. и др. Генетические факторы нарушений регуляции ангиогенеза у женщин с ревматоидным артритом // Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 5. С. 16–23.
6. Бабенко А.Ю. и др. Полиморфизм 1858C/T в гене PTPN22 и особенности клинического течения болезни Грейвса // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2012. № 4 (15). С. 5–9.
7. Сагинова Е.А. и др. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы и формирование хронической болезни почек у больных с метаболическим синдромом и ожирением: роль генов ENOS, субъединицы P22-PHOX NADPH-оксидазы и MTHFR // Терапевтический архив. 2012. Т. 84. № 6. С. 26–31.
8. Никитин Ю.П. и др. Связь полиморфизма C1858T гена PTPN22 с аутоиммунным тиреоидитом с исходом в гипотиреоз в популяции Новосибирска // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009. Т. 5. № 1. С. 47–52.
9. Турна А.А. Матриксные металлопротеиназы в развитии деструктивных процессов при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2010. № 3. С. 59–64.
10. Wafai E.R. et al. Association of HLA class II alleles and CTLA-4 polymorphism with type 1 // Saudi. J. Kidney Dis. Transpl. 2011. Vol. 22. № 2. P. 273–281.
11. Vazgiourakis V. et al. Association of nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphism with increased risk for both lupus glomerulonephritis and rheumatoid arthritis in a single genetically homogeneous population // Lupus. 2007. Vol. 16. № 11. P. 867–874.
12. Prahalad S. et al. Association of two functional polymorphisms in the CCR5 gene with juvenile rheumatoid arthritis // Genes. Immun. 2006. Vol. 7. № 6. P. 468–475.
13. Lamsyah H. et al. Association of PTPN22 gene functional variants with development of pulmonary tuberculosis in Moroccan population // Tissue Antigens. 2009. Vol. 74. № 3. P. 228–232. doi: 10.1111/j.1399-0039.2009.01304.x.
14. Ates A. et al. Association PTPN22 gene polymorphism with autoantibodies positivity in Turkish rheumatoid arthritis patients // Tissue Antigens. 2011. Vol. 78. № 1. P. 56–59. doi: 10.1111/j.1399-0039.2011.01675.x.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Комплексный подход в терапии остеоартроза: в фокусе Цель Т

Профессор В.В. Цурко, д.м.н. О.А. Шавловская

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника занимают первое место по распространенности среди всех заболеваний опорно-двигательной системы. Остеоартроз (ОА) – дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, при котором почти постоянно имеют место проявления вторичного (реактивного) синовита, хондрита, остеоита, преимущественно субхондральной костной ткани, и воспалительного процесса в периартикулярных мягких тканях. Боли в суставах, позвоночнике и околоуставных мягких тканях встречаются более чем у 30% населения земного шара и классифицируются как ревматические болезни. На долю ОА (артроза) приходится 60–70% всех заболеваний суставов, артрозом болеют 10–12% населения [1], поражение околоуставных мягких тканей является причиной 25% первичных обращений к ревматологу.

Частота заболеваний нарастает с возрастом. Наиболее распространенным заболеванием суставов является деформирующий ОА, наблюдающийся в 97% случаев, особенно у лиц старше 65 лет. Согласно данным Центра контроля и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), распространенность артрита и хронических заболеваний суставов в разных возрастных группах такова: 18–44 лет – 19%, 45–64 года – 42%, старше 65 лет – 59%. Так, после 50 лет артроз встречается у 27,1%, а после 70 лет – у 90% населения. В последние годы отмечается выраженное «омоложение» заболевания [1]. Опрос 3660 респондентов в возрасте 40–49 лет показал, что более половины из них (71%) страдают от болей в суставах, 52,3% констатируют суставные боли, и даже у 20-летних они встречаются в 4% случаев [2].

На сегодняшний день ведущим патологическим механизмом, вызывающим разрушение хряща, считается нарушение обмена протеогликанов – белков, составляющих основное вещество (матрикс) хряща. Суставной хрящ состоит из межклеточного матрикса (коллагена и протеогликанов) и клеточного компонента, представленного хондроцитами [3]. Сохранение матрикса важно для хондроцитов, т. к. именно матрикс образует биофизический «слой», через который осуществляется питание суставных структур. Интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α) являются провоспалительными цитокинами, и, если их активность не уравновешена, они способны индуцировать образование других веществ, таких как радикалы окислов азота или простагландин E₂, которые являются факторами развития воспаления. Если это случается, степень дегенерации хряща становится выше, чем активность восстановления [4].

Особое значение для нормального функционирования хряща имеет соотношение в ткани коллагена, протеогликанов, неколлагеновых гликопротеинов и воды. 90% протеогликана хряща представляет собой агреган, молекула которого состоит из белкового ядра, к нему прикреплены цепи хондроитина сульфата (ХС), кератан сульфата и гиалуроновой кислоты. Такая структура агрегана обеспечивает высокую гидрофобность, что в сочетании с низкой вязкостью способствует противодействию нагрузки на сустав [4].

При дегенеративно-дистрофическом процессе количество ХС резко уменьшается, что приводит к дегенерации хряща [3]. ХС – вещество, которое в норме входит в состав суставного хряща и играет важную роль в поддержании необходимого осмотического давления, благодаря чему матрикс и нити коллагена растягиваются, и оказывает хондротективное, хондростимулирующее фармакологическое действие, стимулирующее регенерацию [5]. ХС участвует в построении основного вещества хрящевой и костной ткани и таким образом улучшает фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани. Ингибируя ферменты, нарушающие структуру и функции суставного хряща, тормозит процессы дегенерации хрящевой ткани. Оказывая стимулирующее влияние на синтез глюкозаминогликанов, нормализует метаболизм гиалиновой ткани, способствует регенерации хрящевых поверхностей и суставной сумки. Предупреждает компрессию соединительной ткани, увеличивает продукцию внутрисуставной жидкости и подвижность пораженных суставов, замедляет резорбцию костной ткани, уменьшает потерю кальция и ускоряет процессы репарации костной ткани, тормозит прогрессирование ОА [5].

Состояние хряща зависит от равновесия анаболических и катаболических процессов. Интенсивность катаболических процессов усиливают цитокины (ИЛ-1, TNF- α , циклооксигеназа (ЦОГ) -2, металлопротеиназы (коллагеназа, стромелизин), продуцируемые как хондроцитами, так и клетками синовиальной оболочки и субхондральной кости. Постоянное обновление матрикса осуществляется с помощью секреции цитокинов или химических мессенджеров, таких как ИЛ-1 и TNF- α , которые активируют различные металлопротеиназы (матриксные металлопротеиназы). Протеиназы (коллагеназа и гиалуронидаза) растворяют волокна коллагена и протеогликаны. Этот процесс уравновешивается активностью трансформирующего фактора роста (TGF- β), который секретируется Th3-клетками. TGF- β , наоборот, стимулирует хондроциты к синтезу протеогликанов и

коллагена и к выделению ингибиторов металлопротеиназ. Таким образом, осуществляется постоянное обновление хряща [4].

При ОА происходит потеря матриксом составляющих частей протеогликанов – гликозаминогликанов из различных зон хряща. Это приводит к разволокнению и расщеплению матрикса, изменению процессов диффузии в нем метаболитов, дегидратации, дезорганизации и разрыву коллагеновых волокон. Ключевая роль при этом отводится хондроцитам – высокодифференцированным клеткам хрящевой ткани, которые по невыясненным до конца причинам при ОА начинают продуцировать «неполноценные» низкомолекулярные белки матрикса (межуточной ткани хряща), что снижает его амортизационные свойства [4].

Терапия ОА должна быть комплексной, дифференцированной, длительной и систематической. Необходимо учитывать многообразие факторов, вызвавших заболевание, его стадию, особенности клинического течения, степень нарушения функции опорно-двигательного аппарата. Оптимальным считается сочетание немедикаментозных, в т. ч. физической реабилитации (ограничение нагрузки, использование дополнительной опоры, снижение массы тела, увеличение силы мышц, стабилизирующих пораженный сустав, ортопедических нарушений), и медикаментозных методов лечения. **Основными задачами терапии ОА являются:** уменьшение болевого синдрома; улучшение функции пораженного сустава, уменьшение степени и снижение частоты нетрудоспособности; предотвращение или замедление прогрессирования заболевания и его осложнений; улучшение качества жизни (КЖ) больных [3].

Цель терапии при ОА в первую очередь заключается в купировании болевого синдрома. Одновременно предпринимаются попытки прекратить или, по меньшей мере, затормозить прогрессирование поражения хрящевой ткани сустава. В ряде случаев у больных с хроническими артритами возникает необходимость постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основной механизм действия которых заключается в ингибировании синтеза простагландинов и тромбоксанов и блокировании фермента ЦОГ метаболизма арахидоновой кислоты [2]. К сожалению, эта группа препаратов отличается выраженными побочными эффектами, проявляющимися, в первую очередь, в области пищеварительного тракта. Самая высокая распространенность ОА наблюдается у лиц пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания, которые требуют медикаментозной терапии. Это создает дополнительные сложности ведения пациентов. Побочные эффекты также характерны и для нового класса НПВП – ингибиторов ЦОГ-2. Частота симптомов со стороны ЖКТ при использовании НПВП: диспепсия – до 50% случаев, язва желудка – 15% случаев, язва двенадцатиперстной кишки – 11%, тяжелое поражение пищеварительного тракта – более 2%. 25% всех случаев кровотечения у пациентов старше 60 лет обусловлены приемом НПВП. Поиски новой альтернативы НПВП для лечения артрозов по-прежнему остаются актуальными [1].

По данным Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism (EULAR), 2003), применение НПВП и хондропротекторов в лечении ОА является наиболее эффективным (класс доказательности 1А) [3]. Хондропротекторы – структурные элементы (гликозаминогликаны) натуральной хрящевой ткани, необходимые для построения и обновления суставного хряща, способны оказывать модифицирующее влияние на течение заболевания, угнетая воспаление в тканях сустава. Действуют они очень медленно, применяют их длительно. Для получения реального лечебного эффекта требуется не менее 4–6 мес. лечения, 2–3 курсов в течение года.

Подтверждением данных изысканий послужили исследования на экспериментальных моделях. L. Chen et al. (2011) проведено сравнительное исследование по оценке хондропротективного эффекта инъекционных форм ХС на экспериментальной модели ОА у 28 кроликов [6]. В ходе исследования получен положительный ответ на лечение ОА, реализующийся посредством 3-х основных механизмов: 1) стимуляции продукции наружноклеточного матрикса (протеингликан, ХС, гиалурон); 2) супрессии воспалительных медиаторов (миелопероксидаза, N-ацетил-глюкозаминидаза, коллагеназа, гиалуронидаза, эластаза) и 3) ингибирования хрящевой дегенерации.

Имеются короткие сообщения (клинический случай), результаты проведенных клинических и мультицентровых исследований, свидетельствующие об эффективности гомеопатического препарата Цель Т в терапии ОА. **Цель Т** – многокомпонентный препарат, в который входят минералы, растительные и биологические ингредиенты. Он оказывает хондропротективное и хондростимулирующее, противовоспалительное, анальгезирующее, восстанавливающее и иммуностимулирующее действие [7, 8]. В состав препарата Цель Т входит сера, которая принимает участие в синтезе структурных элементов хрящевой ткани; также препарат способствует выработке синовиальной жидкости, тем самым улучшая функциональные характеристики сустава и обменные процессы в хряще.

Экспериментально доказано, что Цель Т содержит флавоноиды, известные своими антиоксидантными свойствами. Компоненты препарата оказывают влияние на высвобождение макрофагами ИЛ-6, которые играют ведущую роль в развитии хронического воспаления и ангиогенеза [1]. В эксперименте на животных было показано, что терапия препаратом Цель Т индуцированного артроза привела к меньшей эрозии хряща, чем в контрольной группе. При этом уровень васкуляризации глубоких слоев хряща был многократно меньше, чем в группе сравнения. Подчеркнуто, что Цель Т обладает способностью ингибировать васкуло-эндотелиальный фактор роста.

Эффективность применения мототерапии таблетками Цель Т подтверждена многочисленными исследованиями: препарат назначали в дозе от 1 до 3 таблеток/сут в зависимости от клинических проявлений ОА. Продолжительность лечения составила от 6 до 10 нед. и более;

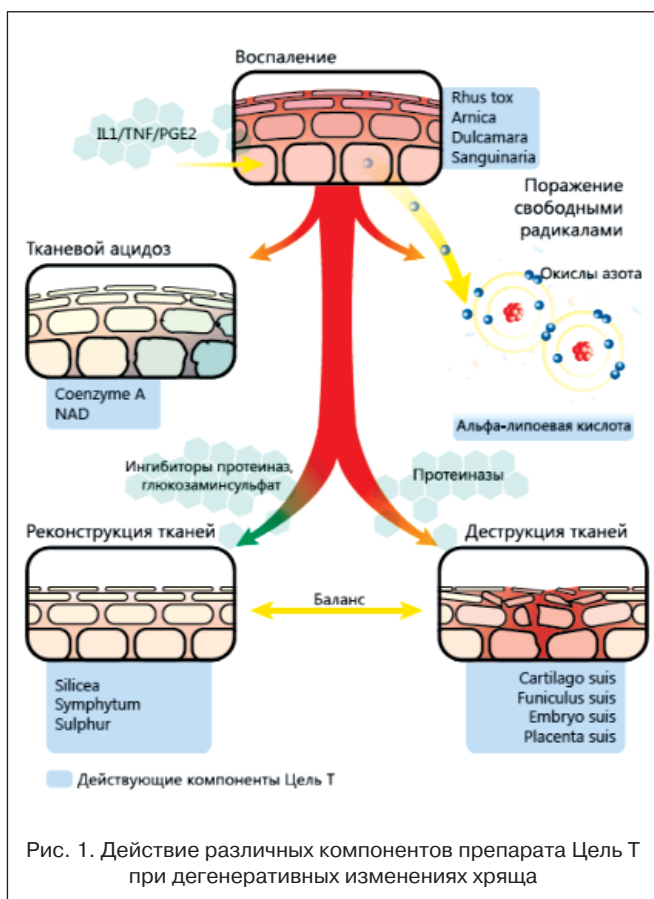
с продолжительностью лечения увеличивался анальгезирующий и противовоспалительный эффект. Лучшие результаты получены при лечении ОА 1–2 степени [1]. В практических рекомендациях Г.Н. Багировой и соавт. (2003) показана эффективность применения Цель Т при лечении гонартроза на основании анализа сравнительных исследований [9]: 1-я группа больных получала диклофенак 75 мг/сут, никотиновую кислоту, физиотерапевтическое лечение; 2-я группа – диклофенак 75 мг/сут, никотиновую кислоту, физиотерапевтическое лечение + Цель Т по 1 таблетке 3 р./сут в течение 4-х нед. Показатели оценки эффективности: уменьшение боли в суставе, пальпаторной болезненности сустава, скованности, объема сустава, увеличение объема движений, сокращение времени прохождения больным расстояния по прямой, времени подъема и спуска по лестнице. Эффективность лечения в 1-й группе составила 60%, время наступления обострения после курса лечения – 3 мес.; во 2-й группе – 90%, время наступления обострения после курса лечения – 6–12 мес. Таким образом, в данном исследовании продемонстрировано увеличение степени эффективности терапии гонартроза на фоне введения в комплексную терапию препарата Цель Т.

Препарат Цель Т был исследован в отношении влияния на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и показал как высокую эффективность, так и отличную переносимость при артритах. Действие Цель Т не ограничивается регуляторным снижением активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2, приводящим к снижению синтеза простагландинов, но благодаря наличию

катализаторов, органических вытяжек и минеральных компонентов охватывает все аспекты процесса разрушения хряща (рис. 1) [8].

В биохимических исследованиях М. Stancikova (1999) [10] проведена оценка антигомотоксических свойств препаратов Цель Т и Цель композитум *in vitro*, в которых показано действие данных препаратов в отношении активности (снижение до 70%) наиболее агрессивного фермента воспаления – лейкоцитэластазы, которая относится к лизосомальным протеиназам, синтезируемым при воспалениях лейкоцитами, в частности нейтрофилами. Помимо способности разрушать эластин эластаза отщепляет полисахаридные цепочки от протеинового остатка протеогликана. Негативное действие эластазы наиболее выражено при ревматоидном артрите и ОА, поскольку она представляет угрозу суставному хрящу, богатому протеогликанами. По результатам исследования автором сделан вывод, что, поскольку эластаза играет большую роль в воспалительном процессе (в частности, при ревматоидном артрите) и пока не существует ее клинически применимых специфических ингибиторов, в ряде случаев можно рекомендовать терапевтическое использование препарата Цель Т.

В клиническом когортном исследовании, проведенном R. Gottwald et al. (2000), дана оценка эффективности инъекционной формы Цель Т в лечении артрита [11]. В исследование вошли 100 пациентов с больными коленными суставами. Характеристика группы: 78% – женщины, 68% – старше 60 лет, 58% пациентов имели сопутствующие заболевания (гипертония, остеопороз, сахарный диабет, кардиомиопатия), в 69% случаев длительность заболевания составляла более 2-х лет, 12% больных имели двустороннее поражение коленных суставов, в 91% случаев перед исследованием проводилось лечение (НПВП, хондропротективные и кортикостероидные препараты, электро- и бальнеотерапия). Всем пациентам инъекции Цель Т производили периартикулярно 2 р./нед. по 1 ампуле. У большинства пациентов (58%) длительность терапии составила 4–6 нед., в 72% Цель Т назначен в качестве монотерапии, в остальных случаях назначалась комбинированная терапия (физиотерапия и др.). Эффективность терапии оценивалась по интенсивности выраженности симптомов (скованность, боль при движении и в покое) по 4-балльной шкале (нет боли, слабая, средняя и выраженная) и по 5-балльной шкале оценки терапии больных. В период проведения 10 инъекций интенсивность симптомов достоверно уменьшилась в 89% случаев, 67% больных сообщили, что первые симптомы улучшения отметили на 2–5-й нед. Клиническое улучшение отмечено в 84% случаев, оценка эффективности терапии больными как «очень хорошая» дана в 24%, «хорошая» – в 37%, «средняя» – в 24%. Полный курс терапии прошли 96% больных. Авторы пришли к выводу, что терапия ОА коленных суставов введением Цель Т периартикулярно у подавляющего большинства больных (92%) приводит к достоверному клиническому уменьшению выраженности симптомов после 2–5-й инъекции и имеет хороший профиль безопасности.



В клиническом исследовании A. Lesiak et al. (2001) проведена оценка эффективности инъекционной формы препарата Цель Т в лечении артритов [12]. В исследовании приняли участие 523 пациента (71% – женщины, 29% – мужчины) с артритами разной локализации: коленного сустава (53%), позвоночника (30%), тазобедренного (29%), плечевого (13%), пальцев кисти (7%), голеностопного (6%), другие (5%). Длительность заболевания составила 1–10 лет (38% – более 5 лет). Все пациенты получали инъекции препарата Цель Т внутрисуставно, периартикулярно или в/м. Оценка эффективности проводилась после 6-й инъекции (достоверное улучшение клинических проявлений отмечено в 66%) и после 10-й инъекции (94%). Авторы пришли к заключению, что внутрисуставное, периартикулярное или в/м введение Цель Т в 94% достоверно улучшает состояние пациентов с артритами различной локализации после 10-й инъекции, у 2/3 больных исследуемой группы улучшение наступило после 6-й инъекции.

U. Maronna et al. (2002) проведено рандомизированное двойное слепое контролируемое мультицентровое клиническое исследование 121 пациента с артритом коленных суставов (легкая и средняя степень) [13]. Пациентам назначали таблетки Цель Т и диклофенак в суточной дозе 25 мг 3 р./сут. Длительность терапии составила 10 нед. Оценка эффективности проводилась при помощи индекса WOMAC. В ходе исследования отмечена равная терапевтическая эффективность исследуемых препаратов, при этом побочных эффектов (кардиоваскулярных, гастроинтестинальных и др.) у препарата Цель Т не наблюдалось.

H. Birnesser et al. (2003) проведено проспективное контролируемое мультицентровое когортное исследование с участием 592 больных, страдающих ОА коленного сустава в I и II стадии активности [14]. Пациентам назначали гомеопатический хондропротектор Цель Т по 3–5 таблеток/сут (n=323) и ингибитор ЦОГ-2 (целекоксиб 100–200 мг или рофекоксиб по 12,5–25 мг/сут) (n=269). Длительность исследования составляла 6–10 нед. Эффективность терапии оценивали при помощи индекса WOMAC (0 – нет ограничений, 100 – выраженные ограничения) (рис. 2). В ходе исследования получено, что применяемые препараты имели схожие

показатели эффективности в отношении ОА коленного сустава. Обе группы сравнимы по выраженности клинических проявлений. Через 4 нед. в обеих группах отмечено достоверное снижение симптоматики. Улучшение в контрольной группе было несколько больше выражено, что объясняется быстрым эффектом действия ингибиторов ЦОГ-2, еще через 2 нед. результаты лечения в обеих группах были абсолютно идентичны. С этим совпадали результаты по шкале WOMAC. Спустя 4 нед. ингибиторы ЦОГ-2 характеризовались большим влиянием на болевой синдром, однако через 6 нед. лечения результаты в обеих группах были сходны. Существенные различия отмечены в отношении переносимости препаратов. В 90,5% случаев лечения Цель Т переносимость расценена как «отличная». При лечении ингибиторами ЦОГ-2 «отличной» переносимость была у 74% больных. Нежелательных эффектов лечения Цель Т не было. На фоне применения ингибиторов ЦОГ-2 они отмечены в 3 случаях (диарея с рвотой, головокружение и неспецифические проявления со стороны ЖКТ).

В наблюдении C.W. Engelbert (2006), который описал состояние пациента 39 лет, страдавшего тяжелым правосторонним коксартрозом [2], прием обезболивающих препаратов, НПВП (диклофенак в дозировке до 150 мг/сут, парацетамол, ацетилсалициловая кислота) не оказал должного эффекта. Пациенту было предложено эндопротезирование, от которого больной отказался. В поисках альтернативы пациенту были назначены околосуставные инъекции комплексного гомеопатического препарата Цель Т (2 р./нед. по 2 ампулы в течение 6 нед.). Дополнительно в течение 2 нед. пациент получал перорально таблетки Цель Т (по 2 таблетки 3 р./сут) и 5 сеансов аурикулопунктуры. В течение курса лечения препарат также вводился в триггерные точки (*mm. gluteus maximus, gluteus medius, piriformis*) и точки акупунктуры. Через 2 нед. от начала лечения отмечено выраженное уменьшение болей; через 4 нед. нормализовалась походка, боли исчезли; спустя 6 нед. назначали только Цель Т по 1 таблетке 3 р./сут. Несмотря на то, что острые проявления патологии были купированы, прием таблеток Цель Т продолжен. Каждый год проводилась серия околосуставных инъекций, курсы акупунктуры. При наблюдении в течение 10 лет пациент сохраняет физическую активность, занимается спортом, болевой синдром не отмечен. Автором сделан вывод, что, несмотря на поставленный диагноз и рекомендации провести эндопротезирование, альтернативная терапия гомеопатическим препаратом Цель Т помогла избежать операции.

На кафедре общей врачебной практики Оренбургской ГМА О.Ю. Майко и соавт. (2009) проведено исследование, в котором в течение 2-х лет наблюдали 281 больного ОА коленных и тазобедренных суставов в стадии обострения [15]. Целью исследования была оценка КЖ больных с ОА на фоне терапии НПВП (группа 1) и в сочетании НПВП с хондропротектором: хондроитин сульфат или Цель Т (группы сравнения). Возраст больных по группе в целом составил 41–65 лет, 71% составляли женщины, стадии ОА по Kellgren – I, II и III. В ходе исследования получено достоверное улучшение клини-

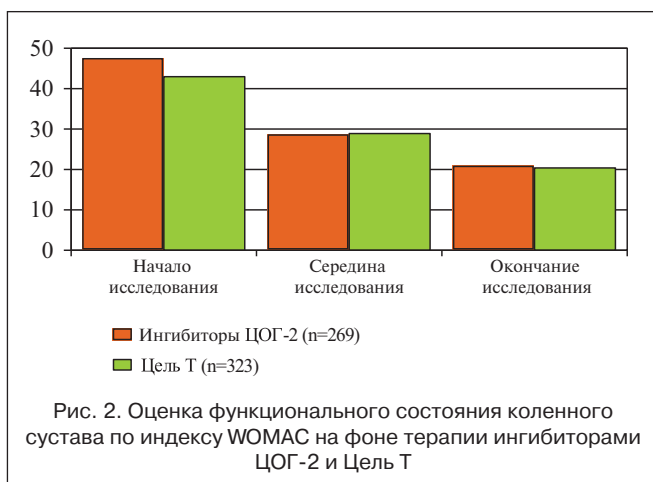


Рис. 2. Оценка функционального состояния коленного сустава по индексу WOMAC на фоне терапии ингибиторами ЦОГ-2 и Цель Т

ческих параметров (показатели ВАШ в покое и при движении, индексы Лекена, WOMAC, КЖ) с 3-го мес. от начала лечения в группах, где применялись хондропротекторы в сочетании с НПВП. Также отмечено достоверное клиническое улучшение большинства исследуемых показателей, через 12 и 24 мес. от начала лечения только 2–3 клинических параметра и 3 показателя КЖ достоверно не отличались от исходных. Таким образом, авторы пришли к выводу, что при монотерапии НПВП все изученные показатели достоверно хуже, нежели в группах с добавлением хондропротектора.

Проведен ряд сравнительных исследований, оценивающих эффективность разных форм препарата Цель Т [9]:

– R. Vodice et al. (1995) показано, что эффективность применения мази Цель Т при ОА составляет 75,1%;

– G. Nahler et al. (1996), M. Weiser et al. (1996) продемонстрировано, что применение Цель Т по 2 инъекции/нед. в течение 4–5 нед. внутрисуставно при гонартрозе способствует уменьшению боли, утренней скованности; эффективность составляет 80%;

– M. Weiser (2001) показано, что при назначении Цель Т по 1 таблетке 3 р./сут (в сравнении с диклофенаком 75 мг/сут) в течение 10 нед. отмечено прогрессивное снижение боли, результаты эквивалентные.

Очень часто инъекции Цель Т сочетают с препаратом **Траумель С**. При этом их действие не противопоставляют, а, напротив, отмечают, что Траумель С рекомендуется назначать при травмах и остром воспалении, а Цель Т – при дегенеративных изменениях, когда он особенно эффективен. В исследовании с участием 900 больных Цель Т вводили вместе с препаратом Траумель С в соотношении 1:1 внутрисуставно или околосуставно, полный курс составлял 10 инъекций в течение 2 нед. (по 5 инъекций/нед.) [16]. У больных с начальными проявлениями ОА (1 стадия) уже после 2–3 инъекций в 80% случаев боли значительно уменьшались или вообще исчезали. Продолжительность ремиссии у 73% больных составила 1 год. В 27% случаев в связи с появлением болей через 6 мес. проводилось в/м введение препарата 2 р./нед. (всего 10 инъекций), достигнут положительный эффект. В исследованиях И.С. Ролик (1996), А.Э. Радзевич (1998) было показано, что совместное применение Цель Т и Траумель С внутрисуставно у больных ОА, осложненным синовитом или периаартритом, оказывает противовоспалительный, антиэкссудативный, обезболивающий эффекты без побочных реакций (в отличие от глюкокортикоидов) [9].

Заключение. На основании ряда исследований можно сделать вывод: основное значение Цель Т состоит в том, что он оказывает хондропротективное и хондростимулирующее действие, активизирует синтез хондроцитов, увеличивает гидрофильность хряща и пульпозного ядра, обеспечивая тем самым их устойчи-

вость к нагрузкам [17]. Препарат Цель Т как в монотерапии, так и в комплексе с другими препаратами оказывается эффективным при ОА любых этиологии и локализации. Цель Т может использоваться как препарат выбора в терапии ОА благодаря своему комплексному действию. Его эффективность подтверждена в многочисленных клинических исследованиях, при этом он может как выступать в качестве альтернативы имеющимся НПВП, так и дополнять комплексные схемы терапии (в т. ч. глюкозамин, ХС и др.). Отличный профиль безопасности препарата позволяет назначать его пожилым пациентам с полиорганным поражением в случае невозможности назначения НПВП.

Литература

1. Кавалерский Г.М., Силин Л.Л. Применение Цель Т в ортопедии для лечения дегенеративных заболеваний (аналитический обзор) // Биологическая медицина. 2011. Т. 17. № 2. С. 38–47.
2. Энгельберт К. Безопасная альтернатива НПВС // Биологическая медицина. 2006. № 2. С. 62.
3. Лыгина Е.В. Хондропротекторы в лечении остеоартроза // Современная ревматология. 2012. № 2. С. 59–64.
4. Багирова Г.Г., Майко О.Ю. Остеоартроз: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение. М.: Арнебия, 2005. 224 с.
5. Шавловская О.А. Обзор зарубежной литературы по применению хондроитин сульфата // РМЖ. 2012. Т. 20. № 34. С. 1678–1682.
6. Chen L., Ling P.X., Jin Y., Zhang T.M. Hyaluronic acid in combination with chondroitin sulfate and hyaluronic acid improved the degeneration of synovium and cartilage equally in rabbits with osteoarthritis // Drug Discov Ther. 2011. Vol. 5. № 4. P. 190–194.
7. Цель Т: инструкция по применению. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3517.htm.
8. Цель Т: инструкция по применению. URL: <http://www.arnebia.ru/cgi-bin/index.cgi>.
9. Багирова Г.Г., Майко О.Ю., Попова О.В. Остеоартроз: современный взгляд на проблему: Учебное пособие для студентов VI курса лечебного факультета, врачей общей практики, интернов. М., 2003.
10. Stancikova M. Hemmung der Leukozytenelastase-Aktivität in vitro mit Zeel T, Zeel comp. und ihren verschiedenen potenzierten Bestandteilen // Biologische Medizin. 1999. Vol. 28 (2). P. 83–84.
11. Gottwald R., Weiser M. Treatment of osteoarthritis of the knee with Zeel T // Medicina Biologica. 2000. Vol. 13 (4). P. 109–113.
12. Lesiak A., Gottwald R., Weiser M. Skuteczność kuracji preparatem Zeel T w iniekcjach dostawowych okolostawowych i domiesniowych w chorobie zwyrodnieniowej stawow // Medycyna Biologiczna; kwiecień czerwiec zeszyt. 2001. Vol. 2. P. 30–36.
13. Maronna U. et al. Oral treatment of arthritis of the knee with Zeel® comp. – The results of a double-blind equivalence study versus diclofenac // Biological Therapy Fall. 2002. P. 10–11.
14. Birnesser H., Klein P., Weiser M. Modernes Hom opathikum ist COX 2-Hemmern ebenb rtiq // Der Allgemeinarzt. 2003. Vol. 25. № 4. P. 261–264.
15. Майко О.Ю., Багирова Г.Г. Влияние курсового лечения с применением хондропротекторов и нестероидных противовоспалительных препаратов на качество жизни больных остеоартрозом // Клиническая медицина. 2009. Т. 87. № 4. С. 47–54.
16. Степанова Л.В. Практический опыт антигомотоксической терапии заболеваний суставов в условиях санатория // Биологическая медицина. 2000. № 1. С. 49–50.
17. Zeel T. Effective, safe and natural therapy for osteoarthritis and rheumatic joint diseases // Product Monograph. 2013. 36p. Biologische Heilmittel Heel GmbH. Baden-Baden, Germany. First Edition: February. 2013. 079216.

Рентгенологический метод в диагностике заболеваний суставов

Профессор М.С. Светлова

ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»

Заболевания суставов широко распространены среди населения во всем мире. Диагностика большинства из них предполагает не только оценку клинических проявлений, данных лабораторных тестов, но и применение визуализирующих методик, прежде всего рентгенографии. Несмотря на бурное развитие в последние годы таких современных методов медицинской визуализации, как магнитно-резонансная томография, рентгеновская компьютерная томография, расширение возможностей ультразвуковой диагностики, рентгенография остается наиболее распространенным методом диагностики и контроля эффективности лечения заболеваний суставов. Это обусловлено доступностью данного метода, простотой исследования, экономичностью и достаточной информативностью.

Рентгенологическое исследование имеет важнейшее значение для установления диагноза заболевания и должно применяться по возможности у каждого больного с поражением суставов. При этом может быть применено несколько рентгенологических приемов (методов): рентгенография, томография, рентгенопневмография. Рентгенография суставов позволяет определить состояние не только костно-хрящевых элементов, составляющих сустав, но и мягких периартикулярных тканей, что иногда имеет значение для диагноза. При выполнении рентгенограмм суставов обязательными являются снимок сустава минимум в 2-х проекциях (в прямой и боковой) и сопоставление пораженного и здорового парных суставов. Лишь при этих условиях на основании рентгенограммы можно с достоверностью судить о состоянии сустава [1].

Нужно иметь в виду, что на начальной стадии заболевания рентгенография не обнаруживает никаких патологических симптомов. Наиболее ранним рентгенологическим признаком при воспалительных заболеваниях суставов является остеопороз эпифизов костей, составляющих сустав. При наличии остеопороза губчатое вещество эпифизов выглядит на рентгенограмме более прозрачным, и на его фоне резко выделяются контуры кости, образованные более плотным кортикальным слоем, который в дальнейшем также может подвергаться истончению. Остеопороз (как диффузный, так и очаговый) развивается наиболее часто при острых и хронических воспалительных заболеваниях суставов. При дегенеративно-дистрофических поражениях суставов на ранних стадиях остеопороз не наблюдается, поэтому данный признак может иметь в таких случаях дифференциально-диагностическое значение. При поздних стадиях артрозов может наблюдаться умеренный остеопороз, сочетающийся с кистовидной перестройкой кости.

Для дегенеративно-дистрофических форм заболеваний суставов характерно уплотнение костного вещества субхондрального слоя эпифизов (замыкающих пластинок суставных поверхностей). Это уплотнение развивается по мере дегенерации суставного хряща и снижения его буферной функции (как компенсаторное явление). При полном исчезновении хряща, но при сохранении подвижности в суставе, что обычно имеет место при артрозах, на рентгенограмме определяется более выраженный и более распространенный склероз кости. Наоборот, при утере функции сустава наблюдается истончение субхондрального слоя эпифизов даже при сохраненных хрящах.

Важным рентгенологическим признаком является изменение рентгеновской суставной щели, отражающее главным образом состояние суставных хрящей. Расширение суставной щели может наблюдаться при больших выпотах в полости сустава или при утолщении суставного хряща, что имеет место, например, при болезни Пертеса. Гораздо чаще наблюдается сужение суставной щели вследствие дегенеративных изменений, разрушения или даже полного исчезновения хряща. Сужение рентгеновской суставной щели всегда указывает на патологию суставного хряща. Оно может иметь место как при длительно текущих воспалительных, так и при дистрофических поражениях суставов, прогрессируя с течением заболевания, и, таким образом, не имеет дифференциально-диагностического значения. Полное исчезновение суставной щели наблюдается при воспалительных заболеваниях в случае развития костного анкилоза. При дегенеративных процессах суставная щель никогда полностью не исчезает.

Значительно большее дифференциально-диагностическое значение имеет состояние суставных поверхностей эпифизов. Для воспалительных заболеваний суставов характерны деструктивные изменения суставных поверхностей и прежде всего наличие краевых дефектов кости – так называемых узур. Узур располагаются чаще всего на боковых частях суставных поверхностей, откуда на суставной хрящ «наползает» паннус (грануляционная ткань) [2, 3].

В последние годы в диагностике поражений суставов стали придавать значение кистовидной перестройке костной ткани, которая может наблюдаться как при воспалительных, так и при дегенеративных процессах.

Несмотря на некоторые общие рентгенологические признаки, каждое заболевание суставов имеет свою рентгенологическую картину. В литературе довольно много данных о возможностях рентгенологической диагностики остеоартроза, ревматоидного артрита (РА) и

гораздо меньше информации об особенностях рентгенологической картины анкилозирующего спондилоартрита (АС), псориатического артрита (ПА), подагры, т. е. тех заболеваний, с которыми нередко встречаются практические врачи в своей повседневной работе [3].

Итак, АС, или **болезнь Бехтерева**, – воспалительное заболевание, поражающее позвоночник, крестцово-подвздошные сочленения и периферические суставы. Для рентгенологического обследования пациентов с подозрением на АС необходимо выполнение рентгенограмм крестцово-подвздошного сочленения и позвоночника. При исследовании крестцово-подвздошного сочленения рекомендуется выполнить 3 снимка: 1 – в прямой проекции и 2 – в косой (правый и левый, под углом 45°). При исследовании позвоночника необходима рентгенография в прямой и боковой, а иногда – и в косых проекциях.

Рентгенологические симптомы – самый важный и ранний признак 2-стороннего сакроилеита. Вначале может быть изменен один сустав, через несколько месяцев в процесс вовлекается и второй. Первый признак сакроилеита – нечеткость костных краев, образующих сустав, суставная щель кажется более широкой. Позже возникают краевые эрозии, контуры суставных поверхностей выглядят «изъеденными», неровными, суживается суставная щель. Параллельно развивается периартикулярный склероз, в дальнейшем – анкилоз и облитерация сустава. В большинстве случаев характерная рентгенологическая картина развивается лишь спустя 2 года от начала заболевания, однако иногда уже через 3–4 мес. удается обнаружить ранние признаки сакроилеита.

Другой важный признак – характерное поражение межпозвоночных суставов – размытость суставных пластинок, а затем сужение суставной щели. В итоге формируется анкилоз, суставная щель не просматривается. При этом отсутствуют краевые остеофиты, суставная щель не изменяется, не формируются неоартрозы. Этот признак в сочетании с 2-сторонним симметричным сакроилеитом позволяет с уверенностью поставить диагноз АС.

Характерным для АС является образование костных мостиков (синдесмофитов) между прилежащими позвонками вследствие оссификации периферических отделов межпозвоночных дисков. Раньше всего они возникают у границы грудного и поясничного отделов позвоночника на боковой поверхности. При распространенном образовании синдесмофитов во всех отделах позвоночника появляется симптом «бамбуковой палки».

К менее специфичным рентгенологическим признакам поражения позвоночника при АС относятся:

- образование эрозий в месте соединения фиброзного кольца с позвонком, особенно в передних отделах;
- квадратная форма позвонка (на боковой рентгенограмме);
- окостенение продольных связок, которое проявляется на рентгенограмме во фронтальной проекции в виде продольных лент, а в боковой проекции отчетливо заметно окостенение передней продольной связки;

– анкилоз позвонков, который, как правило, формируется сначала в передних отделах позвоночника (рис. 1).

Вовлечение в процесс тазобедренных и коленных суставов проявляется сужением суставной щели, эрозии обнаруживаются редко. Суставы кистей и стоп поражаются очень редко. Рентгенологически выявляются эрозии, очень сходные с таковыми при РА, однако остеопороз выражен незначительно, изменения часто асимметричны. В грудинно-реберных и грудинно-ключичных сочленениях могут выявляться эрозии и склероз, а в лобковом симфизе иногда может отмечаться анкилоз. При длительном течении в области крыльев тазовых костей и на седалищных буграх можно выявить мелкие экзостозы – «колючий таз».

Таким образом, в течении АС можно выделить следующие рентгенологические стадии:

а) рентгенологические признаки болезни на традиционной рентгенограмме не видны;

б) выявляются признаки сакроилеита, т. е. отмечается смазанность субхондрального слоя суставов; вначале незначительное расширение, а затем сужение суставной щели; появляются признаки образования эрозий и остеофитов в суставах позвоночника;

в) анкилоз крестцово-подвздошных сочленений и симптом «бамбуковой палки»; суставных щелей в межпозвоночных суставах не видно; признаки остеопороза;

г) позвоночник имеет вид трубчатой кости, окостеневают диски и все связки, происходит атрофия костей [4–7].

ПА – довольно часто встречающееся заболевание опорно-двигательного аппарата, сочетающееся с поражением кожи псориазом. Рентгенологическая картина ПА имеет ряд особенностей. Так, остеопороз, характерный для многих заболеваний суставов, при ПА явно наблюдается только в дебюте болезни и при мутилирующей форме.

Рентгенологические проявления артрита дистальных межфаланговых суставов довольно типичны. Это эрозивный асимметричный процесс, при котором одновременно обнаруживаются пролиферативные изменения в виде костных разрастаний у оснований и верхушек фаланг, периоститов.

Эрозии, возникнув по краям сустава, в дальнейшем распространяются в его центр. При этом происходит стачивание верхушек терминальной и средней фаланг с



Рис. 1. **А.** Анкилоз крестцово-подвздошных сочленений в поздней стадии АС. **Б.** Синдесмофиты грудного отдела позвоночника в поздней стадии АС

одновременным истончением диафизов средних фаланг, а вторая сочленовная поверхность деформируется в виде вогнутости, что создает рентгенологический симптом «карандаши в стакане», или «чашка с блюдцем».

Характерны разрастание костной ткани вокруг эрозий, остеолит дистальных фаланг. Одна кость нередко вдвигается в другую подобно подзорной трубе («телескопический» палец).

При полиартрите, протекающем без поражения концевых суставов, рентгенологическая картина может напоминать РА краевыми эрозиями эпифизов и костными анкилозами суставов, однако развитие анкилозирующего процесса в нескольких суставах одного и того же пальца считается патогномичным для ПА.

Мутилирующая форма ПА, как указывалось выше, проявляется тяжелыми остеолитическими изменениями составляющих суставов костей. Резорбции подвергаются не только эпифизы, но и диафизы костей суставов, вовлеченных в патологический процесс. Иногда поражение затрагивает не только все суставы кистей и стоп, но и диафизы костей предплечья (рис. 2).

К рентгенологическим изменениям в позвоночнике у больных ПА относят:

- остеопороз позвонков;
- параспинальные оссификаты;
- анкилозы и эрозии межпозвоночных суставов;
- деформацию позвонков;
- синдесмофиты;
- уменьшение высоты межпозвоночных дисков;
- множественный остеофитоз (боковые, передние, задние углы позвонков);
- заострение и вытянутость краев унковертебральных сочленений;
- грыжи Шморля.

Поражение позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений при рентгенографическом исследовании удается выявить у 57% больных, у большинства из которых клинические признаки сакроилеита и спондилоартрита отсутствуют. Иными словами, спондилоартрит протекает скрыто, что необходимо иметь в виду при

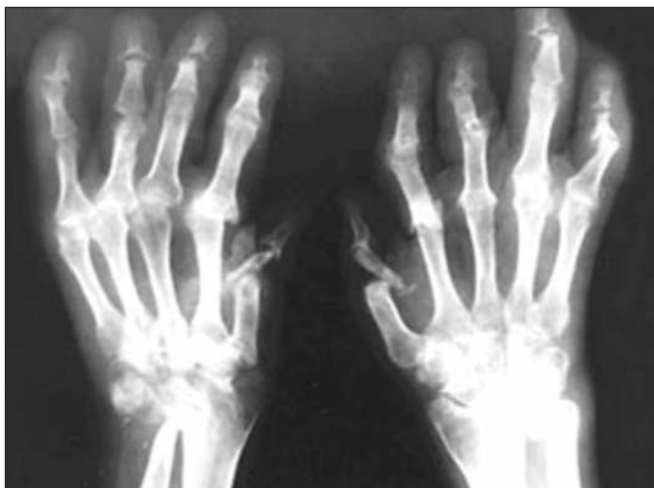


Рис. 2. Мутилирующая форма ПА. Тяжелые остеолитические изменения составляющих суставов костей

обследовании больного. Сакроилеит чаще всего бывает 1-сторонним, хотя наблюдается и 2-сторонний симметричный процесс с анкилозированием крестцово-подвздошных сочленений, как при истинном АС.

Таким образом, **рентгенологические признаки, помогающие отличить ПА от других воспалительных ревматических заболеваний суставов, следующие:**

- асимметричность поражения суставов кистей;
- артрит на рентгенограммах может быть без околосуставного остеопороза;
- изолированное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей при отсутствии изменений или незначительных изменениях в других мелких суставах кистей;
- осевое поражение 3-х суставов одного пальца;
- поперечное поражение суставов кистей одного уровня (1- или 2-стороннее);
- деструкции концевых фаланг (acroosteolysis);
- концевое сужение (атрофия) дистальных эпифизов фаланг пальцев рук и пястных костей;
- чашеобразная деформация проксимальной части фаланг пальцев кистей вместе с концевым сужением дистальных эпифизов – симптом «карандаш в стакане»;
- костные анкилозы, особенно проксимальных и дистальных межфаланговых суставов кистей;
- множественный внутрисуставной остеолит и деструкции эпифизов костей с разнонаправленными деформациями суставов (мутилирующий артрит);
- воспалительные изменения в крестцово-подвздошных суставах – сакроилеит (обычно односторонний асимметричный или двусторонний, возможно отсутствие сакроилеита);
- изменения в позвоночнике (асимметричные синдесмофиты, паравертебральные оссификаты) [8, 9].

Подагра – системное заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена, отложением уратов в суставных и/или околосуставных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением.

При остром артрите специфические изменения на рентгенограммах не выявляются. Характерные для подагры рентгенологические изменения развиваются обычно не ранее 3-х лет с начала заболевания. При этом одновременно можно наблюдать признаки деструкции, дегенерации и регенерации.

Для подагры типичны внутрикостные кистовидные образования различных размеров, обусловленные тофусами, которые могут располагаться внутри сустава, но, что особенно примечательно, рядом с ним и даже на некотором отдалении. Хронический подагрический артрит может сопровождаться деструкцией хряща (сужение щели сустава) и развитием краевых костных эрозий. Так называемый «симптом пробойника» – краевые костные эрозии или кистовидные образования правильной формы с четкими, иногда склерозированными контурами – наблюдается при подагре нечасто и для нее неспецифичен. Для этого заболевания более характерна возникающая с течением времени выраженная деструкция не только субхондрального участка кости, но и всего эпифиза и даже части диафиза (внутрисуставной остеолит). При этом могут наблюдаться значительное расши-

рение «изъеденных» суставных отделов костей и заострение их краев. Костные анкилозы при подагре описаны, но наблюдаются чрезвычайно редко (рис. 3).

Всегда своеобразна при подагре локализация рентгенологических изменений. Обычно наиболее выраженная патология обнаруживается в суставах стоп (в первую очередь в суставах больших пальцев) и кистей. Редкой, но известной локализацией рентгенологических изменений при подагре являются плечевые, тазобедренные, крестцово-подвздошные суставы и позвоночник. Важно отметить, что деструктивные изменения суставов или внутрикостные кисты рассматриваются как признак «тофусной» подагры.

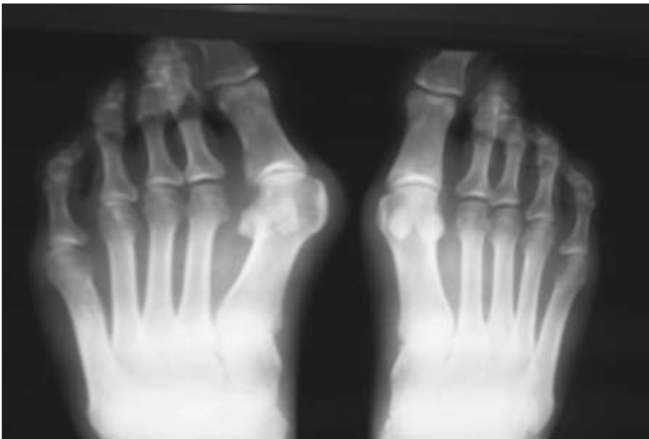


Рис. 3. Хроническая тофусная подагра. Внутрикостные кистовидные образования различных размеров, обусловленные тофусами

Костные изменения при подагре редко уменьшаются на фоне специфической терапии, со временем они даже могут несколько увеличиваться. Тофусы, расположенные в мягких тканях, также могут быть обнаружены с помощью рентгенографии, особенно если они кальцифицируются, что отмечается нечасто [1, 3].

Таким образом, в диагностике заболеваний суставов, без сомнения, должен использоваться рентгенологический метод, особенно в повседневной практике врача первичного звена, поскольку каждое из заболеваний имеет свои, характерные только для него рентгенологические признаки. Знание особенностей рентгенологической картины артритов, безусловно, способно помочь практическому врачу в постановке правильного диагноза.

Литература

1. Насонов Е.Л. Клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Кишковский А.Н., Тютин Л.А., Есиновская Г.Н. Атлас укладок при рентгенологических исследованиях. Л.: Медицина, 1987.
3. Линденбратен Л.Д., Корлюк И.П. Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и лучевой терапии). 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2000.
4. Агабабова Э.Р. Дифференциальная диагностика серонегативных артритов // Тер. архив. 1986. Т. 58. № 7. С. 149.
5. Зедгенидзе Г.А. Клиническая рентгенодиагностика. М., 1984.
6. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. М., 1989.
7. Сидельникова С.М. Вопросы патогенеза, диагностики и дифференциального диагноза серонегативных спондилоартритов // Тер. архив. 1986. Т. 58. № 6. С. 148.
8. Бадюкин В.В. Ревматология. М.: Литтерра, 2012.
9. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И. и др. Псориаз и псориагический артрит. М.: Товарищество научных изданий КМК; Авторская академия, 2007.

ТЕСТЫ

- Для остеоартроза наиболее характерны боли:
 - механического типа;
 - воспалительного типа.
- Стартовые боли при остеоартрозе наблюдаются в случаях, осложненных:
 - реактивным синовитом;
 - ущемлением некротизированного хряща между суставными поверхностями.
- Укажите клинические признаки трохантерита (периартрита тазобедренного сустава), позволяющие дифференцировать его от коксартроза:
 - ограничение и болезненность активных и пассивных движений в суставе;
 - отсутствие ограничения и болезненности пассивных движений в суставе;
 - острое развитие болевого синдрома;
 - усиление болей при отведении бедра;
 - усиление болей в ночное время.
- Узелки Гебердена – это костные утолщения:
 - проксимальных межфаланговых суставов;
 - дистальных межфаланговых суставов.
- Узелки Бушара – это костные утолщения:
 - проксимальных межфаланговых суставов;
 - дистальных межфаланговых суставов;
 - пястно-фаланговых суставов.
- Какая деформация чаще возникает при гонартрозе?
 - genu valgum*;
 - genu varum*;
 - genu recurvatum*.
- Укажите рентгенологические признаки остеоартроза, входящие в критерии постановки диагноза:
 - сужение суставной щели;
 - околосуставной остеопороз;
 - остеофиты;
 - уплотнение замыкательных пластин (остеосклероз);
 - подвывихи суставов.
- В каком отделе бедренно-большеберцового сочленения чаще развиваются изменения при гонартрозе:
 - медиальном;
 - латеральном.
- В классификации остеоартроза по Kellgren и Lawrence выделяют:
 - 3 стадии (I, II, III);
 - 4 стадии (0, I, II, III);
 - 5 стадий (0, I, II, III, IV).
- На ранних стадиях подагры у больных, как правило, имеется:
 - моноартрит;
 - полиартрит.
- К основным диагностическим признакам склеродермии относятся:
 - очаговый и диффузный нефрит;
 - синдром Шегрена;
 - синдром Рейно;
 - истинная склеродермическая почка;
 - полиневрит.
- К дополнительным диагностическим признакам склеродермии относятся:
 - базальный пневмосклероз;
 - поражение ЖКТ;
 - телеангиоэктазии;
 - гиперпигментация кожи;
 - остеолиз.
- Для суставного синдрома при системной склеродермии характерным являются:
 - кальциноз мягких тканей в области суставов пальцев;
 - остеолиз ногтевых фаланг;
 - остеофитоз;
 - поражение крупных суставов;
 - спондилит.
- CREST-синдром включает поражение пищевода:
 - да;
 - нет.
- При системной склеродермии наиболее часто из отделов ЖКТ поражается:
 - пищевод;
 - желудок;
 - тонкая кишка;
 - толстая кишка.
- При дерматомиозите чаще возникает:
 - мышечная слабость;
 - мышечная атрофия.
- Гелиотропная сыпь при дерматомиозите возникает на:
 - верхних веках;
 - нижних веках.
- Диагностическое значение при дерматомиозите имеет:
 - повышение уровня белков острой фазы;
 - высокая активность креатинфосфокиназы;
 - умеренный лейкоцитоз;
 - наличие гемолитической анемии.
- Признаки, характерные для дерматомиозита:
 - «бабочка» на лице;
 - остеолиз ногтевых фаланг;
 - резкая мышечная слабость;
 - деформация суставов.
- Диагностическую ценность при системной красной волчанке представляет выявление антител:
 - к нативной ДНК;
 - к денатурированной ДНК;
 - к митохондриям;
 - к тромбоцитам.
- При системной красной волчанке чаще возникает:
 - спленомегалия;
 - лимфаденопатия.
- При системной красной волчанке обычно наблюдается:
 - лейкоцитоз;
 - лейкопения.

23. При системной красной волчанке чаще выявляют:

- а) лейкопению;
- б) лейкоцитоз;
- в) тромбоцитоз;
- г) тромбоцитопению.

24. При хроническом течении системной красной волчанки сгибательные контрактуры пальцев рук обусловлены:

- а) периартикулярным поражением;
- б) костными деформациями.

25. Для системной красной волчанки характерна анемия:

- а) гемолитическая;
- б) макроцитарная;
- в) нормоцитарная нормохромная.

26. Небактериальный веррукозный эндокардит при системной красной волчанке (Либмана – Сакса) возникает чаще всего на:

- а) аортальном клапане;
- б) митральном клапане;
- в) клапане легочной артерии;
- г) трехстворчатом клапане.

27. Маркером системной красной волчанки является:

- а) ревматоидный фактор;
- б) антинуклеарные антитела.

28. Синдром Шегрена – хроническое воспалительное заболевание, при котором снижается секреция слезных и слюнных желез, что приводит к:

- а) сухому кератоконъюнктивиту;
- б) ксеростомии.

29. При синдроме Шегрена саливация:

- а) повышена;
- б) понижена.

30. Для болезни Шегрена характерны:

- а) артрит;
- б) высокий титр ревматоидного фактора в сыворотке крови;
- в) лейкопения.

Ответы

1 – а. 2 – б. 3 – б, в, д. 4 – б. 5 – а. 6 – б. 7 – а, в, г. 8 – а. 9 – в. 10 – а. 11 – в, г. 12 – в, г. 13 – а, б. 14 – а. 15 – а. 16 – а. 17 – а. 18 – б. 19 – в. 20 – а. 21 – а. 22 – б. 23 – а, г. 24 – а. 25 – в. 26 – б. 27 – б. 28 – а, б. 29 – б. 30 – а, б, в.

ЗАДАЧА

Домохозяйка, 32 лет, обратилась к терапевту с жалобами на боли в пястно-фаланговых суставах, «припухание» пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов 2–3 пальцев обеих кистей, затруднения при попытке сжать кисти в кулаки, длящиеся до середины дня, общую слабость, периодическую потерю чувствительности кончиков пальцев рук на холоде. Вышеуказанные симптомы появились около 4 нед. назад.

При осмотре: температура тела 36,7°C. Симметричное увеличение в объеме всех пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов 2–3 пальцев обеих кистей, боли при пассивных движениях в пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставах, положительный симптом сжатия стопы, побеление дистальных фаланг пальцев кистей на холоде, сменяющееся их посинением в тепле. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 16/мин. Частота сердечных сокращений – 76/мин. АД – 115 и 75 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

В анализах крови: гемоглобин – 14,7 мг/дл, лейкоциты – 6,2 тыс., тромбоциты – 210 тыс., СОЭ – 29 мм/ч. Креатинин – 1,0 мг/дл, глюкоза – 101 мг/дл, АСТ – 18 ед./л, АЛТ – 20 ед./л. С-реактивный белок – 1,5 мг/дл. Антинуклеарный фактор – отрицательно. Ревматоидный фактор в реакции Ваалера – Роуза 1:160.

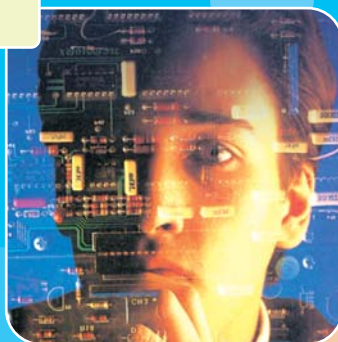
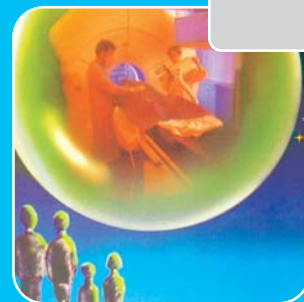
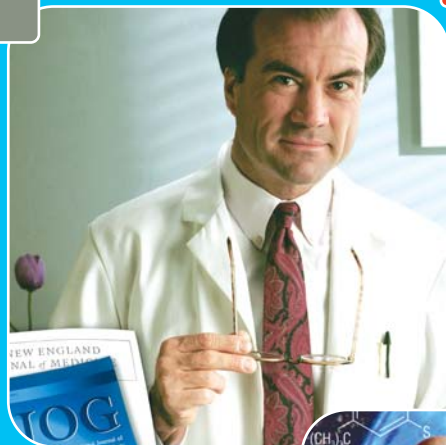
Сформулируйте клинический диагноз.

Ответ

Клинический диагноз: ревматоидный артрит: серопозитивный полиартрит (?) рентгенологической стадии, II степени активности, функциональная недостаточность I степени. Синдром Рейно.

АКТУАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ПО ВСЕМ НАПРАВЛЕНИЯМ МЕДИЦИНЫ

- ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО
- ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ
ДЛЯ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА
- РЕФЕРАТИВНЫЙ ЖУРНАЛ
- КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ
- КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ
И АЛГОРИТМЫ



Реклама



МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Распространяется бесплатно и по подписке среди специалистов и медучреждений страны.

www.rmj.ru



**ЗАВТРАШНИЙ НОМЕР
УЖЕ СЕГОДНЯ
НА ВАШ**



<http://www.rmj.ru/reg/>



Цель Т

Эффективная, натуральная и комплексная терапия артрозов

Комплексный препарат Цель Т, включающий 14 натуральных компонентов, показан для терапии артрозов различной этиологии, спондилоартрозов и плечелопаточного периартрита. Препарат обеспечивает комплексное противовоспалительное действие, питает, ремоделирует и регенерирует суставной хрящ, препятствуя его васкуляризации.

- Достоверно выраженное противовоспалительное, хондропротекторное и регенеративное действие на артрозы различной локализации
- Эффективность препарата и отличный профиль безопасности (в т.ч. в сравнении с НПВП) доказаны в многочисленных клинических исследованиях
- По эффективности не уступает селективным ингибиторам ЦОГ-2 при лучшем профиле безопасности
- Сочетается с другими НПВП и хондропротекторами в комплексных схемах терапии артрозов и других дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, также может использоваться для монотерапии в качестве альтернативы традиционным средствам
- Три разные лекарственные формы позволяют варьировать схему терапии, адаптируя ее к конкретным обстоятельствам и индивидуальным особенностям пациента



-Heel

www.heel.com