

WWW.T-PACIENT.RU

ТРУДНЫЙ ПАЦИЕНТ

№ 1
Том 6, 2008

АНТИМИКРОБНАЯ
ТЕРАПИЯ

МИКРОБИОЛОГИЯ

ВИРУСОЛОГИЯ

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ГЕМАТОЛОГИЯ

ФЛЕБОЛОГИЯ

КУПИРОВАНИЕ
БОЛЕВОГО СИНДРОМА



акадеМиздат

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

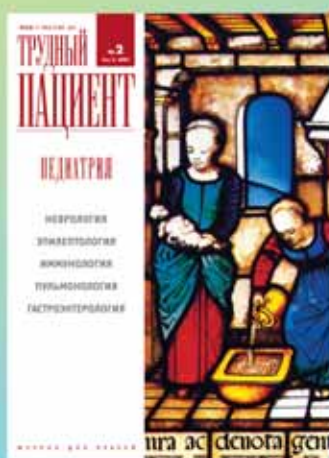


УРОЛОГИЯ

Издательский дом
«акадеМиздат»
представляет
специализированные
издания для практических
врачей различных
специальностей
с оригинальным подходом
к подаче материала
и уникальной системой
рассылки



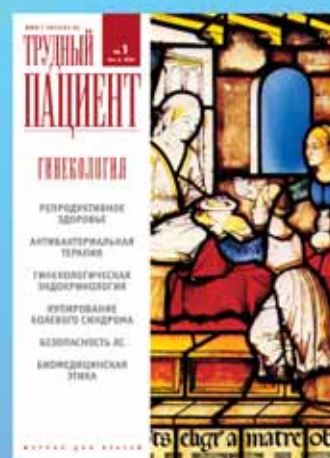
КАРДИОЛОГИЯ



ПЕДИАТРИЯ



ОНКОЛОГИЯ



ГИНЕКОЛОГИЯ

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

Е.Н. Андреева, И.В. Кузнецова, А.П. Никонов,
В.Н. Серов, А.Л. Тихомиров

Аллергология

Н.И. Ильина, М.Н. Клевцова, В.А. Ревякина, Е.С. Феденко

Венерология и дерматология

В.И. Кисина, М.А. Соловьев, И.А. Чистякова

Гастроэнтерология

Ю.В. Васильев, О.Н. Мишукин, А.И. Парфёнов

Иммунология

Н.И. Ильина, М.Н. Клевцова, А.Е. Шульженко

Кардиология

Д.М. Аронов, Ю.А. Бунин, Г.Е. Гендлин, С.Г. Козлов,
О.Д. Остроумова, Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко,
Г.И. Сторожаков

Неврология

А.Н. Бойко, Т.Г. Вознесенская, Н.Н. Яхно

Неотложные состояния

А.Л. Вёрткин

Отоларингология

А.И. Крюков, Л.А. Лучихин

Педиатрия

А.Г. Румянцев, Г.А. Самсыгина, И.Н. Захарова, Ю.Г. Мухина

Проктология

В.Г. Румянцев

Психиатрия

А.Б. Смулевич

Пульмонология

Л.И. Дворецкий, Н.П. Княжеская, В.Е. Ноников

Ревматология

В.А. Насонова, Н.А. Шостак

Урология

Л.М. Горилловский, К.И. Забиров

Хирургия

С.З. Бурневич, А.И. Кириенко, В.С. Савельев
М.И. Филимонов

Эндокринология

В.В. Фадеев



Тираж сертифицирован
Национальной
тиражной службой

журнал
«ТРУДНЫЙ ПАЦИЕНТ»
Том 6, № 1, 2008

Свидетельство о регистрации СМИ:
ПИ № 77-14893

Издательский дом «Академиздат»
119002, Москва, а/я 11

е-mail: info@t-patient.ru, academizdat@mail.ru
Телефон: (495) 241-01-34, 248-94-54

Редакция журнала

генеральный директор **Быльков М.В.**

главный редактор – руководитель
проекта **Шугурова И.М., к.б.н.**

зав. редакцией **Смирнова Л.Б.**

коммерческий директор **Сафронова Н.В.**

руководитель отдела маркетинга **Авербах Е.М.**

дизайн, вёрстка **Солодилов Е.В.**

Тираж: 30 000 экз.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Содержание

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Азитромицин (Сумамед) в лечении хламидийной инфекции
при воспалительных заболеваниях органов малого таза

А.А. Хрянин, О.В. Решетников

4

МИКРОБИОЛОГИЯ

Использование метода прямой микроскопии урогенитальных
мазков на амбулаторном приеме с целью оптимизации
диагностики урогенитальных инфекций

*А.М. Савичева, Н.Е. Воробьева, А. Вагорас, Е. Соколовский,
А. Галлен, М. Домейка*

9

ВИРУСОЛОГИЯ

О повреждении мозга плода и новорождённого
при цитомегаловирусной инфекции

Н.И. Кудашов, И.В. Орловская, О.Е. Озерова, Е.Н. Калинина

13

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

СПКЯ: кардиоваскулярные риски и влияние на них
терапии сиофором

Г.Е. Чернуха, И.В. Блинова

18

ГЕМАТОЛОГИЯ

Современные подходы в комплексной терапии беременных
с гестозом тяжелой степени

Л.С. Логотова, Н.Х. Хапий, Ж.Ю. Пырскова

23

ФЛЕБОЛОГИЯ

Особенности профилактики и лечения варикозной болезни
вен у беременных

П.В. Буданов, В.А. Лебедев

27

КУПИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Современные подходы к лечению первичной дисменореи

В.А. Лебедев, П.В. Буданов, В.М. Пашков

30

Тригеминальная невралгия

Н.В. Стуров, А.П. Переверзев, А.В. Рогожина

37

Азитромицин (Сумамед) в лечении хламидийной инфекции при воспалительных заболеваниях органов малого таза

А.А. Хрянин, О.В. Решетников

Новосибирский государственный
медицинский университет Росздрава,
РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов
и дерматовенерологов»,
Научно-исследовательский институт терапии
СО РАМН, г. Новосибирск

Chlamydia trachomatis является одной из наиболее распространённых во всем мире инфекций, передаваемых половым путём (ИППП). Ежегодно в мире регистрируется 90 миллионов новых случаев заражения хламидийной инфекцией [1].

Хламидийная инфекция относится к основным этиологическим агентам воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), хроническое течение которых оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье и вызывает ряд серьёзных осложнений: вторичное бесплодие, внематочная и прерванная беременность, рак шейки матки и др. [2–4].

Согласно статистическим данным, при инфицировании хламидиями нижнего отдела урогенитального тракта, у 20 % женщин возникают осложнения в виде ВЗОМТ, у 3 % – вторичное бесплодие, а у 2 % – осложнения течения беременности (невывашивание беременности, перинатальные потери и др.) [5].

Течение хламидийной инфекции у женщин значительно варьируется от бессимптомного носительства до серьёзного заболевания, влияющего не только на репродуктивную функцию, но и на последствия для её здоровья. Даже при бессимптомном течении может происходить повреждение фаллопиевых труб, и диагноз может быть установлен лишь годы спустя, после появления осложнений.

Относительное количество бессимптомных случаев течения хламидийной инфекции существенно выросло в последние десятилетия вследствие совершенствования методов диагностики, а также скрининговых обследований лиц из общей популяции, а не только обратившихся к специалистам. Очевидно, что при внедрении в практику методов, использующих амплификацию нуклеиновых кислот, этот показатель будет увеличиваться. Действительно, при обследовании 2308 школьников в США при помощи ЛЦР в пробах мочи инфицированными оказались 143 (6,2 %) подростка, причем 90 % (!) из них не предъявляли жалоб [6].

После проникновения в организм женщины при незащищённом половом контакте *C. trachomatis* располагается в уретре, влагалище и шейке матки. Хламидии способны прикрепляться к сперматозоидам

(используя моторные функции последних в качестве транспортных средств), при этом они присоединяются без какого-либо предпочтения к любым частям сперматозоида – головке, шейке или хвосту. При повышенной концентрации возбудителей в сперме увеличивается и доля сперматозоидов, к которым они прикрепляются, а также число хламидий, прикрепившихся к одному сперматозоиду. Обычно хламидии поражают 33–45 % сперматозоидов, а среднее число возбудителей на одном сперматозоиде достигает 3,3 [7].

Далее инфекция распространяется через полость матки в фаллопиевы трубы, где и вызывает проявления ВЗОМТ и их осложнения. Под ВЗОМТ понимают весь спектр воспалительных процессов верхнего отдела репродуктивного тракта у женщин. Данное состояние может быть представлено как одной нозологической формой (эндометрит, сальпингит, оофорит, tuboовариальный абсцесс, пельвиоперитонит), так и любыми их комбинациями. В структуре гинекологических заболеваний воспалительные процессы женских половых органов занимают первое место, составляя 60–65 % всей гинекологической патологии.

Установить точную частоту и распространённость, а также диагностировать ВЗОМТ трудно в связи с частым отсутствием симптомов и разнообразием клинической картины. В США ВЗОМТ ежегодно являются причиной 2,5 млн. визитов к врачу, 200 тыс. госпитализаций и 100 тыс. хирургических вмешательств. Острый эпизод ВЗОМТ ежегодно регистрируется более чем у 1 млн. американских женщин. У подростков новые случаи ВЗОМТ встречаются с частотой 2,5 % в год. В России женщины с ВЗОМТ составляют 60–65 % амбулаторных гинекологических больных и до 30 % – госпитализированных. В развивающихся странах ВЗОМТ обуславливают до 94 % заболеваемости, связанной с ИППП, частота которых, по данным ВОЗ, достигла в 1999 г. 340 млн. случаев.

Причиной ВЗОМТ более чем в половине случаев являются бактериальные ИППП. По данным ВОЗ, в 60–70 % случаев ВЗОМТ вызываются хламидиями (*C. trachomatis* – 30 %) и гонококками (*N. gonorrhoeae* – 40–50 %). Часто причиной ВЗОМТ является также *Trichomonas vaginalis* (частота выявления значительно варьирует) [8].

У женщин с ВЗОМТ также выделяются *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* и другие грамотрицательные бактерии; *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma urealyticum*. Этиологическим фактором развития ВЗОМТ могут являться факультативная и облигатная анаэробная флора, вызывающая бактериальный вагиноз (резко снижено содержание лакто- и бифидобактерий) и другие грамположительные и грамотрицательные анаэробные и аэробные бактерии. Большинство исследователей единодушны во мнении, что ведущим инициатором ВЗОМТ, кроме основных возбудителей ИППП, являются ассоциации неспорообразующих грамотрицательных (бактероиды, превотеллы, фузобактерии) и грамположительных анаэробных микроорганизмов (пептострептококки и клостридии), аэробной грамотрицательной (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактерии) и реже грамположительной (стрептококк, энтерококк, стафилококк) микробной флоры.

Таким образом, практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалище (за исключением лакто- и бифидобактерий), могут принимать участие в воспалительном процессе органов малого таза. Точно установить этиологию инфекционного процесса не всегда представляется возможным.

Таблица. Факторы, увеличивающие и уменьшающие риск возникновения ВЗОМТ [9]	
Факторы	Комментарии
Возраст	Риск наиболее высок в подростковом возрасте в связи с повышенной чувствительностью переходного эпителия шейки матки
Сексуальная активность	Частота заболевания выше у лиц с высокой сексуальной активностью и большим количеством половых партнеров, а также не пользующихся постоянно барьерными контрацептивными методами
Инвазивные процедуры	Риск повышается при проведении таких терапевтических процедур, как дилатация и выскабливание, индуцированный аборт
Внутриматочные устройства	Более высокая частота ВЗОМТ отмечена у женщин, пользующихся внутриматочными устройствами, однако причинно-следственная связь остаётся окончательно не установленной. Новые гормональные внутриматочные контрацептивы представляются более безопасными
Пероральные контрацептивы	Прогестины обладают протективным эффектом в отношении гонококковой инфекции. Несмотря на повышенный риск инфицирования <i>C. trachomatis</i> , восходящая инфекция у применяющих пероральные контрацептивы наблюдается реже
Бактериальный вагиноз	Отмечена высокая степень ассоциации между бактериальным вагинозом и ВЗОМТ
Орошения	Повышение риска
Социально-экономические факторы	Низкий уровень жизни, ограниченный доступ к медицинской помощи и лечению повышают риск

Основные факторы, способствующие и защищающие от возникновения ВЗОМТ, приведены в таблице.

Для предотвращения серьёзных осложнений, возникающих при неточной и несвоевременной диагностике ВЗОМТ, используется подход, направленный на максимально достоверную диагностику данной патологии, заключающийся в учёте минимальных критериев [2].

Минимальные критерии ВЗОМТ

- Болезненность при пальпации в нижней части живота;
- болезненность в области придатков;
- болезненные тракции шейки матки.

Эмпирическое лечение ВЗОМТ должно проводиться у сексуально активных молодых женщин и других, подверженных риску ИППП, при наличии всех изложенных далее критериев и отсутствии какой-либо другой установленной причины заболевания, кроме ВЗОМТ.

Дополнительные критерии ВЗОМТ

Завышенная диагностическая оценка часто оправдана, поскольку неправильно поставленный диагноз и лечение могут привести к серьёзным последствиям. Следующие дополнительные критерии используются для повышения специфичности диагностики:

- температура выше 38,3° С;
- патологические выделения из шейки матки или влагалища;
- повышение СОЭ;
- повышение уровня С-реактивного белка;
- лабораторное подтверждение цервикальной инфекции, вызванной гонококками, трихомонадами, хламидиями.

Достоверные критерии ВЗОМТ

- Гистопатологическое обнаружение эндометрита при биопсии эндометрия;
- трансвагинальная сонография или ЯМР, выявляющие утолщённые, наполненные жидкост-

ным содержимым маточные трубы с возможным наличием в брюшной полости свободной жидкости или тубоовариального образования / или доплеровское исследование, предполагающее инфекцию малого таза;

- отклонения, обнаруженные при лапароскопии, соответствующие ВЗОМТ.

Достоверные критерии ВЗОМТ удаётся выявить лишь при развёрнутой картине заболевания, угрожающей репродуктивному здоровью или жизни женщины. В этой связи при принятии решения о начале антибиотикотерапии следует применять «низкий диагностический порог» ВЗОМТ. Терапия антибиотиками должна быть назначена при наличии «минимальных критериев» и отсутствии других причин, способных вызвать наблюдаемую симптоматику.

Большинство больных ВЗОМТ могут лечиться в амбулаторных условиях, поскольку примерно в 60 % случаев наблюдается субклиническое течение заболевания, в 36 % – лёгкое или среднетяжёлое и лишь в 4 % – тяжёлое. Основаниями для госпитализации женщин с ВЗОМТ являются [2]:

- невозможность исключения патологии, требующей неотложного хирургического вмешательства, например, острого аппендицита;
- беременность;
- отсутствие ответа на пероральную антимикробную терапию или неспособность больной выполнять или переносить амбулаторный пероральный режим лечения;
- тяжесть состояния, тошнота, рвота, высокая температура;
- тубоовариальный абсцесс или подозрение на него;
- иммунодефицит.

Лечение хламидийной инфекции при ВЗОМТ

Лечение хламидийной инфекции представляет определенную сложность для практикующих врачей. Указанная проблема обусловлена целым рядом факторов: длительным латентным течением инфекции, не до конца раскрытым механизмом развития персистенции возбудителя урогенитального хламидиоза; назначением разнообразных, часто противоречивых схем применения антибиотиков и иммуностимулирующих препаратов, не всегда имеющих аргументированное обоснование.

В последние десятилетия основными антибактериальными препаратами в лечении хламидийной инфекции являются макролиды и тетрациклины, среди которых основное место занимают соответственно азитромицин (Сумамед) и доксициклин. Имеется целый ряд консенсусов, которые настоятельно регламентируют использование азитромицина в качестве рекомендуемого препарата в лечении хламидийной инфекции [1–3]. Этот выбор оправдан тем, что именно азитромицин отвечает идеальным требованиям к лечению хламидийной инфекции:

- микробиологическое излечение – эффективность не менее 95 %;
- эффективность как для клинически проявляющейся, так и для бессимптомной инфекции;
- безопасность;
- простота дозирования – предпочтительна однократная доза;
- минимальное нарушение стиля жизни пациента;
- минимальные побочные эффекты;
- безопасность у беременных;
- оптимальное соотношение «цена–эффект»;
- одновременно влияние на сопутствующие ИППП (гонококковая, хламидийная, микоплазменная, уреаплазменная инфекции).

Сумамед® азитромицин



**ПРИЗНАННЫЙ СТАНДАРТ
ЭМПИРИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ
ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ
ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА**

ОПЫТ, КОТОРОМУ МОЖНО ДОВЕРЯТЬ



Компания в составе Барт Групп

Представительство компании «ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о.»
Россия, 117418, Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
Тел.: (495) 937-23-20; факс: (495) 937-23-21
www.pliva.ru; e-mail: moscow@pliva.ru

Регистрационные удостоверения: П № 015662/01 от 17.02.2006,
П № 015662/02 от 17.02.2006, П № 015662/03 от 10.03.2006,
П № 015662/04 от 17.02.2006, П № 011923/01 от 22.09.2006.

Поскольку в мире проведены рандомизированные контролируемые исследования, в результате которых доказана 97–100 % микробиологическая и клиническая эффективность азитромицина в отношении хламидийной инфекции, и практически не выявлено штаммов *S. trachomatis*, резистентных к азитромицину, теоретически можно не проводить лабораторный контроль излеченности при неосложнённой хламидийной инфекции. Лишь крайне малое количество пациентов возвращаются с сохраняющимися жалобами после лечения, что можно объяснить как реинфекцией, так и наличием сопутствующих ИППП. В недавнем мета-

анализе 8 рандомизированных контролируемых исследований также представлены данные об эффективности и наличии побочных эффектов в лечении урогенитального хламидиоза у беременных – азитромицина, эритромицина и амоксицилина. Оказалось, что использование азитромицина характеризуется меньшим числом побочных эффектов, особенно гастроэнтерологических, и большей комплаентностью [10].

Поэтому рациональным подходом в терапии хламидийной инфекции является использование лекарственного средства (азитромицина), которое имеет убедительное обоснование с позиции

Информация о препарате

СУМАМЕД (ПЛИВА Хрватска д.о.о.)

Азитромицин

Таблетки п.о. 125 мг, 500 мг, капсулы 250 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антибиотики – макролиды и азалиды.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов, вызванные чувствительными возбудителями: фарингит, тонзиллит, ларингит, синусит, средний отит; скарлатина; инфекции нижних отделов дыхательных путей: пневмония (в т. ч. атипичная, обострение хронической), бронхит; инфекции кожи и мягких тканей: рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы; инфекции мочевыводящих путей: гонорейный и негонорейный уретрит, цервицит; болезнь Лайма (начальная стадия – *erythema migrans*), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori* (в составе комбинированной терапии).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, за 1 ч до или через 2 ч после еды 1 раз в сутки. Взрослым при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей – 0,5 г/сут за 1 приём в течение 3 дней (курсовая доза – 1,5 г). При инфекциях кожи и

мягких тканей – 1 г/сут в первый день за 1 приём, далее по 0,5 г/сут ежедневно со 2 по 5 день (курсовая доза – 3 г). При острых инфекциях мочеполовых органов (неосложнённый уретрит или цервицит) – однократно 1 г. При болезни Лайма (боррелиоз) для лечения I стадии (*erythema migrans*) – 1 г в первый день и 0,5 г ежедневно со 2 по 5 день (курсовая доза – 3 г). При язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, – 1 г/сут в течение 3 дней в составе комбинированной антихеликобактерной терапии. Детям назначают из расчёта 10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней или в первый день – 10 мг/кг, затем 4 дня – по 5–10 мг/кг/сут в течение 3 дней (курсовая доза – 30 мг/кг). При лечении *erythema migrans* у детей доза – 20 мг/кг в первый день и по 10 мг/кг со 2 по 5 день. При лечении пневмонии – в/в, 0,5 г один раз в сутки, в течение не менее 2 дней, в последующем – внутрь, по 2 капсулы (по 0,25 г); курс – 7–10 дней. При инфекциях малого таза – в/в, 0,5 г однократно, в последующем – внутрь, по 2 капсулы (по 0,25 г); курс – 7 дней.

Разделы: Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

принципов доказательной антимикробной терапии [11].

Специально для практикующих врачей с целью рационального подхода к терапии ИППП разработаны рекомендуемые и альтернативные схемы лечения, которые включены в лечебно-диагностические стандарты и позволяют регламентировать деятельность врача.

Азитромицин, являющийся единственным представителем азалидов, в отличие от других макролидов, относится к группе антимикробных препаратов с концентрационно-зависимой активностью (наравне с фторхинолонами и аминогликозидами).

Основными фармакокинетическими параметрами, определяющими клиническую и микробиологическую эффективность, являются величина отношения площади под фармакокинетической кривой (ПФК) концентрация–время к минимальной подавляющей концентрации (МПК) (ПФК/МПК), а также соотношение между максимальной концентрацией и МПК ($C_{\max}/\text{МПК}$).

Азитромицин характеризуется высоким внутриклеточным и тканевым проникновением и длительным сохранением высоких концентраций в воспалённых тканях, что очень важно с клинической точки зрения, так как это позволяет оптимизировать значение ПФК/МПК не только в отношении чувствительных ($\text{МПК} \geq 2 \text{ мг/л}$), но и устойчивых микроорганизмов. Уникальные фармакокинетические свойства азитромицина, обуславливающие его накопление в лизосомах фагоцитирующих клеток позволяют формировать высокие терапевтические концентрации в фаголизосомах и цитоплазме клеток – основной среде обитания *Chlamydia trachomatis* [12].

Великий Авиценна (Абу Али Ибн-Сина) в «Каноне врачебной науки» утверждал: «Свойства лекарств познаются двумя путями: путём сравнения и путем испытания». Поэтому важно подчеркнуть, что для лечения урогенитального хламидиоза азитромицин можно применять в однократной дозе (1 г), эффективность которой была доказана не менее чем в трёх сравнительных клинических исследованиях с 7-дневным курсом доксициклина (по 100 мг 2 раза в сутки), в которых участвовали от 86 до 510 пациентов. Эффективность азитромицина по результатам клинических исследований составила 91–97 % [13].

Непосредственное сравнение однократной дозы азитромицина и недельного курса лечения доксициклином у больных с хламидийными инфекциями проводилось ещё, по крайней мере, в 7 рандомизированных исследованиях, в которых также была продемонстрирована сопоставимая эффективность этих режимов. В мета-анализе клинических исследований показано, что однократная доза азитромицина не уступает недельному курсу доксициклина и по показателю эрадикации возбудителя (94,9 % против 95,9 %) [14].

Данный факт позволяет сделать заключение, что использование азитромицина является наиболее эффективным и рациональным средством лечения хламидийной инфекции.

Спектр действия антибактериальных препаратов или их комбинаций, назначаемых для лечения ВЗОМТ, должен включать большинство потенциальных возбудителей и, прежде всего *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*.

В рекомендациях CDC (Центры по контролю и предупреждению заболеваний, Атланта, США) предлагаются два режима терапии (парентеральные) для госпитализированных больных ВЗОМТ и два режима (преимущественно пероральные) для амбулаторных пациенток. Эффективность пероральных и парентеральных режимов была проде-

монстрирована во многих рандомизированных исследованиях. Работ по непосредственному сравнению пероральных и парентеральных режимов не проводилось. В случаях, когда лечение начинают с парентерального введения антибиотиков, через 24 часа после улучшения состояния пациентку можно переводить на пероральную терапию [2].

Перспективным представляется включение азитромицина в схемы лечения ВЗОМТ, поскольку этот препарат активен в отношении основных возбудителей ВЗОМТ и обеспечивает быстрое создание терапевтической концентрации в очаге воспаления. Наличие у азитромицина лекарственных форм для перорального и парентерального введения позволяет использовать «ступенчатую терапию» (последовательная смена режимов), что, в свою очередь, способствует снижению экономических затрат и повышению качества жизни больной в период лечения [15].

Имеются данные о существенной эффективности ступенчатой терапии азитромицином острых ВЗОМТ. Азитромицин вводили внутривенно в дозе 500–1000 мг с последующим пероральным приёмом 250 мг 1 раз в день в течение 7 дней. Сравнение проводили с двумя стандартными режимами: метронидазол + доксициклин + цефокситин + пробенацид или амоксициллин/клавуланат + доксициклин. Схемы назначали в рекомендуемых дозах в течение 21 дня. Клинический эффект не различался между группами (97 % при лечении азитромицином и 95 % в группах сравнения). Эрадикация выявленных патогенов (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis* и анаэробы) также была сравнима в исследованных группах. Кроме того, побочные эффекты отмечались в 1,5 раза реже при приёме азитромицина (24 % против 36 % при стандартных схемах) [16, 17].

Таким образом, ступенчатая монотерапия ВЗОМТ азитромицином обладает рядом преимуществ перед рекомендуемыми схемами: она значительно короче, лучше переносится пациентами, тем не менее, не уступая в клинической и микробиологической эффективности.

В заключение, учитывая большое количество микроорганизмов, потенциально вызывающих ВЗОМТ, целесообразно применение комплекса антибактериальных средств, влияющих на разные виды патогенной и условно-патогенной микрофлоры. При выявлении хламидийной инфекции для надёжной эрадикации патогенной флоры и этиологического излечения ВЗОМТ необходимо использование азитромицина в сочетании с антибиотиками, рекомендованными для эмпирического лечения ВЗОМТ. При этом потенциально перекрывается весь спектр возбудителей, вызывающих ВЗОМТ.

Литература

1. World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections. Overview and Estimates. Geneva: WHO, 2001.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines 2006. MMWR 2006; 55 (№ RR-11).
3. European Guideline for the Management of Sexually Transmitted Infections // International Journal of STD & AIDS 2003; 12: Suppl 3.
4. International Handbook of Chlamydia (2nd Edition). Ed. Moss T.R. Euromed Communications Ltd, UK, 2006; 205.
5. Paavonen J., Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction // Hum Reprod Update 1999; 5: 433–47.
6. Cohen D.A., Nsuami M., Martin D.H., Farley T.A. Repeated school-based screening for sexually transmitted diseases: a feasible strategy for reaching adolescents // Pediatrics. 1999; 104: 1281–1285.
7. Pacey A.A., Eley A. Chlamydia trachomatis and male fertility // Hum Fertil (Camb). 2004; 7: 271–6.
8. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные принципы профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов в оперативной и неоперативной гинекологии. Методические рекомендации. М.: 2005.

9. Patel D.R. Management of pelvic inflammatory disease in adolescents // Indian J Pediatr. 2004; 71: 845–47.
10. Pitsouni E., Iavazzo C., Athanasiou S., Falagas M.E. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials // Int J Antimicrob Agents. 2007; 30: 213–321.
11. Аковбян В.А. Азитромицин (сумамед), как препарат первого выбора при лечении урогенитального хламидиоза // Клиническая дерматология и венерология. 2006; 1: 18–23.
12. Хрянин А.А., Королёв М.А., Гришина Н.А. Рациональная антибактериальная и неспецифическая терапия инфекций, передаваемых половым путём: фармакологические и иммунологические обоснования // Клиническая дерматология и венерология. 2006; 2: 103–108.
13. Доказательная медицина. М.: Медиа Сфера, 2002; Вып. 1: 968–977.
14. Lau C.Y., Qureshi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials // Sex Transm Dis. 2002; Sep; 29: 9: 497–502.
15. Ушкалова Е.А. Применение азитромицина для профилактики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза и урогенитального хламидиоза. <http://medi.ru/DOC/1475183.htm>.
16. Colin D.B. et al. An open-label, randomised, comparative study of intravenous and oral azithromycin alone or with metronidazole vs doxycycline + cefoxitin + metronidazole + probenecid for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. ICMAS-KO 5, 2000.
17. Bevan C.D., Ridgway G.L., Rotermel C.D. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease // J Int Med Res. 2003; 31: 1: 45–54.

Компания Pfizer – один из лидеров доверия у россиян

Крупнейший в мире независимый коммуникационный холдинг Edelman представил результаты исследования Edelman Global Trust Barometer 2008 в России. Это ежегодное глобальное исследование уровня доверия элит, формирующих общественное мнение, к власти, бизнесу и общественным организациям, проводится уже в течение 8 лет. Согласно результатам 2008 г., компания Pfizer вошла в первую пятёрку по доверию российских респондентов к крупным транснациональным корпорациям, представленным в России. Свыше 85 % опрошенных россиян знакомы с деятельностью компании Pfizer в России.

Исследование, второй раз проводящееся в России, на Западе воспринимается как отправная точка для измерения корпоративной репутации и широко цитируется в ведущих деловых СМИ, таких как The Wall Street Journal, Financial Times, The New York Times, International Herald Tribune, BBC, CNN и др. Согласно результатам исследования 2008 г, к деятельности компании Pfizer на фармацевтическом рынке и её продуктам выразили доверие около 55 % опрошенных исследователями россиян; таким образом, за прошлый год доверие российских респондентов к Pfizer возросло на 10 % (по сравнению с предыдущим периодом оценки).

Рост доверия к Pfizer в России является результатом системной работы компании на отечественном фармацевтическом рынке: внедрения высоких стандартов этического ведения бизнеса, развития партнерских отношений с научно-исследовательскими и медицинскими учреждениями страны, участия в реализации национального проекта «Здоровье» и других государственных программ, работы над увеличением доступности инновационных оригинальных препаратов широким категориям российских пациентов.

«Улучшение качества медицинской помощи в странах, где компания ведёт свою деятельность, является одной из основных задач Pfizer. Россия не исключение: мы прилагаем максимум усилий для установления чётких и прозрачных правил взаимодействия игроков фармацевтического рынка, работаем над осуществлением ряда исследовательских и образовательных проектов, ведём борьбу с контрафактной продукцией, словом, делаем всё от нас зависящее для обеспечения пациентов качественными эффективными лекарственными средствами. Мы уже можем гордиться определёнными результатами, и доверие российского общества к нашей компании – это высокая и заслуженная награда, – считает глава российского представительства Pfizer Режис Ломм. – Разумеется, мы не будем останавливаться на достигнутом, ведь впереди ещё очень много сложных задач и есть значительное пространство для развития и расширения деятельности».

«Траст Барометр» (краткая справка)

Ежегодный глобальный «Траст Барометр» – сравнительное социологическое исследование, которое проводится в 18 странах мира, включая США, ЕС, Японию, Бразилию и КНР.

В число респондентов входят люди с высшим образованием в возрасте от 35 до 64, с ежегодным доходом более 75 тыс. долларов. В нынешнем году в число респондентов впервые включена молодежь от 25 лет.

Ежегодная презентация «Траст Барометр» уже стала традиционным событием в мировой общественной жизни – уровень цитирования и интереса СМИ и общественности вполне сравним с интенсивностью медиаполя вокруг других крупных исследований подобного рода, в частности, ежегодных докладов Госдепартамента США о состоянии демократии в мире, докладов Freedom House, Amnesty International, Всемирного Банка и др. Однако, в отличие от многих аналогичных докладов, имеющих политически-пропагандистские цели, «Траст Барометр» ориентирован на максимально объективное и политически неангажированное исследование доверия элит, формирующих общественное мнение к власти, бизнесу, общественным организациям и источникам информации.

Использование метода прямой микроскопии урогенитальных мазков на амбулаторном приёме с целью оптимизации диагностики урогенитальных инфекций

А.М. Савичева¹, Н.Е. Воробьева¹, А. Вагорас²,
Е. Соколовский³, А. Галлен⁴, М. Домейка⁵

¹ГУ НИИАГ им. Д.О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург;

²Институт экспериментальной медицины,
Вильнюс;

³Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург;

⁴Клиника дерматовенерологии и

⁵Клинической микробиологии, Институт
медицинских наук, Уппсальский университет,
Уппсала

Введение

Последствиями уrogenитальных инфекций и частично инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), особенно у женщин, могут быть развитие бесплодия, длительные тазовые боли и образование спаек в области малого таза, иногда требующих оперативного вмешательства [1]. Лечение бесплодия является дорогостоящим процессом, связанным с потерей рабочего времени и снижением работоспособности.

Клинические проявления уrogenитальных инфекций неспецифичны. Только на основании анамнеза и проведенного клинического обследования трудно дифференцировать как сами инфекции, так и возможность наличия неинфекционного процесса. Необходимым условием для проведения адекватного лечения и консультирования является специфическая лабораторная диагностика.

Система здравоохранения может внести очень важный вклад в контроль инфекций уrogenитального тракта, сократив время, в течение которого пациент является носителем возбудителя, передающегося половым путем, и, таким образом, снизив возможность заражения половых партнеров и дальнейшего распространения инфекции.

Взятие уrogenитального мазка является частью клинического исследования в работе многих практических врачей. Однако, по устоявшейся традиции, в большинстве случаев оценка мазков прово-

дится лабораториями. Это приводит к необходимости повторного визита пациента к врачу и к ожиданию результатов из лаборатории. При этом теряется время врача и пациента и связь между информацией, полученной при клиническом осмотре, и оценкой мазка; увеличивается промежуток времени между первым посещением врача и началом лечения.

Целью этой статьи является попытка оценить преимущества использования метода микроскопии уrogenитальных мазков, проведенного в кабинете лечащим врачом.

Материалы и методы

Исследование вагинальных мазков. Исследуют влажный мазок. Материал получают одноразовой пластиковой петлей объёмом 10 мкл. Микроскопия проводится при увеличении светового микроскопа $\times 40$ (если имеется) или $\times 100$ и $\times 400$.

Исследование цервикальных и уретральных мазков. Из цервикального канала материал берут ватным тампоном, при этом тщательно удаляют слизь из экзоцервикса. Из уретры как женщины, так и мужчин материал берётся одноразовой пластиковой петлей объёмом 1 мкл. Мазки наносятся на предметное стекло, высушиваются на воздухе и окрашиваются спиртовым раствором метиленового синего по Леффлеру [2]. После этого мазки ополаскиваются проточной водопроводной водой и высушиваются салфеткой или струей горячего воздуха (феном). Микроскопия проводится при увеличении светового микроскопа $\times 100$ и $\times 1000$.

Результаты

Затраты времени для приготовления мазков и их микроскопии представлены в таблице 1.

Время, потраченное на одного пациента, в огромной степени зависит от состояния пациента и опыта врача, который проводит микроскопическое исследование. После приобретённых во время обучения и самообразования практических навыков врач просматривает материал, взятый от пациента, в течение 3–4 минут. В случае отсутствия каких-либо изменений в мазках затраты времени ещё меньше. Опытный врач, обученный проведению метода микроскопии мазков и проводящий это исследование в рутинной практике, выполняет это исследование в течение времени, пока пациент(ка) одевается и сразу может начать беседу и назначить лечение.

Заклучения, которые могут быть сделаны врачом, при проведении микроскопии уrogenитальных мазков в присутствии пациента, представлены в таблице 2.

Таблица 1. Затраты времени для приготовления и микроскопии вагинальных, цервикальных и уретральных мазков у женщин и уретральных мазков у мужчин

Действие	Затраты времени, мин.	
	мазок, полученный у женщин	мазок, полученный у мужчин
Микроскопия влажного (нативного) мазка при увеличении $\times 40$ (если имеется) или $\times 100$ и $\times 400$	1	-
Высушивание на воздухе	0,5	0,5
Окраска мазка спиртовым раствором метиленового синего по Леффлеру, промывание проточной водой, высушивание с использованием салфетки или струи горячего воздуха	1	1
Микроскопия окрашенного мазка при увеличении $\times 100$ и $\times 1000$	1–2	0,5–1
Итого	3,5–4,5	2,0–3,0

Таблица 2. Выводы, которые могут быть сделаны врачом при проведении микроскопии урогенитальных мазков [3]

Пол	Место взятия материала	Микроорганизмы и «ключевые» клетки	Лейкоциты в поле зрения микроскопа	Вывод
Мужчина	Уретра	Не обнаружены	< 4	Здоров
		<i>N. gonorrhoeae</i>	> 4	Гонококковый уретрит
		Другие микроорганизмы	> 4	Негонококковый уретрит
Женщина	Влагалище	Лактобациллы	Кол-во зависит от фазы менстр. цикла	Здорова
		«Ключевые» клетки	Норма	Бактериальный вагиноз
		<i>Candida spp.</i>	Увеличено	Кандидозный вагинит
		<i>T. vaginalis</i>	Увеличено	Трихомонадный вагинит
	Цервикальный канал	Другие микроорганизмы	Увеличено	Неспецифический вагинит
		Не обнаружены	<20	Здорова
		<i>N. gonorrhoeae</i>	>10-20	Гонококковый цервицит
	Уретра	Другие микроорганизмы	>10-20	Негонококковый цервицит
		Не обнаружены	<5	Здорова
		<i>N. gonorrhoeae</i>	>5	Гонококковый уретрит
Другие микроорганизмы		>5	Негонококковый уретрит	

Как видно из данных, приведённых в таблице 2, врач сразу на приёме может сделать несколько заключений:

- **Пациент здоров.** Все клинические и микроскопические параметры в норме.
- **Бактериальный вагиноз (БВ).** Является наиболее часто встречающейся причиной вагинальных выделений у женщин фертильного возраста [6]. Постановка диагноза основывается на критериях Амсея [15, 16], хотя показано что для диагностики БВ достаточно обнаружения «ключевых» клеток (более 20 в препарате) и отсутствия лактобацилл в мазках, полученных из влагалища [17].
- **Кандидозный вульвовагинит.** *Candida spp.* является наиболее частой причиной развития вульвовагинитов. Течение заболевания и количество обнаруженных дрожжеподобных грибов не всегда связаны друг с другом. В начале воспаления blastospores гриба встречаются в большом количестве, а при прогрессирующей инфекции чаще всего выявляется псевдомицелий. Микроскопия мазков обнаруживает примерно шесть из десяти положительных случаев. Однако выделение дрожжеподобных грибов рода *Candida* в рутинной практике не рекомендуется, так как их можно найти примерно у 20–40 % здоровых женщин [6].
- **Трихомоноз.** *Trichomonas vaginalis* также является частой причиной вагинального воспаления. Микроскопический метод исследования нативного (влажного) мазка считается весьма достоверным в диагностике этой инфекции и позво-

ляет выявить 5–8 из 10 случаев заболевания [7]. Большинство авторов подтверждают, что применение разных способов окраски мазков с целью выявления трихомонад значительно снижает чувствительность микроскопического метода [8–10] и затрудняет постановку диагноза. Важно помнить, что диагноз трихомоноза основывается на обнаружении подвижных простейших – трихомонад. Трихомонады крайне чувствительны к воздействию факторов окружающей среды, особенно к изменению температуры, и поэтому перенос материала даже в лабораторию, находящуюся поблизости, в течение 5–50 минут может послужить поводом для получения ложноотрицательного результата. Кроме того, установление диагноза на основании обнаружения «атипичных», «бесхвостых» или «неподвижных» форм трихомонад недопустимо, так как это является лишь результатом наблюдения артефактов, не имеющих прецедента в международной практике. Постановка диагноза трихомоноза на основании таких «находок» свидетельствует о недостаточной квалификации персонала, проводящего исследование.

- **Гонорея.** Диагноз гонореи, установленный при микроскопическом исследовании, является достоверным в случае наличия уретрита у мужчины. Этим методом выявляют 95–100 % случаев гонококкового уретрита у мужчин [5]. В случае гонококковой инфекции у женщин, микроскопия выявляет лишь 50 % инфицированных женщин, хотя специфичность этого метода остаётся очень высокой (поэтому для об-

Информация о препарате

ФАРМГРУППА

Антибиотики – макролиды и азалиды.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, фарингит, ларингит, синусит, средний отит, паратонзиллит, бронхит, пневмония (в т. ч. вызванная атипичными возбудителями) коклюш, пситтакоз); стоматологические инфекции (гингивит, пародонтит); инфекции кожных покровов и мягких тканей (угри, пиодермия, фурункулёз, сибирская язва, рожистое воспаление, лимфангит, лимфаденит, венерическая лимфогранулема); инфекции мочеполовой системы (простатит, уретрит, гонорея, сифилис (при повышенной чувствительности к пенициллину), хламидийные, микоплазменные (в т. ч. уреаплазменные) и смешанные инфекции); инфекции в офтальмологии (дакриоцистит, блефарит).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая суточная дозировка для взрослых и подростков в

ВИЛЬПРАФЕН, ВИЛЬПРАФЕН СОЛЮТАБ (Astellas Pharma Europe B.V.)

Джозамицин

Таблетки п. о. 500 мг, таблетки диспергируемые 1000 мг

возрасте старше 14 лет составляет от 1 до 2 г джозамицина в 2–3 приёма. Суточная дозировка для детей 40–50 мг/кг веса в день, разделённая на 2–3 приёма. Покрытые оболочкой таблетки Вильпрафен следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды. Диспергируемые таблетки Вильпрафен Солютаб можно принимать двумя путями – их можно проглотить целиком, запивая водой, или предварительно растворить в воде (минимум 20 мл).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Разрешено применение при беременности и в период грудного вскармливания по показаниям. Европейское отделение ВОЗ рекомендует джозамицин в качестве препарата выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных женщин.

Разделы: Противопоказания, Ограничения к применению, Побочные действия, Взаимодействие, Передозировка, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

следования женщин обязательно применение бактериологического метода исследования). При проведении прямой микроскопии мазков врачом на приеме может быть заподозрена гонорея – при наличии в мазках, взятых из уретры у мужчин и цервикального канала и уретры у женщин, большого количества лейкоцитов и наличия диплококков, расположенных внутри- и внеклеточно. Окончательное заключение по исследованию на наличие *Neisseria gonorrhoeae* делает лаборатория, в которой проводится окраска мазков по Граму или проводится культуральное исследование.

- **Уретрит/цервицит.** Диагноз уретрита устанавливается исключительно микроскопическим методом. Наличие жалоб пациента на выделения из уретры без микроскопического подтверждения (увеличение количества полиморфноядерных лейкоцитов) не является основанием для установления диагноза уретрита. И, наоборот, обнаружение при микроскопическом исследовании большого количества лейкоцитов, даже при отсутствии жалоб на выделения – доказанное свидетельство наличия уретрита [11–13]. При этом количество лейкоцитов более 4 в поле зрения при увеличении светового микроскопа в 1000 раз при просмотре не менее 5 полей зрения достаточно для постановки диагноза уретрита у мужчин, более – 5 лейкоцитов в поле зрения – у женщин. В то же время диагноз цервицита устанавливается исключительно при обнаружении слизистогнойных выделений из цервикального канала в сочетании с увеличением количества лейкоцитов (больше 10 или 20 в поле зрения микроскопа при увеличении $\times 1000$ при просмотре не менее 5 полей зрения) [12, 14]. Выявление только выделений из цервикального канала или только большого количества лейкоцитов в мазках из цервикального канала не является основанием для постановки диагноза цервицита. Необходимо исключительно сочетание двух признаков.

Контроль качества взятия материала

Врач, который проводит микроскопическое исследование, может контролировать качество взятия мазка. Это очень важно и для исследований, проводимых в лабораториях. Опыт показывает, что около 2/3 врачей, пришедших на обучение методу микроскопии, не находят материал, который они взяли сами и поместили на стекло. Это особенно относится к мазкам, взятым из уретры у женщин. Кроме того, самой распространённой ошибкой является то, что неправильно берётся материал из цервикального канала. При взятии материала не обрабатывается шейка матки и экзоцервикс, не удаляется слизь, в результате на предметное стекло помещается не материал из цервикального канала, а материал из влагалища. При проведении микроскопического исследования вместо цилиндрического эпителия и лейкоцитов из цервикального канала можно обнаружить большое количество лейкоцитов вагинального происхождения и клетки многослойного плоского эпителия. А это при получении ответа из лаборатории зачастую ложно оценивается врачом как один из признаков цервицита.

Значение лаборатории

Применение метода микроскопии врачом на приеме не подменяет и совсем не снижает роль лабораторной службы. Наоборот, врач, использующий метод микроскопии, предъявляет повышенные требования к лаборатории, тем самым, создавая возможности к повышению качества совместной диагностической работы. При установлении



Когда другие макролиды бессильны...

Вильпрафен®

джозамицин

- **Доказанная эффективность в отношении хламидийных, микоплазменных и смешанных инфекций урогенитального тракта**
- **Благоприятный профиль безопасности: отсутствие патологического влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий**
- **Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции у беременных**
- **Заслуженное доверие ведущих российских экспертов в области диагностики и лечения урогенитальных инфекций**

astellas
Свет, ведущий к жизни

ЗАО Астеллас Фарма

Московское Представительство, Россия, 109147
Москва, ул. Марксистская, д. 16;
Телефон: (095) 737 07 55; факс (095) 737 07 57

диагноза уретрита или цервицита врач обязан обследовать пациента на хламидии. При обнаружении диплококков в материалах из уретры или цервикального канала – обязательно направление на бактериологическое исследование на гонококки с определением антибиотикочувствительности выделенных гонококков. Таким образом, повышаются требования к качеству лабораторных исследований. Иными словами, лабораторные исследования переходят на более высокий уровень, тем более, если врач более качественно берет клинический материал.

Заключение

Микроскопическое исследование генитальных мазков, проводимое врачом на приёме, является частью клинического исследования, позволяющее определить причину жалоб пациента уже во время первого посещения. При наличии определённых навыков врач может провести исследование достаточно быстро, пока пациент одевается. В большинстве случаев уже во время первого посещения может быть установлен этиологический диагноз и назначено адекватное лечение. Специфичность метода микроскопии в руках опытного врача достигает 100 %. Следует отметить экономический эффект метода прямой микроскопии. Метод мало затратный, недорогой, позволяет сэкономить время как врача, так и пациента. То, что врач проводит сам микроскопическое исследование, позволяет более целенаправленно использовать лабораторные ресурсы для проведения качественных исследований. Врач, выполняющий микроскопическое исследование сам, овладевает инструментом контроля качества по взятию мазков и в случае неудачи, всегда может повторно взять материал. Как показал опыт, врачи, применяющие метод микроскопии, пользуются большим авторитетом у своих пациентов.

Послесловие

Материалы, изложенные в данной статье, основаны на опыте осуществления Российско-Шведского проекта «Совершенствование качества диагностики и терапии инфекций, передаваемых половым путем (ИППП)» в Санкт-Петербурге (2002–2007 гг.) и Ленинградской области (1998–2007 гг.). За это время микроскопическим методом исследования урогенитальных мазков обучено большое количество дерматовенерологов и акушеров-гинекологов. В Санкт-Петербурге этот метод успешно используют в молодежных центрах. Во Всеволожском и Выборгском районах Ленинградской области обучены все специалисты, занимающиеся ведением пациентов с ИППП. В Институте акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН создан учебно-методический центр, в котором с целью повышения квалификации в течение 144 часов методам микроскопии генитальных мазков обучаются врачи из самых разных регионов России.

Во время работы проекта написан целый ряд методических пособий и протоколов:

- Вагорас А., Савичева А., Гален А., Домейка М. Основы микроскопии мазков мочевого тракта. «Kata studio», Lithuania, Kaunas, 2001; 42.
- Вагорас А., Гален А., Домейка М., Бутылкина Р. Азбука микроскопии урогенитальных мазков. «Kata studio», Lithuania, Kaunas, 2001; 2.
- Savicheva A, Sokolovsky E, Frigo N, Pripitnevich T, Brilene T, Deak J, Ballard R, Ison C, Hallén A, Domeika M, Unemo M. Guidelines for laboratory diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* in East-European countries. Part 1: gonorrhoea, sampling, and microscopy for diagnosis // Acta Medica Lituanica. 2007; 4: 1: 65–74 (http://images.katalogas.lt/maleidykla/Act71/ActaMed14_065-074.pdf).

• Savicheva A, Sokolovsky E, Frigo N, Pripitnevich T, Brilene T, Deak J, Ballard R, Ison C, Hallén A, Domeika M, Unemo M. Guidelines for laboratory diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* in East-European countries. Part 2: culture, non-culture methods, determination of antibiotic resistance, and quality assurance // Acta Medica Lituanica. 2007; 4: 2 (in press).

• Савичева А.М., Соколовский Е.В., Домейка М., Смирнова Т.С., Павлова Н.Г., Беляева Т.В., Аравийская Е.Р., Антонов М.М. Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространённых инфекций, передаваемых половым путем. Методическое пособие. СПб, Издательство Н-Л, 2002; 112.

• Савичева А., Соколовский Е., Домейка М. Краткое руководство по микроскопической диагностике инфекций передаваемых половым путем. «Фолиант», 2004; 128.

• Соколовский Е., Савичева А., Домейка М., Айламазян Э., Беляева Т. Инфекции передаваемые половым путем. Руководство для врачей. МЕДпресс-информ, 2006; 256.

• Савичева А.М., Соколовский Е.В., Домейка М. Порядок проведения микроскопического исследования мазков из урогенитального тракта. Методические рекомендации для лечащих врачей. СПб, Издательство Н-Л, 2007; 72.

• Савичева А.М., Соколовский Е.В., Домейка М. Порядок проведения микроскопического исследования мазков из урогенитального тракта. Методические рекомендации для специалистов лабораторной диагностики. СПб, Издательство Н-Л, 2007; 80.

Литература

1. Gerbase A.C., Rowley J.T., Heymann D.H., Berkley S.F., Piot P. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs // Sex Transm. Infect. 1998; 74: Supp. 1: S12–S16.
2. Вагорас А., Савичева А., Гален А., Домейка М. Основы микроскопии мазков мочевого тракта. «Kata studio», Kaunas, Lithuania, 2001; 42.
3. Vagoras A., Domeika M., Hallén A., Butylkina R. ABC for direct microscopy for «Bed side» testing of genital samples [Instruction chart; In Russian] «Kata studio», Lithuania, Kaunas, 2001; 2.
4. Holmes K.K., Mardh P.A., Sparling P.F., Lemon S.M., Stamm W.E., Piot R., Wasserheit J.N. Sexually transmitted diseases. 1999; 39.
5. Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.A. *Neisseria* // Medical microbiology. 2000; 222–231.
6. UK national guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions. Introduction // Sex Transm. Infect. 1999. 75: Supp. 1; S2–S3.
7. Krieger J.N., Tam M.R., Stevens C.E., Nielsen I.O., Hale J., Kiviát N.B., Holmes K.K. Diagnosis of trichomoniasis. Comparison of conventional wet-mount examination with cytologic studies, cultures, and monoclonal antibody staining of direct specimens // JAMA. 1988; 259: 8: 1223–1227.
8. Thomason J.L., Gelbart S.M., Sobun J.F., Schullien M.B., Hamilton P.R. Comparison of four methods to detect *Trichomonas vaginalis* // J. Clin. Microbiol. 1988; 26: 9: 1869–1870.
9. Bickley L.S., Krisher K.K., Punsalang A., Jr., Trupeí M.A., Reichman R.C., Menegus M.A. Comparison of direct fluorescent antibody, acridine orange, wet mount, and culture for detection of *Trichomonas vaginalis* in women attending a public sexually transmitted diseases clinic // Sex Transm Dis. 1989; 16: 3: 127–131.
10. Spence M.R., Hollander D.H., Smit J., McCaig L., Sewell D., Brockman M. The clinical and laboratory diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection // Sex Transm Dis. 1980; 7: 4: 168–171.
11. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines 2002 // MMWR. 2002; 51: RR-6: 1–77.
12. Соколовский Е.В., Савичева А.М., Домейка М., Айламазян Э.К., Беляева Т.В. Инфекции, передаваемые половым путем. Руководство для врачей. МЕДпресс-информ, Москва, 2006; 256.
13. Radcliffe K.W. Introduction. European STD guidelines // Int. J. STD AIDS. 2001; 12: Supp. 3: 2–3.
14. Holmes K.K., Mardh P.A., Sparling P.F., Lemon S.M., Stamm W.E., Piot R., Wasserheit J.N. Sexually transmitted diseases. 1999; 724.
15. Eschenbach D.A., Hillier S., Critchlow C., Stevens C., DeRouen T., Holmes K.K. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 1988; 158: 4: 819–828.
16. Thomason J.L., Gelbart S.M., Anderson R.J., Walt A.K., Osypowski P.J., Broekhuizen F.F. Statistical evaluation of diagnostic criteria for bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 162: 1: 155–160.
17. Hallén A., Pahlson C., Forsum U. Bacterial vaginosis in women attending STD clinic: diagnostic criteria and prevalence of *Mobiluncus* spp. // Genitourin. Med. 1987; 63: 6: 386–389.

О повреждении мозга плода и новорождённого при цитомегаловирусной инфекции

Н.И. Кудашов, И.В. Орловская, О.Е. Озерова,
Е.Н. Калинина

Отделение патологии новорождённых
Научного центра акушерства, гинекологии
и перинатологии РАМН

Цитомегаловирус (ЦМВ) – является важным перинатальным «патогеном». В мировой медицинской практике вновь появилось внимание к цитомегаловирусной инфекции. Это связано с тремя обстоятельствами: во-первых, частыми повреждениями мозга у плода, которые удаётся выявить на ранних сроках беременности в связи с применением новейших технологий и возможностью точной идентификации вируса; во-вторых, нарастанием выявления инфицированности ЦМВ в популяции, в-третьих, более частой сероконверсией в период беременности.

Эпидемиология. Точных данных по распространению частоты инфицированности ЦМВ по России и даже по Москве нет. В различных регионах страны инфицированность этим перинатальным патогеном не одинакова. В Западной Европе (Франция, ФРГ, Испания) от 60 до 80 % всего населения инфицированы ЦМВ. Большая часть авторов утверждают, что в последние годы «инфицированность» этим патогеном будет «всеобщая» [7] (США, Израиль и др.), так как отмечается постоянное её нарастание. Есть веские основания утверждать, что частота инфицирования (наличие антител класса IgG – иммуноглобулинов к антигенам ЦМВ) зависит от возраста, социально-экономических условий, степени повреждения иммунной системы, числа половых партнеров и др. Наиболее часто (от 86 до 96 % случаев) инфекция выявляется у больных перенесших пересадку почек, гомосексуалистов и больных СПИДом (США).

Нами проводились многолетние, систематические исследования различных аспектов развития этой инфекции. Наши данные свидетельствуют о том, что в Москве за последние 20 лет ЦМВИ претерпела существенную эволюцию. Так, с 1988 по 1993 гг. антитела класса IgG у матерей и их новорождённых больных детей выявлялись лишь в 40–50 % случаев. Наши сероэпидемиологические исследования, проводившиеся в 1995–1999 гг. и в 2000–2002 гг. показали, что у женщин репродуктивного возраста, родивших детей с внутриутробной инфекцией, частота циркуляции антител к антигену ЦМВ класса IgG достигает высокого уровня (до 90 % от общего числа обследованных) и не имеет тенденций к снижению. В последние годы она достигла 95–96 % и, по-видимому, у женщин репродуктивного возраста будет в ближайшее время всеобщей. Это свидетельствует об отсутствии и неэффективности контроля у женщин за инфек-

циями, передающимися половым путем, в том числе ЦМВИ. Было установлено, что в 60–70 % случаев у больных имеются одновременно специфические антитела к нескольким перинатальным патогенам, например, к антигенам вируса герпеса (до 90 %) и в меньшей степени (до 26 %) к *Chlamydia trachomatis*.

ЦМВИ после пубертатного периода, особенно у женщин репродуктивного возраста распространяется в основном половым путём. Проявления инфекции большей частью стёртые, особенно у беременных. Она протекает в виде стёртой респираторно-вирусной инфекции или под «маской» другого заболевания. Поэтому своевременная диагностика этой инфекции затруднена. Специфически не проявляясь у женщины, у плода ЦМВИ вызывает врождённые тяжёлые повреждения центральной нервной системы, пороки развития почек, сердца и др. [2].

ЦМВИ – особенно опасна для беременных женщин. Убедительно доказано, что ЦМВ является причиной многоводия и одновременно развития водянки плода (A. Breinl, Lebmanu), угрозы и спонтанного прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточности. Выявление ЦМВ у мёртворождённых варьирует от 9 до 30 % (ФРГ, Франция). Инфекцию сложно выявить из-за несовершенства диагностики. Все проявления ЦМВИ у женщин и плода развиваются на фоне иммунодефицита. Особенно это чётко и часто проявляется у беременных женщин с миастенией, лимфогранулематозом, гиперандрогенией, которые получают стероидную, иммуносупрессивную терапию до и во время беременности.

Одним из главных способов распространения инфекции является половой путь передачи. Об этом свидетельствует одновременное наличие у больных антител к ВПГ и ЦМВ.

Большое число беременных женщин, особенно в последних триместрах беременности, заражаются при орогенитальных контактах (до 20 % и более).

Заражение ЦМВИ может происходить после трансфузии инфицированной крови. В Западной Европе и США 15–17 % образцов крови содержат ЦМВ. Кроме того, проникновение в организм ЦМВ может иметь место при трансплантации инфицированных донорских почек, костного мозга, сердца и др. В 20 % случаев причиной реакции отторжения – активация ЦМВ (ФРГ, США). Несовершенство диагностики ЦМВИ зачастую не позволяет доказать значимость вирусной агрессии при формировании того или иного патологического процесса. ЦМВИ является эндемичной во всех популяциях человека. Пути заражения плода, новорождённого, взрослого человека различны.

Около 40 % беременных женщин с первичной инфекцией передают ЦМВ своим плодам. Наиболее высокая степень трансмиссии инфекции наступает в третий триместр беременности, однако риск серьёзных фетальных повреждений особенно велик в первый триместр или в начале второго триместра беременности. Из 20 % врождённо инфицированных – 10 % имеют острые симптомы при рождении, из них 20 % погибают или остаются с типичными тяжёлыми осложнениями (P. Duff, 2005). Следует указать, что статистические сведения не одинаковы в различных странах и зависят от алгоритмов диагностики; последние направлены, к сожалению, к «удешевлению» из-за неэффективности мер борьбы с этой инфекцией даже в экономически развитых странах.

Заражение плода может осуществляться гематогенно-плацентарным путём, особенно при наличии первичной инфекции у женщины и при повреждении плаценты с нарушением её барьерной

функции. В 10–40 % случаев у плода признаки ЦМВИ проявляются сразу после рождения. Гематогенно-трансплацентарный путь инфицирования плода для ЦМВИ является основным и наиболее опасным из-за генерализации и поражения мозга.

Восходящим путём заражение происходит при наличии ЦМВ в цервикальном и вагинальном секретах, а также через инфицированные околоплодные воды. Интранатально заражаются до 5–7 % новорождённых как путём непосредственного контакта с инфицированными родовыми путями, инфицированным вирусом, материалом, так и при аспирации околоплодных вод, содержащих ЦМВ.

В постнатальном периоде новорождённые заражаются до 30 % случаев (данные ВОЗ) от выделений матери, содержащих вирус, слюну, мочу, выделения из гениталий, грудное молоко, кровь. Наши исследования показали, что антиген ЦМВ можно выявить и в ликворе, особенно при наличии у ребёнка генерализованной формы инфекции с церебральными повреждениями.

Врождённая ЦМВИ является причиной широкого круга аномалий мозга у новорожденного.

Изменения мозга у новорождённых опасны и проявляются большей частью постнатально; их эволюция при внутриутробном развитии изучена недостаточно. Замечательные достижения техники современного акушерства (УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) в сочетании применения культуры тканей для идентификации ЦМВ, позволили более точно представить варианты структурного повреждения головного мозга, вызываемые цитомегаловирусом. Скрининговая стратегия в большинстве зарубежных стран всей популяции беременных женщин, инфицированных в течение первого триместра

беременности, не производится, но обследуются женщины высокого риска с целью выявления патологии плода. Основным и первым методом обследования, дающим возможность подозревать повреждение плода ЦМВ, является УЗИ.

Иммунновирологический метод выявления ЦМВ у беременных женщин в настоящее время как универсальный скрининг не используется, так как 80 % женщин уже серопозитивны [7].

J.A. Droese и соавт. [4] обследовали 19 плодов (трансабдоминальным доступом), у которых подозревалась врождённая ЦМВИ; у 10 из них была хорошо документированная инфекция, но только у 5 из них были повреждения мозга. Были выявлены: перивентрикулярные кальцификаты, гидроцефалия, изменения паренхимы мозга и микроцефалия. Из 5 плодов – трое погибли, у одного из них к 18 месяцам жизни – отставание в развитии.

При врождённой ЦМВИ плода, диагностированной сонографически в течение II и III триместров беременности, были выявлены: уменьшение мозжечка, вентрикуломегалия, «гипоэхогенные» перивентрикулярные очаги и тяжёлые изменения церебральной «архитектуры» [5].

В другом, весьма подробном исследовании [6] дано описание плода с ЦМВИ, диагностированной на 30-й неделе с выраженной вентрикуломегалией, с билатеральными синехиями (тяжистыми структурами) в затылочном роге, ассоциированной с двумя субэпендимальными кистами и с точечными гиперэхогенными очагами. У матери этого плода клинических проявлений не отмечено.

J. Malinger и соавт. [7], наблюдали интравентрикулярную адгезию («слипание») у троих плодов, последние сочетались обычно с другими перивентрикулярными повреждениями мозга. Перивент-

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

ФИРМЫ «БИОТЕСТ ФАРМА ГМБХ», Германия

Немецкое качество - залог гарантированной вирусобезопасности и высокой эффективности.



За дополнительной информацией обращайтесь:

Представительство
«Биотест Фарма ГМБХ» в России:

117997 Москва, ул. Вавилова, д. 69, офис 411
Тел.: (495) 938 23 43
Факс: (495) 938 23 41

ПЕНТАГЛОБИН

Первый и единственный поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека для внутривенного введения, обогащенный IgM

Ещё один шанс выживания при сепсисе и септическом шоке

ИНТРАГЛОБИН

Стандартный поливалентный IgG-препарат в виде готового 5% раствора для внутривенного введения

Проверенная временем отличная переносимость

ИНТРАТЕКТ

Стандартный поливалентный IgG-препарат в виде готового 5% раствора для внутривенного введения

Изготовлен с использованием технологии очистки методом катионообменной хроматографии.

Хранится при комнатной температуре

НЕОЦИТОТЕКТ

Первый и единственный внутривенно переносимый анти-ЦМВ-гипериммуноглобулин (содержание антител к вирусу цитомегалии минимум 100 МЕ)

Единственная возможность терапии и профилактики цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин, новорожденных и детей раннего возраста

НЕОГЕПАТЕКТ

Первый внутривенно переносимый иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения (содержание антител к поверхностному антигену вируса гепатита В минимум 50 МЕ)

Стратегия немедленной защиты от гепатита В

рикулярные изменения, связанные с изменениями экзогенности, авторы наблюдали у 8 плодов.

Эти изменения могут быть обусловлены перивентрикулярной кальцификацией или отёком, как результат «трансэндимальной резорбции» цереброспинальной жидкости [9].

Надо полагать, что эти изменения, в частности кальцификация была начинающаяся, так как в ряде случаев эти изменения исчезали [10].

Перивентрикулярные кисты и некроз герминативного матрикса развивается в течение второго триместра беременности. Некроз матрикса особенно опасен до 20 недель беременности. Часть плодов (с нормальной перивентрикулярной экзогенностью) вероятно повреждаются ЦМВ в течение третьего триместра беременности и могут иметь активную инфекцию при рождении. Нормальное развитие, наблюдаемое у четырёх плодов, авторы объясняли тем, что перивентрикулярные повреждения могли быть удачно локализованы и изолированы или эти наблюдения связаны с «внутриутробным выздоровлением» [10].

Мы полагаем, что это можно объяснить гиперпродукцией матерью антител к ЦМВ и трансплацентарным переходом их плоду.

Аномалии мозжечка, связанные с ЦМВИ у плодов, были выявлены при магнитно-резонансной томографии. Наличие этих повреждений предполагает, что ЦМВИ у плода наступила перед 18 неделями, так как в это время заканчивается формирование мозжечка [7].

В подробной работе J. Malinger и соавт. [7] обследовали мозг плодов с доказанной цитомегаловирусной инфекцией в культуре клеток. Патологические проявления экзогенности в перивентрикулярном регионе были выявлены у всех плодов. Изменения экзогенности сочетались с другими патологическими процессами (у 5 плодов сочетались с вентрикуломегалией). Другие признаки фетальной инфекции сочетались с интравентрикулярной адгезией, перивентрикулярными кистами, изменением борозд и «артериальной васкулопатией», реже с гипоплазией мозжечка и мозолистого тела. Во всех случаях УЗИ оказалось основным методом диагностики повреждения мозга плода; в меньшей степени информационной ценностью обладала магнитно-резонансная томография.

Анализ иностранной литературы позволяет сделать заключение, что повреждение мозга плода цитомегаловирусной инфекцией – наиболее частая интракраниальная патология; она происходит чаще, чем мы об этом думаем. Выявляемые патологические изменения головного мозга плода: изменения экзогенности перивентрикулярных регионов в сочетании с уменьшением мозга, кортикальной дисплазией, гипоплазией мозжечка, мозолистого тела, наличие кист могут предполагать их цитомегаловирусную этиологию. Они являются показанием для исключения ЦМВИ у женщин трансвагинальной сонографией [7].

Получение иммуносерологических данных, демонстрирующих ЦМВИ, патологические перивентрикулярные сигналы, внутривентрикулярные экзогенные фокусы, внутрижелудочковые адгезии (слипания), вентрикуломегалия, повреждения борозд, патология мозжечка могут быть показанием для амниоцентеза, для подтверждения активной цитомегаловирусной инфекции в культуре тканей. Комбинация этих данных всегда ассоциируется с плохим неврологическим прогнозом [7].

Таким образом, по данным зарубежных специалистов [1–3], врождённая ЦМВИ – является ведущей причиной повреждения мозга у плода. Первичная ЦМВ-инфекция, по уточненным данным, встречается у 2,2 % беременных женщин, а серо-

логические или культуральные доказательства внутриутробной ЦМВИ получаются от 0,2–2,2 % живорождённых новорождённых [3].

Диагностическая концепция: беременная женщина высокого риска → трансвагинальная сонография (в корональной и саггитальной плоскостях сканирования) → повреждение мозга плода → доказательства наличия ЦМВ (анти ЦМВ IgM) → амниоцентез → заражение культуры тканей → демонстрация ЦМВ → или анти ЦМВ IgM в крови плода [4, 5, 7].

Дополнительным методом обследования служит магнитно-резонансная томография. Таков алгоритм выявления повреждений плода цитомегаловирусной этиологии. Такая технология позволяет выявить повреждение мозга на самых ранних этапах развития плода, в первый период развития инфекции.

В России из-за материальных трудностей такие исследования почти не проводятся. Изменения мозга выявляются в основном постнатально.

В качестве примера заражения плода на ранних сроках беременности, привожу выписку из истории болезни № 53 за 2006 год ребёнка матери 24 лет. Ребёнок в отделении находился с диагнозом: генерализованная цитомегаловирусная инфекция, энцефалит, судорожный синдром, кальциноз мозга, экссудативный перикардит; пневмония; гипотрофия. Родился от первой беременности, методом ПЦР в 12 недель выявлен антиген ЦМВ, в крови матери методом ИФА обнаружены антицитомегаловирусные антитела класса IgM; не лечилась. Во втором триместре по данным УЗИ обнаружена гипотрофия плода, врождённые пороки развития головного мозга. Методом ПЦР в моче беременной вновь обнаружен антиген цитомегаловируса, а в крови – антицитомегаловирусные антитела класса IgM. В III триместре – не лечилась и не обследовалась. Роды первые, на 39-й неделе гестации, самопроизвольные, околоплодные воды зеленые. Ребёнок извлечён в асфиксии средней тяжести, с оценкой по шкале Апгар 4/7 баллов. Вес при рождении составил 1710 г, длина – 40 см, окружность головы – 25,5 см.

Состояние после рождения крайне тяжёлое: появились тонико-клонические судороги, которые сохранялись до 8 суток. Появились дыхательные нарушения, приступы глубоких апноэ с падением сатурации и брадикардией. С 1 по 7 сутки жизни проводилась искусственная вентиляция лёгких. Отмечалась тенденция к брадикардии (до 90 в 1 мин), приглушение тонов сердца. Многократные и длительные исследования крови и мочи, букальной слюны на ЦМВ (от 06.02, 14.02, 24.02, 26.02, 07.03) ПЦР оказались резко положительными; в то же время исследования на другие перинатальные патогены (ВПГ, хламидии, уреоплазму и др.) – результаты были отрицательными. ИФА анализ крови на ЦМВ – IgM – оказался отрицательными.

Интересно отметить, что даже на фоне многократных внутривенных вливаний цитотекта и иммуноглобулина Нижегородского производства исследования ПЦР на ЦМВ – антиген в моче – сохранялись резко положительными и в динамике терапии не менялись.

Массивное введение специфических антител оказалось безрезультатным. В крови ребёнка выявлялись противцитомегаловирусные антитела, соответствующие острой фазе инфекции. В анализе крови отмечена лейкопения до 6,0 тыс. и тромбоцитопения до 80–100 тыс., длительно держались специфические противо-

цитомегаловирусные антитела, соответствующие острой фазе.

При УЗИ головного мозга: недоразвитие лобных долей, нарушение формирования коры головного мозга, множественные участки глиофиброза, **минерализационная васкулопатия**. При УЗИ внутренних органов выявлено увеличение размеров печени до +5 см, структура печени и почек с измененными очагами экзогенности.

Клинические проявления были обусловлены течением врождённой генерализованной цитомегаловирусной инфекции, преждевременным закрытием большого родничка, кардиопатией. В динамике отмечено прогрессирование гепатоспленомегалии (+6,5–7,0 см). При эхокардиографии выявлена кардиомегалия, экссудативный перикардит. Отмечено нарастание лейкопении, тромбоцитопении с развитием геморрагической сыпи и анемии до 80 г/л, что потребовало трансфузии эритроцитарной массы. При люмбальной пункции от 10.02: белок – 0,66 г/л, цитоз – 10–16/л, N – 0,52, L – 0,48; в анализе крови – тромбоцитопения – до 91.

Проведена комплексная терапия (роцефин, сульперазон курсами и др.), антиконвульсантная терапия (фенobarбитал 0,01 × 3 р, вальпроат натрия), многократно внутривенно вводился цитотект и другие иммуноглобулины, актовегин в/м и др.

Терапия оказалась малоэффективной из-за далеко зашедших изменений в различных органах (полиорганная недостаточность), в постоянном выделении антигена цитомегаловируса в моче, крови, несмотря на специфическую терапию цитотектом. В динамике отмечалось прогрессирование гепатоспленомегалии (до 7–5 см), нарастание экссудата в перикарде, повышение температуры, нарастание лейкопении и тромбоцитопении, развитие геморрагической сыпи. На 18 день отмечено появление пневмонии, возможно ЦМВ этиологии, проводилась ИВЛ – 5 дней. В крови сохранялась лейкопения, нейтропения.

При повторной эхоэнцефалографии отмечены множественные кальцификаты во всех отделах головного мозга (кальциноз мозга), нарушение формирования коры головного мозга, множественные участки глиоза, левосторонняя внутрижелудочковая гидроцефалия, нарушение дифференцировки мозгового вещества.

DS: генерализованная цитомегаловирусная инфекция, микрогирия, энцефалит, судорожный синдром, кальциноз мозга. Кардиопатия. Правосторонняя пневмония. Задержка внутриутробного развития по диспластическому типу. Ребёнок погиб на 57-е сутки жизни. Оценка течения болезни и результатов обследования свидетельствует о раннем заражении плода.

Развитие множественных кальцификатов безусловно свойственно цитомегаловирусной инфекции, особенно соответствует раннему поражению мозга плода. Структурные нарушения обусловлены изменением процессов миграции нейронов. Следует заметить, что тяжёлые повреждения мозга сопровождаются длительной инфекционной активностью (наличие анти-ЦМВ – антител IgM в крови и ликворе, резко положительной ПЦР), особенно при отсутствии терапии беременной.

Точная диагностика врождённой ЦМВИ у плода с демонстрацией наличия вируса в культуре тканей в нашей стране не возможна из-за недостаточного финансирования.

Врождённые проявления ЦМВИ выявляются в основном после рождения ребёнка. Имеются определённые сходства и различия в клинике гер-

пес-вирусной и ЦМВ инфекций. При серьёзной цитомегаловирусной инфекции поражаются ретикулоэндотелиальная и лимфоидная системы, её острое течение обусловлено отсутствием специфических противовирусных средств. Однако следует подчеркнуть способность ЦМВИ к хронизации, локализации, но в отличие от герпес-вирусной инфекции – отсутствие некротизации.

Частота внутриутробных повреждений различных органов и систем ЦМВ, по данным различных авторов, не одинакова. По уточненным данным Центра, наиболее частой находкой являются поражения мозга: кисты в перивентрикулярных областях на фоне отсутствия подъёма специфических IgM антител (до 45–56 %) с вентрикуломегалией или без, кальцинация мозговых сосудов, кальцификаты, гипертензионно-гидроцефальный синдром. Эти изменения, очевидно, свидетельствуют о заражении плода в начале II триместра беременности. При генерализованной форме врожденной ЦМВИ (до 5–7 %) проявления перенесённого диффузного энцефалита: кортикальная атрофия, патология миграции нейронов в сочетании с патологическими проявлениями поражения белого вещества, поражение подкорковых вегетативных ганглиев, недоразвитие лобных долей, перивентрикулярных зон, реже гипоплазия мозжечка, мозолистого тела, выявляются в основном при МРТ. Эти поражения в тяжёлых случаях могут быть в различных сочетаниях. Для уточнения поражения отдельных структур приходится производить магнитно-резонансную томографию.

ЦМВИ новорождённого с повреждением мозга сопутствуют отдаленные последствия (до 50 %): умственная отсталость, церебральная недостаточность, атрофия зрительного нерва, хориоретинит (до 12 %) и др. Все эти морфологические изменения сопровождаются различными неврологическими проявлениями: от лёгких церебральных изменений до серьёзного судорожного, гипертензионно-гидроцефального синдромов, церебральной недостаточности.

Одним из проявлений ЦМВИ является блокада ликвороносных путей (до 7–8 % из числа перинатальных повреждений мозга вирусной этиологии). Другой точкой «приложения» ЦМВ являются сосудистые сплетения с последующим образованием кист.

Наши наблюдения [1] показали, что минерализационная васкулопатия («кальцификация» – по терминологии зарубежных авторов) мозговых сосудов, сопровождающая ЦМВИ, может быть причиной судорожного синдрома у новорождённого. Судорожный синдром в этом случае возникает с первых часов после родов и продолжается до 5 дней и более. Это состояние требует тщательного специфического лечения цитотектом, антиконвульсантами, актовегином. Внутриутробная гидроцефалия у плода довольно часто связывается с ЦМВ (ФРГ, Австрия).

Помимо повреждений мозга ЦМВИ у новорождённых сопровождается поражением висцеральных органов. Наиболее опасным для жизни и распространённым является пневмония, особенно на фоне иммунодефицита. Гепатоспленомегалия на фоне гипербилирубинемии, затянувшейся желтухи – наиболее частое явление. Гипербилирубинемия может быть единственным и длительным проявлением (до 10–12 дней) ЦМВИ. Тромбоцитопения – наиболее частое проявление генерализованной формы ЦМВИ, почти всегда сопровождается геморрагической сыпью. Диагностические подходы излагались с исчерпывающей полнотой [1].

Можно упомянуть, что методом дифференциации повреждений мозга является детекция специ-

фических анти-ЦМВ иммуноглобулинов IgG и IgM в ликворе и накопление их при повторных определениях, сравнение их с уровнем в крови младенца и с одновременным определением референс-антител (к другому возбудителю) делает диагноз наиболее точным. Необходимо учитывать результаты обследования матери (ИФА-методом антитела и антигены РСРметодом), при этом до и в динамике беременности.

Пути терапии. Химиотерапия делает лишь первые шаги. Ганцикловир (цимевен) – препарат сходный с ацикловиром, но в 50 раз активнее его в плане воздействия на ЦМВ. У беременных этот препарат не используется из-за токсического воздействия. Ганцикловир применяется только для лечения хориоретинита у взрослых.

Фоскарнет – действует на ЦМВ, применяется для терапии больных пневмонией, однако он нефротоксичен и у новорождённых почти не применяется.

Интерферонотерапия – находится в фазе исследования.

Единственным специфическим препаратом, применяемым для терапии и профилактики является гипериммунный иммуноглобулин для внутривенного вливания – **цитотект** (неоцитотект). Цитотект готовится из крови специально отобранных доноров, которые имеют высокий титр противцитомегаловирусных антител. В 1 мл цитотека содержится не менее 50 единиц антител против ЦМВ (единицы эталонного препарата Института Пауля Эрлиха). Иммуноглобулин соответствует евростандарту качества. Кроме того, в цитотект входит широкий спектр антител к микробным возбудителям, вирусным агентам – перинатальным патогенам. Нами проводилось клинико-иммунологическое контролируемое изучение цитотека (Н.И. Кудашов, О.В. Орловская) у 60 больных ЦМВИ. Было убедительно доказано, что цитотект оказывает в комплексе с традиционной терапией выраженный клинико-иммунологический эффект. Дозы цитотека для терапии ЦМВИ у новорождённых 2–4 мл/кг массы тела; при наличии энцефалита и серьёзных неврологических изменений введение повторяются многократно.

Постоянным компонентом терапии ЦМВИ у новорождённых является антибиотикотерапия. В этиологическом отношении почти все инфекционные болезни у новорождённых вызываются смешанной вирусно-бактериальной флорой. При ЦМВИ, особенно при наличии пневмонии, активация вторичной бактериальной флоры происходит быстро – с первых дней. Выбор antimicrobных препаратов производится эмпирически и основывается на большом опыте и знании спектра возможных возбудителей и особенностей действия антибиотика. Для эмпирической стартовой терапии целесообразно выбрать антибиотик, а лучше два антибиотика (при серьёзных случаях) с широким спектром действия, обладающих возможностью действовать на все возможные «перинатальные патогены».

Одним из таких антибиотиков является сульперазон. Он представляет собой комбинацию цефалоспориона с ингибитором β -лактамаз – сульбактамом (цефалоспорин III поколения). Сульперазон используется внутривенно (в первые 2–3 дня) и внутримышечно дважды в день в дозе 80–100 мг/кг массы тела; курс терапии от 8 до 14 дней – не менее 7 дней. Иммуноглобулины для внутривенного вливания и антибиотики (цефалоспорин III поколения + нетромицин) **входят в стандарт терапии**. Они являются безвредными, эффективными, существенно сокращают длительность пребывания ребенка в стационаре (до 10–11 дней). Кроме того, следует отметить отсутствие внутрибольничных инфекций, рецидивов и заболеваний после выписки в домашних условиях.

При наличии явных церебральных поврежденных инфекционной этиологии у ребенка методом выбора является роцефин. Этот препарат обладает способностью накапливаться в ликворе; курс терапии в этом случае (одновременно с иммуноглобулинами для внутривенных вливаний) должен быть не менее 10 дней. При этом необходим контроль за специфическими анти-ЦМВ антителами и динамикой РСР в моче.

Специфическая терапия цитомегаловирусной инфекции не разработана. Химиотерапия этой инфекции делает первые шаги. Диагностика и особенно терапия цитомегаловирусной инфекции требуют дальнейшего изучения вирусологами, иммунологами, патоморфологами и др.

В настоящее время мы находимся в начале пути борьбы с этой инфекцией.

Литература

1. Кудашов Н.И. Поражения ЦНС у новорожденных с герпес-вирусной инфекцией. В кн.: Новорожденные высокого риска. М.: 2006; 104–115.
2. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. В кн.: Плацентарная недостаточность и инфекция. М.: 2004.
3. Stagno S., Pass R.F., Cloud I. et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus and clinical outcome // JAMA. 1986; 256: 1904–1908.
4. Droese J.A., Dennis M.A., Thickman D. Infection in utero: us findings in 19 cases // Radiology. 1991; 178: 369–374.
5. Tassin I.B., Maclad N.F., Stewart R.R., Bell M.E. Cytomegalic inclusion disease: infanterine sonographic diagnosis using findings involving the brain // AJNR Am. J. neuroradiol. 1991; 12: 117–122.
6. Achiron R., Pinhas-Hamiel O., Lipitz S. et al. Prenatal ultrasonographic diagnosis of fetal cerebral ventriculitis associated with asymptomatic cytomegalovirus infection // Prenatal Diagn. 1994; 14: 523–526.
7. Malinge G., Lev D., Zahalka N., Aroia Z.B. et al. Fetal Cytomegalovirus infection of the brain: The spectrum of somographic findings. // Am. J. neuroradiol. 2003; 24: 28–32.
8. Boppana S.B., Fowler K.B. Vaid et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection // Pediatr. Radiol. 1998; 28: 83–85.
9. Daneman A., Lobo E., Mosskin M. Periventricular band of increased echogenicity: edema or calcification? // Pediatr. Radiol. 1998; 28: 83–85.
10. Frank D.J., DeVaux W.D., Perkins J.R., Perrin E.V. Fetal ascites and cytomegalic inclusion disease // Am. J. Dis child. 1996; 112: 604–607.

СПКЯ: кардиоваскулярные риски и влияние на них терапии сиофором

Г.Е. Чернуха, И.В. Блинова

НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова
Росмедтехнологий

Научные исследования последних лет убедительно свидетельствуют о том, что синдром поликистозных яичников (СПКЯ) ассоциируется не только с гормональными нарушениями, следствием которых является эндокринное бесплодие и гирсутизм, но и с целым рядом метаболических нарушений, которые позволяют рассматривать его в качестве предиктора сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. На основе гемодинамических и ангиографических методов было установлено, что у женщин с СПКЯ, несмотря на молодой возраст, могут выявляться изменения сосудистой стенки, зачастую проявляющиеся увеличением толщины интима-медиа каротидных, а также появлением кальцификатов коронарных артерий [3, 4]. Известно, что начальным этапом развития атеросклероза и сопряжённым с ним заболеваний является поражение эндотелия. Результаты ряда исследований указывают на то, что для СПКЯ характерна дисфункция эндотелия, проявляющаяся дисбалансом синтеза вазоконстрикторных и вазодилатирующих субстанций, таких как эндотелин-1 (ЭТ-1) и оксид азота [5, 6]. Увеличение продукции ЭТ-1 и снижение оксида азота, обладающего протективными свойствами, играет важную роль в развитии атеросклероза. Возникновение ЭД при СПКЯ одни авторы связывают с гиперандрогенией [7, 8], другие с инсулинорезистентностью (ИР) и гиперинсулинемией (ГИ), свойственными для данного контингента больных, которые оказывают негативное влияние на функцию эндотелия как за счёт снижения продукции оксида азота, воздействия на сигнальные пути действия инсулина, так и за счёт влияния на секрецию цитокинов в жировой ткани, таких как ФНО и ИЛ-6 [9, 10].

Избыточная секреция этих веществ часто ассоциируется с возрастанием продукции высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), который рассматривается как маркер хронического субклинического воспаления, играющего важную роль в процессе атерогенеза. Тесная связь указанных изменений с ИР явилась научным основанием для применения лекарственных средств, коррегирующих ИР и ГИ, не только с целью нормализации гормональных параметров и восстановления фертильности, но и с целью возможного снижения рисков раннего формирования ССЗ у женщин с СПКЯ. В зарубежной литературе имеется относительно небольшое число исследований, посвящённых этому вопросу, результаты которых подтверждают целесообразность их клинического использования. В связи с этим, представляет интерес изучение этого аспекта проблемы на российской популяции женщин репродуктивного возраста, имеющих СПКЯ.

Целью исследования явилась оценка факторов риска ССЗ у больных с СПКЯ, их взаимосвязи с эндокринно-метаболическими параметрами и реакции на терапию метформинном.

Материал и методы

В исследование были включены 63 женщины с СПКЯ в возрасте от 18 до 37 лет (средний возраст $23,9 \pm 4,5$ лет), с массой тела $68,4 \pm 15,3$ кг (средний ИМТ $25,2 \pm 5,5$ кг/м²). Избыточный вес имели 14 (22,2 %) больных, ожирение I степени – 4 (6,3 %), ожирение II степени – 5 (7,9 %). Для всех больных были характерны нарушения менструального цикла, которые у 52 (82,5 %) больных проявлялись олигоменореей, у 11 (17,5 %) – вторичной аменореей. Во всех случаях отмечалось увеличение объёма яичников (средний объём левого яичника составил $18,8 \pm 3,8$ см³, правого – $17,3 \pm 2,9$ см³). Диагностика СПКЯ проводилась согласно рекомендациям, предложенным в 2003 году Объединённым Конгрессом Европейского общества репродукции человека и Американского общества репродуктивной медицины [11].

Критериями исключения являлось отсутствие на момент исследования острого инфекционного процесса, отмена приёма лекарственной терапии в течение последних 3 месяцев, в т. ч. гормональной, гипотензивной и гиполипидемической. Группу контроля составили 15 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом, подобранных по весу и возрасту (средний возраст $29,5 \pm 3,3$ лет, средняя масса тела $68,3 \pm 3,9$ кг).

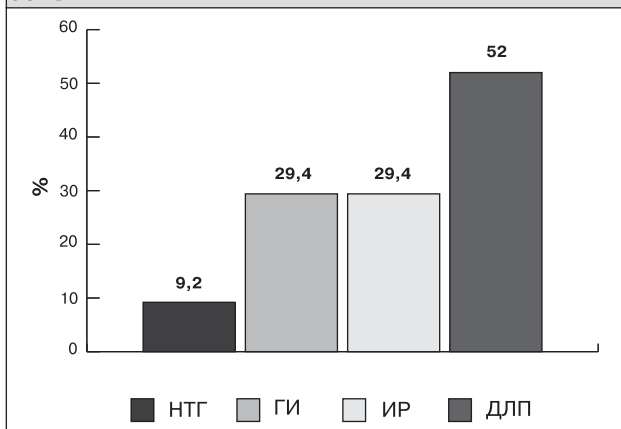
Пациенткам основной группы после исходного обследования назначался 6-месячный курс терапии метформинном (Сиофор 500, Berlin-Chemie/Menarini AG, Германия) в суточной дозе 1500 мг, в непрерывном режиме.

Протокол исследования включал динамическую оценку (исходно и через 6 месяцев терапии) антропометрических параметров (масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ) и композиционного состава тела при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) на аппарате фирмы «Lunar» с использованием программы «Total body» (США). На 2–4 день самостоятельного или индуцированного менструального цикла радиоиммунными методами проводилось определение содержания гормонов в сыворотке крови: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина (ТЭСГ), общего тестостерона (Т), эстрадиола (Э2), 17-оксипрогестерона (17-ОН), дегидроэпиандростерон сульфата (ДЭАС). Производился расчёт индекса свободных андрогенов (ИСА) по формуле $T \times 100 / TЭСГ$.

Эхографию органов малого таза проводили трансвагинальным датчиком на аппарате фирмы Aloka-SSD 650 (Япония).

ГИ и нарушения углеводного обмена диагностировались на основе результатов перорального 2-х часового ГТТ с 75 г глюкозной нагрузкой. Уровни глюкозы и ИРИ определялись натощак, а также каждые 30 минут в течение последующих 2 часов исследования. Нарушения толерантности к глюкозе диагностировались согласно рекомендациям IDF 2005 года [12]. Количественная оценка гликемических и инсулиновых ответов на глюкозную нагрузку проводилась расчётным путём по величинам молярных площадей (S) под соответствующими секреторными кривыми, рассчитанными по трапециевидному правилу. О наличии ИР судили по индексам НОМА (глюкоза натощак (ммоль/л) × ИРИ натощак (мкЕД/мл)/22,5 и Caro (глюкоза натощак (ммоль/л)/ИРИ натощак (мкЕД/мл).

Рис. 1. Частота метаболических нарушений в группе больных с СПКЯ



Состояние липидного спектра крови оценивали по основным показателям, характеризующим обмен и транспорт липидов: общему холестерину (ХС), ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, коэффициенту атерогенности (КА), уровню аполипопротеинов А1 и В (апоА1, апоВ), коэффициенту апоВ/апоА1, уровню ЛП(а). Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак спустя 12 ч после приёма пищи. При анализе данных использовали Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике от 2005 г [13].

Концентрация высокочувствительного СРБ проводилась методом ELISA с использованием сыворотки и реактивов CardioPhase hsCRP (Германия) в лаборатории экспериментальной биохимии (руководитель проф. Мосенко В.П.) ФГУ РКНПК Росмедтехнологий.

Определение ET-1 проводилось с помощью коммерческих наборов ENDOTHELIN (1–21), Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co (Австрия) на приборе Tecan Sunvisе с использованием ЭДТА-плазмы в лаборатории экспериментальной биохимии (руководитель проф. Мосенко В.П.) ФГУ РКНПК Росмедтехнологий.

Определение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), отражающей функциональное состояние стенки сосудов, проводилось с помощью дуплексного сканирования плечевой артерии при реактивной гиперемии после механической артериальной окклюзии с помощью ультразвука высокого разрешения (12 МГц) аппаратом Vivid-7 GE Medical System на базе «Отдела новых методов исследования и диагностики» ФГУ РКНПК Росмедтехнологий.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» версия 6, StatSoft Inc. (США).

Результаты

Изучение гормонального фона показало наличие повышенного индекса ЛГ/ФСГ у 33,3 % больных с СПКЯ. Гиперандрогения, подтверждённая повышенным уровнем Т, была диагностирована у 34 (54 %) пациенток, у 44 (69,8 %) – выявлено снижение сывороточного уровня ТЭСГ.

Несмотря на нормальные показатели тощачковых уровней глюкозы и ИРИ (4,39 ± 2,1 ммоль/л, 8,21 ± 4,2 соответственно), проведение ГТТ позволило выявить нарушение толерантности к глюкозе у каждой десятой больной с СПКЯ, а ГИ и ИР – почти у третьей (рис. 1). В каждом втором случае была диагностирована дислипидопроотеидемия (ДЛП), в 40 % проявляющаяся изолированной гиперхолестеринемией и в 13,2 % – гипоальфалипопротеидемией.

Таблица. Влияние 6-месячного курса терапии Сиофором на некоторые эндокринно-метаболические параметры больных с СПКЯ

	До лечения сиофором	После лечения сиофором	Достоверность различий
ЛГ, МЕ/л	10,8	8,2	Нд
Тобщ., нмоль/л	2,67	2,3	Д
17-ОП	4,2	3,3	Д
ТЭСГ	40,56	68,9	Д
S глюкозы	13360	11270	Нд
S ИРИ	6411	5210	Нд

Несмотря на отсутствие межгрупповых различий по антропометрическим показателям, согласно данным ДРА, в группе больных с СПКЯ средний показатель общего содержания жировой ткани оказался достоверно более высоким (38,4 ± 8,1 %), чем в группе контроля (28,3 ± 6,7 %) (p = 0,004). Это сочеталось с более высокими значениями индекса А/Г (соотношения андройдного и гиноидного жира), отражающего характер распределения жировой ткани, чем в группе контроля (соответственно 0,94 ± 0,4 и 0,77 ± 0,1) (p < 0,05).

Согласно результатам пробы с реактивной гиперемией, в группе больных с СПКЯ средний показатель ЭЗВД составил 9,62 ± 3,71 %, что было на 36,2 % ниже его значений в группе контроля (15,07 ± 5,85 %) (p = 0,001). Понижение ЭЗВД ниже нормативных значений (менее 8 %), свидетельствующее о наличии эндотелиальной дисфункции (ЭД), выявлено у 18 (28,6 %) больных, тогда как в контрольной группе среди женщин, сопоставимых по возрасту и ИМТ, подобных изменений не выявлено. Проведение корреляционного анализа позволило установить обратную зависимость ЭЗВД с ИМТ (r = -0,398), процентным содержанием андройдного жира (r = -0,328) и уровнем ТГ в сыворотке крови (r = -0,209).

У женщин с СПКЯ уровень сывороточного ET-1 составил 1,85 ± 1,4 фмоль/л, что в 5 раз превышало его значения в группе контроля (0,4 ± 0,54 фмоль/л) (p = 0,004). Выявлена прямая зависимость концентрации ET-1 от общей массы жировой ткани (r = 0,215).

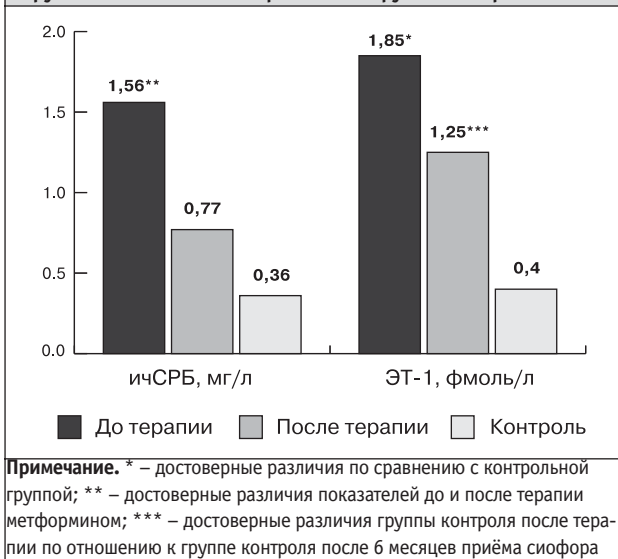
При изучении маркеров субклинического хронического воспаления установлено, что среднее содержание вчСРБ в группе больных с СПКЯ составило 1,56 ± 1,2 мг/л, тогда как в группе контроля значения этого показателя были почти в 5 раз более низкими (0,36 ± 0,1 мг/л) (p < 0,01). Повышенное содержание (более 3 мг/л) уровня вчСРБ диагностировано у каждой четвертой 16 (25,4 %) больной с СПКЯ и лишь у 1 (6,7 %) пациентки в группе контроля. Корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь вчСРБ с уровнем ИРИ на фоне ГТТ (r = 0,447), ТГ (r = 0,428), общим количеством жировой ткани (r = 0,484) и ещё в большей степени с андройдным её компонентом (r = 0,555), а также обратную зависимость – с ЛПВП (r = -0,304).

Шестимесячный курс терапии Сиофором привёл к значительному улучшению основных показателей гормонального фона, о чём свидетельствовало достоверное снижение уровня Т, 17-ОП, ТЭСГ (таблица). Под влиянием терапии частота ГА снизилась на 75 %, продукция ТЭСГ возросла на 40 %.

Несмотря на отсутствие достоверного снижения средних уровней глюкозы и ИРИ после 6 месяцев приёма Сиофором частота ИР и ГИ снизилась в 2 раза и составила соответственно 15,4 % и 16,1 %. На фоне проведённой терапии отмечена положительная динамика и в показателях липидного спектра крови, что проявлялось снижением частоты гиперхолестеринемии на 32 %.

Под влиянием терапии масса тела пролеченных больных снизилась с 68,4 ± 15,3 кг до 54,9 ± 11,7 кг

Рис. 2. Динамика средних уровней вЧСРБ и ЭТ-1 на фоне терапии в группе больных с СПКЯ в сравнении с группой контроля



($p < 0,05$). Результаты оценки композиционного состава тела свидетельствуют о достоверном снижении процентного содержания общей массы жировой ткани (с 38,4 % до 34,6 %) ($p < 0,05$) и её более благоприятном перераспределении, что подтверждает понижение индекса А/Г с 0,93 до 0,89.

Коррекция эндокринных и метаболических нарушений повлекла за собой регуляцию ритма менструаций у 45 % больных с СПКЯ, включая 21 % из числа аменореи.

Оценка влияния терапии на маркеры ЭД показала, что несмотря на тенденцию к снижению среднего показателя ЭЗВД, после 6 месяцев приёма сиофора его значения сохранялись достоверно более низкими ($10,3 \pm 2,66$ %) по сравнению с таковыми в группе контроля ($15,07 \pm 5,855$). Частота выявления ЭД существенно не изменилась и составила 23,8 %. Динамическая оценка сыровоточного содержания биохимического маркера ЭД – ЭТ-1 выявила тенденцию к его снижению (рис. 2). Как видно из представленных на рисунке данных под влиянием проведённой терапии отмечено двукратное снижение уровня вЧСРБ, средние значения которого достоверно не отличались от группы контроля.

Обсуждение

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о повышенном риске развития ССЗ у

женщин с СПКЯ. Так, Dahlgren с соавторами [14] в большом проспективном исследовании определили, что у женщин с СПКЯ риск возникновения инфаркта миокарда повышен в 7,4 раза и это в значительной мере связано с наличием ожирения. Исследования D. Sibula с соавторами (2000) показали более высокую частоту кальцификации коронарных артерий у женщин с СПКЯ в возрасте 30–45-лет [15]. В научных исследованиях, проведённых на более молодой популяции женщин с СПКЯ, также были получены данные, указывающие на наличие факторов риска ССЗ, таких как ожирение, наличие атерогенных форм ДЛП, повышение маркеров ЭД [1,3,6,7]. Вместе с тем, T. Pierpoint и соавторы не нашли ожидаемого увеличения смертности от заболеваний системы кровообращения у женщин с СПКЯ [16]. Аналогичные результаты были получены S. Wild и соавторами [17]. Причиной этого может быть возрастное «стирание» различий профиля факторов риска СС патологии между больными с СПКЯ и остальной популяцией женщин к периоду менопаузы, в который и проводились данные исследования [15, 18]. В то же время S. Wild отмечает сохранение таких различий в постменопаузе, хотя и с меньшей их выраженностью [17].

В наше исследование были включены молодые женщины (в возрасте от 18 до 37 лет) с СПКЯ, которые обращались к гинекологу по поводу нарушений менструального цикла или бесплодия и не предъявляли жалоб со стороны ССС. В соответствии с поставленной целью было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование больных, включающее не только оценку эндокринно-метаболических показателей, но и факторов, способствующих возрастанию риска развития ССЗ. Несмотря на относительно низкую частоту наличия избыточной массы тела и ожирения среди больных, включённых в исследование, у каждой второй была диагностирована ДЛП, чаще характеризующаяся увеличением уровня ХС и снижением ХС ЛПВП, у каждой третьей выявлена ИР и ГИ, у каждой десятой – НТГ. Полученные результаты подтверждают многочисленные данные литературы [1,2] и результаты наших ранее проведённых исследований [19, 20] о высокой частоте метаболических нарушений у молодых женщин с СПКЯ, которые могут лежать в основе развития метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний, таких как СД 2 типа и кардиоваскулярная патология.

Изучение функциональных и биохимических маркеров ЭД, являющейся предиктором развития

Информация о препарате

СИОФОР® (Берлин-Хеми АГ / Менарини Групп, Германия)

Метформина гидрохлорид

Таблетки 500 мг; таблетки 850 мг; таблетки 1000 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Сахароснижающее средство из группы бигуанидов.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа (инсулиннезависимый), особенно в сочетании с ожирением при неэффективности диетотерапии.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Метформин – это бигуанид, обладающий сахароснижающим действием и обеспечивающий снижение как базальной, так и постпрандиальной (после приёма пищи) концентрации сахара в крови. Метформин не стимулирует секрецию инсулина и поэтому не приводит к гипогликемии.

Действие метформина основывается на следующих механизмах: снижение выработки глюкозы в печени из-за угнетения глюконеогенеза и гликогенолиза; повышение чувствительности мышц к инсулину и, следовательно, улучшение поглощения глюкозы на периферии и её утилизации; угнетение всасывания глюкозы в кишечнике.

У человека метформин обладает, независимо от его влияния на уровень сахара в крови, благоприятным действием на жировой обмен, приводит к снижению общего холестерина, холестерина низкой плотности и триглицеридов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Начинают с суточной дозы 1–2 таблетки Сиофор® 500 или 1 таблетки Сиофор® 850 (что соответствует 0,5–1 г или 0,85 г метформина гидрохлорида), затем её увеличивают с интервалами в 5–7 дней до суточной дозы: 3–6 таблеток Сиофор® 500 или 2–3 таблетки Сиофор® 850 или 1–3 таблетки Сиофор 1000®. (Обычно суточная доза составляет 1700–2000 мг метформина гидрохлорида. Максимальная суточная доза метформина гидрохлорида – 3000 мг.)

Разделы: Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

ССЗ, в группе больных с СПКЯ позволило выявить полуторократное снижение ЭЗВД, пятикратное повышение сывороточного содержания ЭТ-1 и вчСРБ по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля, в которую были включены женщины того же возраста, не имеющие эндокринно-метаболических нарушений. Согласно полученным результатам, ЭД имеет место примерно у каждой четвертой больной с СПКЯ, о чём свидетельствует снижение ЭЗВД (28,6 %), сочетающееся с повышением сывороточного уровня ЭТ-1, и увеличении концентрации вчСРБ (24,6 %). В работе G. Paradisi 2001 года приводятся данные о более выраженном снижении ЭЗВД, которое составило 50 % [6]. Эти различия, вероятно, связаны с тем, что в данное исследование были включены женщины с более высоким ИМТ. Это предположение подтверждается полученными нами данными о наличии обратной корреляционной зависимости между ЭЗВД и ИМТ, а также между ЭЗВД и процентным содержанием андройдного жира, избыток которого был выявлен по данным ДРА у больных с СПКЯ. Повышенное содержание общей массы жировой ткани с преимущественно андройдным её распределением, можно рассматривать в качестве одной из основных причин повышения сывороточных уровней ЭТ-1 и вч СРБ, что подтверждается математически доказанной положительной взаимосвязью между этими параметрами. Негативное влияние избытка жировой ткани на функцию эндотелия может опосредоваться как частым её сочетанием с ГИ и ИР, сопровождающейся усиленным липолизом, высвобождением свободных жирных кислот, вызывающих нарушения функции эндотелия [21, 22], так и избыточной секрецией адипоцитокинов (Ил-6, ФНО- α) [23, 24]. В проведённом исследовании не было получено данных, указывающих на взаимосвязь ЭД с яичниковой ГА, хотя выявлена зависимость с уровнем ИРИ, который часто сочетается с избыточным содержанием андрогенов. Относительно роли ГА и механизмов её влияния на функциональное состояние эндотелия однозначного мнения нет. В одних исследованиях этой зависимости установлено не было [8], тогда как в других была обнаружена связь снижения ЭЗВД с повышением уровня тестостерона [3,7]. Хотя это влияние рассматривалось как опосредованное через модуляцию чувствительности к инсулину [25]. На состояние сосудистой стенки у женщин с СПКЯ могут влиять и нарушения липидного спектра крови, характеризующиеся как повышенным уровнем ХС, так и ТГ, которые могут вызывать дисфункцию эндотелия даже при отсутствии ИР [22].

Эндокринно-метаболические расстройства, приводящие к нарушению репродуктивной функции, часто сочетающиеся с ЭД, послужили основанием для назначения терапии метформином (Сиофором), который является эффективным и экономичным лекарственным средством, позволяющим достичь регуляции менструального цикла у 50–75 % больных [3, 26]. Полученные нами данные свидетельствуют о снижении частоты ГА на 75 %, что сочеталось с коррекцией ИР, ГИ, частота которых понизилась на фоне терапии в 2 раза. Нормализация гормональных параметров сочеталась со снижением массы тела, которая за 6 месяцев терапии составила в среднем $3,5 \pm 1,2$ кг и более благоприятным её распределением, что подтверждалось уменьшением индекса А/Г. В литературе также можно встретить данные о потере массы тела на фоне терапии метформином [7, 26], хотя данный препарат не предназначен для лечения ожирения. Указанные выше изменения повлекли за собой не только регуляцию менструального цикла,

метформин Сиофор®

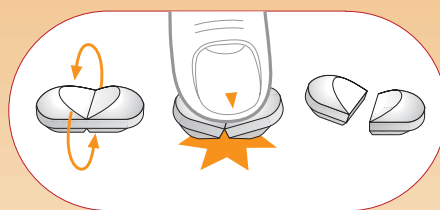


500/850/1000

ключ к решению проблемы инсулинорезистентности

- **повышает чувствительность тканей к инсулину**
- **снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний**
- **снижает продукцию глюкозы печенью**

Простое деление таблетки



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

которая наблюдалась у 45 % больных, но и коррекцию нарушений функции эндотелия. На фоне 6-месяцев приёма Сиофора наметилась тенденция к повышению среднего показателя ЭЗВД, который, однако, оставался достоверно более низким по сравнению с контрольными значениями. По данным зарубежной литературы, эффективность инсулиносенситайзеров в отношении функционального состояния стенки сосудов более выражена, и проявлялось это достоверным увеличением ЭЗВД в 1,2–1,5 [7, 27]. Применение Сиофора способствовало снижению уровня ЭТ-1 и ещё в большей степени вчСРБ, сывороточное содержание которого понизилось вдвое. Подобный эффект был получен в исследованиях E. D-Kandarakis (2001), L. Morini-Papunen (2003), F. Orio (2007), что авторы связывают с уменьшением количества андрогенно-жир и коррекцией ИР и ГИ [7, 28, 29].

Таким образом, СПКЯ характеризуется сочетанием разнообразных нарушений, которые влекут за собой не только андрогенизацию и снижение фертильности, но и повышение кардиоваскулярных рисков за счёт формирования ЭД. Более раннее её появление и, соответственно, более длительное воздействие указывают на необходимость проведения профилактических мероприятий, к числу которых можно отнести не только изменение образа жизни, но и медикаментозную терапию, направленную на коррекцию эндокринно-метаболических нарушений. Результаты, полученные в ходе проведённого исследования, доказывают целесообразность применения Сиофора в качестве лекарственного средства, оказывающего положительное влияние как на гормональные, метаболические параметры, так и на маркеры ЭД.

Литература

- Hart R. et al. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovary syndrome // Best Pract Res Clin Obstet Gynecol. 2004; 18: 671–81.
- Mor E. et al. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: clinical parameters and pathogenesis // J Obstet Gynecol. 2004; 190: 654–1660.
- Dahlgren L.O. et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women // Acta Obstet Gynecol Scand. 1992; 71: 8: 599–604.
- Talbott E.O. et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 24:14–2421.
- Orio F. et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome // J of Endocrinol Metabol 2004; 89: 9: 4588–4593.
- Paradisi G., Steinberg H.O., Hempling A. et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction // Circulation. 2001; 103: 1410.
- D-Kandarakis E. et al. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy // Clin Endocrinol Metabol. 2001; 86: 10: 4666–4673.
- Tarcun I. et al. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation // Clin Endocrinol Metabol. 2004; 89: 11: 5592–5598.
- Montagnani M. et al. Insulin action in vascular endothelium: potential mechanisms linking insulin resistance with hypertension // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2000; 2: 285–292
- Kelly C.J.G. et al. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome // J Clin Endocrinol Metabol. 2002; 87: 2: 742–746.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group // Revised 2003.
- The IDF consensus worldwide definition // Revised 2005.
- European Heart Journal 2003; 24: 1601–1610.
- Dahlgren L.O. et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women // Acta Obstet Gynecol Scand. 1992; 71: 8: 599–604.
- Cibula D. et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with history of polycystic ovary syndrome // Hum Reprod. 2000; 15: 4: 785–789.
- Pierpoint T. et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up // Clin Epidemiol. 1998; 51: 7: 581–586.
- Wild S. et al. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study // Clin Endocrinol. 2000; 52: 5: 595–600.
- Kern W. et al. Increase in systolic blood pressure and catecholamine level during hyperinsulinemia in a placebo-controlled euglycemic clamp in healthy subjects // Exp Clin Endocrinol Diabets. 2000; 108: 8: 498–505.
- Чернуха Г.Е. и др. Сравнительная эффективность субтрамина и метформина при лечении больных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) с ожирением // Пробл. репродукции. 2006; 3: 25–30.
- Чернуха Г.Е. и др. Сравнительная эффективность применения сиофора у больных с синдромом поликистозных яичников при гипер- и нормоинсулинемии // Русский медицинский журнал. 2007; 15, 16: 297: 1221–1225.
- Balletshofer B.M. et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance // Circulation. 2000; 101: 15: 1780–1784.
- Naderali E.K. et al. Dietary obesity in the rat induces endothelial dysfunction without causing insulin resistance: a possible role for triacylglycerols // Clin Sci. 2001; 101: 5: 499–506.
- Puder J.J. et al. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance // Clin Endocrinol Metabol. 2005; 90: 11: 6014–6021.
- Moran L.J. et al. C-reactive protein before and after weight loss in overweight with and without polycystic ovary syndrome // Clin Endocrinol Metabol. 2007; 92: 8: 2944–2851.
- Rizzo M. Androgen excess and cardiovascular risk // Minerva endocrinol. 2007; 32: 1: 67–71.
- Palomba S. et al. Role of metformin in patients with polycystic ovary syndrome: the state of the art // Miherva Ginenacol. 2008; 60: 1: 77–82.
- Tarkun I. et al. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, C-reactive protein and endothelial function in non-obese young women with polycystic ovary syndrome // Eur J Endocrinol. 2005; 153: 1: 115–121.
- Orio F. et al. Metformin administration improves leukocyte count in women with polycystic ovary syndrome: a 6-month prospective study // Eur J Endocrinol. 2007; 157: 69–73.
- Morin-Papunen L. et al. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome // Clin Endocrinol Metabol. 2003; 88: 10: 4649–4654.

Современные подходы в комплексной терапии беременных с гестозом тяжелой степени.

Л.С. Логотова, Н.Х. Хапий, Ж.Ю. Пырскова

Московский Областной
НИИ акушерства и гинекологии,
Кафедра акушерства и гинекологии
ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Концепция возникновения гестоза была сформулирована более 100 лет назад. Однако до настоящего времени причины развития этого гестационного осложнения остаются до конца неясными в силу его полиэтиологичности.

Гестоз – осложнение беременности, проявляющееся во второй её половине, характеризуется глубокими расстройствами всех видов обмена, функций жизненно-важных органов и систем в результате морфологических и функциональных изменений в них [1, 3, 14], вследствие развивающихся в недостаточности перфузионно-метаболического обеспечения развивающихся структур плодного яйца [16, 31].

Одним из клинических проявлений гестоза является артериальная гипертензия. Критерием развития гестоза считается подъём систолического АД на 30 и более мм рт. ст. или диастолического на 15 мм рт. ст. от исходного [18]. Одной из причин артериальной гипертензии при гестозе является дисбаланс между вазоконстрикторами – агрегантами и вазодилаторами – ангиагрегантами [21, 24]. Особое внимание при изучении патогенеза гестоза уделяется простагландинам и их предшественникам как наиболее вероятным предикторам развития артериальной гипертонии [19]. Данные вещества снижают капиллярный кровоток, ухудшают микроциркуляцию, обладают гипертензионными и гиперкоагуляционными свойствами, повышают сосудистую проницаемость. Первичный дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилаторами формируется в плаценте [13, 15]. В связи с этим первые признаки гестоза появляются именно после 20-й недели гестации, т. е. к моменту формирования цитоархитектоники развивающегося сосудистого бассейна фетоплацентарного комплекса. Возможно артериальная гипертензия, являющаяся ранним клиническим признаком гестоза, представляет собой компенсаторную реакцию сердечно-сосудистой системы беременной, направленную на повышение кровоснабжения фетоплацентарного комплекса [4, 31]. Эта гипотеза подтверждается тем, что при тяжёлом гестозе маточный кровоток снижается до 50 мл в минуту на 100 г плаценты при норме 140 мл в минуту на 100 г, а интенсивность гемоперфузии в межворсинчатом пространстве уменьшается на 30–50 % [16]. Недостаточное перфузионно-метаболическое обеспечение плаценты приводит к повышению проницаемости микроканалов «плацентарного барьера» для антигенов плода [11, 13] и одного или нескольких факторов, разрушающих эндотелиальные клетки [19, 25],

вследствие чего в организме матери образуются иммунные комплексы «антиген-антитело-активированный компонент» с последующим повреждением эндотелия микроциркуляторно-сосудистого русла матери. Отсюда следует, что при назначении комплексной терапии гестоза, особенно на ранних его стадиях, необходимо обратить внимание на улучшение перфузионно-метаболического обеспечения фетоплацентарного комплекса [8].

Одним из ранних проявлений гестоза является нарушение микроциркуляции капиллярного кровотока на фоне генерализованного артериолоспазма [6, 7, 17]. Это сопровождается снижением объёма циркулирующей крови (ОЦК) за счёт выхода жидкости, объём которой может превышать 1000 мл, из сосудистого русла в межсосудистое пространство. При нарастании тяжести гестоза гиповолемия выявляется практически у 100 % беременных [12]. При неосложнённой беременности доминирующим типом центральной гемодинамики является эукинетический тип кровообращения с нормальным значением общего периферического сопротивления (ОПСС) [22, 23, 26]. По мере прогрессирования гестоза отмечается нарастание нарушений гемодинамики и гипокINETический тип кровообращения при этом является наиболее часто встречаемым [2, 10]. У беременных с тяжёлой формой гестоза отмечается повышение тонуса церебральных сосудов, снижение их кровенаполнения, что является защитной реакцией в ответ на гипертензию, в результате чего снижается общее мозговое кровотока [19, 33]. Особенностью мозгового кровообращения у человека является постоянный уровень объёмного кровотока (800–1000 мл в минуту, \approx 15–20 % МОК), который сохраняется при колебании артериального давления от 60 до 150 мм рт. ст. При выходе артериального давления за рамки указанных пределов нарушается ауторегуляция мозгового кровообращения. Именно нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения на фоне гипертензионного синдрома считается одной из причин эклампсии [28].

Значительный интерес представляют наблюдения ряда исследователей, которым удалось выявить изменение волевических параметров гемодинамики у беременных до развития клинических признаков гестоза, в частности гипертензии [28, 29]. Ими обнаружено значительное отставание прироста ОЦК от характерного для нормального течения беременности [9] в основном за счёт недостаточного увеличения объёма циркулирующей плазмы (ОЦП). Высказывается предположение, что дефицит ОЦП у женщин, у которых в последствии развивается гестоз, является проявлением неспособности их организма адаптироваться к новым условиям в связи с развивающейся беременностью. Это, в свою очередь, вызывает гипоперфузию тканей с последующим развитием гипертензии, гемодинамических и метаболических нарушений [20].

Обнаружена зависимость между степенью дефицита ОЦК, тяжестью гестоза и выраженностью гипертензии. При моносимптомных формах гестоза гиповолемия наблюдается в 58,6 % случаев, при нефропатии средней тяжести – в 79,1 %, при тяжёлой нефропатии – в 95,9 % наблюдений [18]. При эклампсии практически всеми исследователями обнаружено снижение ОЦК на 30–40 % от значений для нормальной беременности [5, 27, 32]. В единичных исследованиях транссекторального распределения жидкости при тяжёлом гестозе обнаружено увеличение объёма внеклеточной жидкости на фоне внутрисосудистой гиповолемии без заметных изменений во внутриклеточном секторе организма. Как известно, во время нормальной беременности происходит задержка жидкости в материн-

ском организме до 5–7 л, в основном вследствие гормонально обусловленных изменений и способности межклеточного вещества связывать воду. Однако если при нормальном течении беременности количество интерстициальной жидкости увеличивается на 2–3 литра, то при гестозе тяжёлой степени это количество может возрастать на 10 и более литров [30, 32]. Генерализованный артериолоспазм в условиях имеющегося интерстициального отёка на фоне гиповолемии и снижения минутного объёма крови (МОК) значительно увеличивает дистанцию диффузии кислорода к клеткам.

Тяжёлые формы гестоза нередко приводят к инвалидизации, могут сопровождаться хроническими поражениями жизненно важных органов женщины, неврологическими синдромами, нарушениями мозгового кровообращения, инсультом.

Плацентарная недостаточность лежит в основе развития фетопатии, гипотрофии и синдрома задержки развития плода. Нарушения микроциркуляции в спиральных артериях миометрия и плаценте при гестозе часто приводят к её отслойке.

На фоне беременности вылечить гестоз невозможно, и задача акушеров состоит в том, чтобы предотвратить переход более лёгких его форм в тяжёлые путём улучшения микроциркуляции жизненно важных органов и, по-возможности, пролонгировать беременность до жизнеспособного плода и обеспечить ему и матери бережное родоразрешение.

Нами проведено комплексное обследование 40 беременных с тяжёлым гестозом. Тяжесть гестоза определяли по шкале Гоеск в модификации Г.М. Савельевой, и у всех беременных он был тяжёлой степени (более 12 баллов). До госпитализации в МОНИИАГ беременным проводилось стационарное лечение по месту жительства в течение 2–3 недель, но в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии они были переведены в институт. Срок гестации при поступлении в отделение интенсивной терапии МОНИИАГ составил 32–33 недели.

Беременные были разделены на 2 группы (по 20 беременных в каждой). Пациентки первой группы получали традиционную терапию, которая включала в себя инфузионную, гипотензивную, антиоксидантную терапию, направленную на профилактику гипоксии плода; во второй группе в комплексную терапию гестоза были включены Стабизол и нимодипин. Показания к комбинированному применению этих препаратов были обусловлены их основными свойствами: восполнение ОЦК (Стабизол) и вазодилатирующий эффект (нимодипин).

Стабизол – 6 % современный коллоидный плазмозаменитель на основе гидроксипропилированного кукурузного крахмала с высокой молекулярной массой (450 тыс. дальтон), степенью замещения $0,7 \pm 0,05$ и коллоидно-осмотическим давлением около 18 мм рт. ст., что позволяет, по мере расщепления молекулы данного препарата, постепенно повышать ОЦК. Накапливаясь в клетках ретикуло-эндотелиальной системы, не оказывает токсического действия на печень и почки, обладает стойким волемическим и реологическим эффектом (более 24 часов). Стабизол не вызывает дополнительной активации системы комплемента, не влияет на экспрессию поверхностных антигенов иммунокомпетентных клеток, предотвращает развитие синдрома повышенной проницаемости капилляров, снижает количество циркулирующих адгезивных молекул, легко метаболизируется.

Нимодипин является селективным блокатором кальциевых каналов, проникая через гематоэнцефалический барьер, избирательно взаимодействует с кальциевыми каналами типа L в нейронах и глие, препятствуя связыванию кальция с рецепторами церебральных сосудов мелкого и среднего калибра, оказывает нейропротекторное действие и вазодилатирующий эффект на сосуды головного мозга, нормализуя его кровообращение и, тем самым, уменьшая гипоксические явления, которые имеют место при тяжёлом гестозе.

Препараты вводили в центральную вену: Стабизол 50–60 мл/час в течение 8–10 часов; нимодипин в/в в дозе 0,02–0,05 мг/кг/час (в общей дозе 10 мг), с последующим приёмом таблетированной формы в дозе 30–60 мг через 4 часа.

Беременным ежедневно проводили общепринятые лабораторные методы исследования (биохимический и клинический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи); определяли плодово-плацентарную гемодинамику доплерометрическим методом, внутривенный кровоток (центральная, две парацентральные и две периферические зоны) с 3-D реконструкцией на ультразвуковом приборе Voluson 730 (Kretz-Tekhnik); показатели центральной гемодинамики (ЦГД) эхокардиографическим методом на ультразвуковом сканере «Fucuda-2000» (Япония); исследование мозгового кровотока (МК) поликардиографом 6-NEK-4 (Германия) с реоплетизмографической приставкой РПГ2-02.

При поступлении в общем анализе мочи в обеих группах выявлена выраженная протеинурия (более 1,0 г/л). К моменту родоразрешения в первой груп-

Информация о препарате

СТАБИЗОЛ ГЭК (Berlin-Chemie AG/Menarini Group)

Гидроксипропилированный крахмал
Раствор д/инф. 6 %

ПОКАЗАНИЯ

Гиповолемия; профилактика и терапия гиповолемического шока при хирургических вмешательствах, ранениях, инфекционных заболеваниях, ожогах, травмах, интоксикациях и других состояниях, требующих возмещения ОЦК; гемодилюция, для уменьшения объёмов препаратов крови при кровезамещении.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, гипертоническая болезнь, гипергидратация, тяжёлая застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность – содержание креатинина в сыворотке 2 мг/дл, тяжёлые геморрагические диатезы, отёк лёгких, хронических заболеваниях печени, детский возраст до 10 лет (данных о применении нет).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Парентерально: в/в капельно, медленно; введение первых 10–20 мл осуществляют под контролем состояния больного. При гиповолемии –

250–500–1000 мл в сутки (до 20 мл/кг в сутки). При гемодилюции – по 500 мл в сутки в течение нескольких последующих дней; общая доза – не более 5 литров; при необходимости превышения этой дозы (в исключительных случаях) её распределяют на срок до 4 недель. Режим дозирования, длительность и скорость инфузии устанавливается индивидуально с учётом тяжести кровопотери и гиповолемии, параметров гематокрита. Рекомендуемая продолжительность инфузии – не менее 30 мин на 500 мл (при отсутствии экстренных показаний). При лейкоферезе – 250–700 мл, тщательно перемешанные с цитратом натрия (для стабилизации антикоагуляционного эффекта) вводят (с соблюдением обычных правил асептики) в центрифужный аппарат, добавляя к целевой венозной крови в соотношении 1:8–1:13.

Разделы: Фармакологическое действие, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Таблица 1. Объёмная скорость мозгового кровотока у беременных с гестозом

Показатель	Группа			
	первая	вторая	первая	вторая
	При поступлении		Перед родоразрешением	
M ± m, мл/мин	530,5 ± 12,6	553,8 ± 9,4	596,9 ± 10,9 ¹	741,0 ± 8,7 ^{1,2}
% от нормы	85,6	89,3	96,3	100

Примечание. ¹ – разница достоверна к предыдущему исследованию ($p < 0,05$); ² – разница достоверна между группами ($p < 0,05$).

пе протеинурия нарастала. Во второй группе на фоне терапии уровень протеинурии снижался с незначительным ростом к моменту родоразрешения.

В обеих группах беременных при исследовании показателей ЦГД было констатировано, что исходно преобладающим типом кровообращения был гипокINETический (в первой группе у 50 %, во второй у 60 % беременных). На фоне интенсивной терапии в первой группе отмечено незначительное уменьшение количества беременных с гипокINETическим типом кровообращения до 40 %, в то время как в группе с применением стабизола и нимодипина лишь у 10 % беременных сохранялся гипокINETический тип кровообращения, что, скорее всего, было обусловлено наличием сопутствующего сахарного диабета I типа у этих пациенток. А преобладающим типом гемодинамики в данной группе стал эукинетический тип кровообращения.

Выявленные гемодинамические изменения сопровождались снижением мозгового кровотока у всех беременных (табл. 1).

На фоне традиционной терапии он не достигал нормальных величин, тогда как во второй группе на фоне применения Стабизола и нимодипина мозговой кровоток нормализовался.

При исследовании плодово-плацентарной гемодинамики на момент госпитализации беременных в институт выявлена повышенная резистентность в сосудах плацентарного ложа, пуповины и аорты плода в обеих подгруппах. На фоне проводимой терапии в группе с применением стабизола и нимодипина выявлена нормализация систоло-диастолического соотношения (S/D) в аорте плода и сосудах плацентарного ложа, а в пуповине данный показатель почти достигал нормы. При оценке внутриплацентарной гемодинамики отмечено снижение индекса васкуляризации в первой группе как при поступлении, так и на фоне проводимой терапии (табл. 2).

Во второй группе исходно было выявлено более распространённое по площади снижение васкуляризации, занимающее не только центральную, но и обе парацентральные зоны, но на фоне терапии зарегистрирована нормализация индекса васкуляризации во всех зонах.

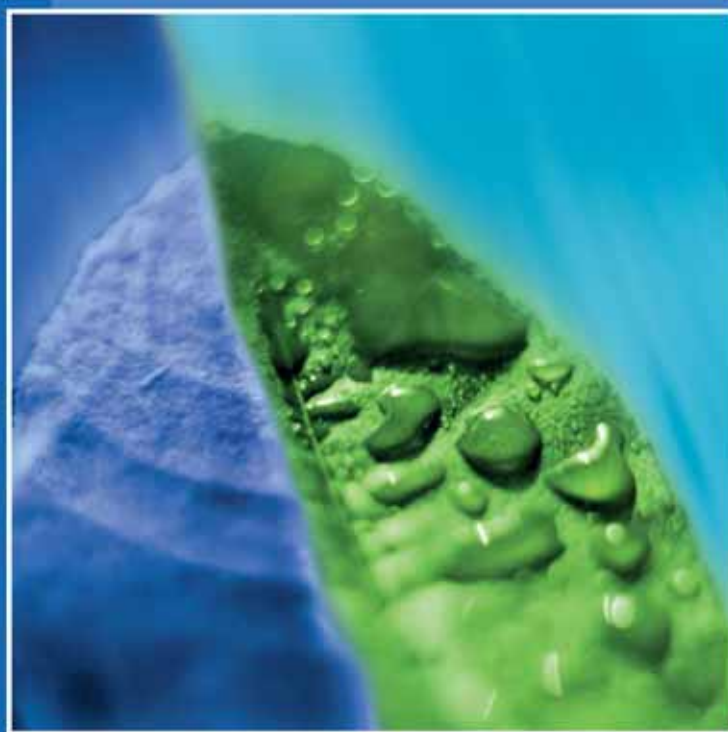
Беременные первой группы находились в стационаре в течение $4,5 \pm 0,4$ дней, второй группы – $7,0 \pm 0,7$ дней. Таким образом, применение стабизола и нимодипина в комплексном лечении гестоза, несмотря на его тяжесть, позволило пролонгировать беременность на более длительный срок, который был необходим для подготовки беременных и их плодов к родоразрешению (проведена профилактика синдрома дыхательных расстройств – СДР новорождённых).

Все дети родились недоношенными, и в связи с этим у 95 % новорождённых обеих групп имел место СДР, но у новорождённых, родившихся от матерей первой группы, его степень была более тяжёлой.

Таким образом, результаты исследования показали, что применение Стабизола и нимодипина у беременных с тяжёлым гестозом улучшает гемодинамические показатели беременной и плода, позволяя пролонгировать беременность, подгото-

Стабизол® ГЭК 6%

Единственно возможное решение



**ВЫБОР
ПРОФЕССИОНАЛА
в интенсивной терапии
состояний
с генерализованным
повреждением
эндотелия**

M **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Таблица 2. Динамика индекса васкуляризации у обследованных беременных

Показатель	Группы				Норма
	При поступлении		Перед родоразрешением		
	первая	вторая	первая	вторая	
Центральная зона	3,157 ± 0,28	3,646 ± 0,24	4,388 ± 0,32*	5,410 ± 0,29*	4,87–10,95
Парацентральные зоны	4,369 ± 0,19	2,873 ± 0,27	4,320 ± 0,11	4,902 ± 0,28*	3,33–9,66
Периферические зоны	3,107 ± 0,23	2,850 ± 0,25	3,375 ± 0,22	5,275 ± 0,27*	1,22–8,69

Примечание. * – разница достоверна к предыдущему исследованию ($p < 0,05$).

вить беременных с тяжёлым гестозом к родоразрешению и провести профилактику СДР новорождённых. Применение данных препаратов снижает риск развития эклампсии, а, следовательно, и эклампсической комы.

Литература

1. Айламазян Э.К., Зайнулина М.С., Петрищев Н.Н. К вопросу о маркерах повреждения сосудистой стенки при позднем гестозе // Журнал акушерства и женских болезней. 1998; 1: 19–23.
2. Арджанова О.Н. Патогенетические механизмы гипертензионного синдрома при ПГБ, его лечение и профилактика. Автореф. дис... д-ра. мед. наук. СПб.: 1990; 32.
3. Архангельский С.М. Прогноз течения и исхода тяжёлого гестоза при оперативном родоразрешении. Автореф. дис... док. мед. наук. Саратов, 2002; 38.
4. Ветров В.В. Гомеостаз у беременных с гестозом // Акушерство и гинекология. 1998; 2: 12–14.
5. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога. Этюды критической медицины. Петрозаводск: Изд-во ПГУ, 1997; 3: 397.
6. Киншт Д.Н., Верещагин Е.Н., Писман Н.М. Поздний гестоз как системная воспалительная реакция // Вестник интенсивной терапии. 1999; 2: 23–28.
7. Краснопольский В.И., Титченко Л.И., Туманова В.А. и др. Функциональное состояние сосудистого кровотока фетоплацентарной системы у беременных с гестозом // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии и перспективы их решения в Московской области. М.: МЕДпресс-информ., 2003; 48–55.
8. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Мазурская Н.М. и др. Принципы интенсивной терапии беременных с гестозом при подготовке к родоразрешению // Российский Вестник акушера-гинеколога. 2004; 2: 6–8.
9. Линева О.И., Суслина Е.А., Засыпкина М.Н. Новые подходы к профилактике и лечению гестоза // I Международный симпозиум. М.: 1997; 38–39.
10. Мазурская Н.М. Особенности показателей центральной гемодинамики и мозгового кровотока при нефропатии беременных. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.: 1988; 24.
11. Макаров И.О. Функциональное состояние системы мать-плацента-плод при гестозе. Автореф. дисс... д-ра. мед. наук. М.: 1999; 32.
12. Малахов Е.И., Лопухин В.О., Долгов Н.М. Взаимообусловленность нейроэндокринных и иммунных нарушений в патогенезе гестоза у беременных с гипертонической болезнью // Акушерство и гинекология. 1992; 3: 3–5.
13. Милованов А.П. Патогенез системы мать-плацента-плод. М.: Медицина, 1999; 448.
14. Протопопова Н. В., Бахтина Т.П. Преэклампсия и эклампсия. Прогнозирование, диагностика, интенсивная терапия. Иркутск. 2001; 112.
15. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Современные проблемы патогенеза, терапии и профилактики гестоза // Акушерство и гинекология. 1998; 5: 6–9.
16. Садчиков Д.В., Василенко Л.В., Елютин Д.В. Гестоз. Саратов. 1999; 248.
17. Серов В.В. Функциональное поражение почек // Нефрология. М.: Медицина, 1995; 178.
18. Серов В.Н., Маркин С.А., Лубнин А.Ю. Эклампсия // М.: МИА. 2002; 464.
19. Сидорова И.С. Гестоз. М.: Медицина, 2003; 416.
20. Храмова Л.С., Мусаев З.М., Лященко Е.А. Состояние центральной и периферической материнской гемодинамики при неосложнённом течении беременности и ОПГ-гестозах // Акушерство и гинекология. 1996; 2: 6–9.
21. Царенко С.В., Евдокимов А.А., Крылов В.В., Гучников А.В. Гемодинамика и оксигенация – основа единой гениологической линии лечения заболеваний и повреждений головного мозга. Материалы конгресса анестезиологов-реаниматологов Центрального федерального округа. М.: 2003; 112.
22. Шифман Е.М., Вартапов В.Я., Хуторская И.М. Почему возникает эклампсия. Акушерский стационар. Тольятти. 1998; 17–21.
23. Эссеннова Г. Центральная гемодинамика, внешнее дыхание и газообмен при различных видах магнезиальной терапии позднего гестоза беременных. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб., 1994.
24. Davidge S.T., Baker P.N., Roberts J.M. NOS expression is increased in endothelial cells exposed to plasma from women with pre-eclampsia // Am. J. Physiol. 1995; 269: 106–112.
25. Dekker G.A., Sibai B.A. Etiology and pathogenesis of preeclampsia. Current concepts // Am. J. Obstet Gynecol. 1998; 179: 1359–1375.
26. Donaldson J.O., Lee N.S. Arterial and venous stroke associated with pregnancy // Nerol. Clin. 1994; 12: 583.
27. Fredman S. Pathophysiology of pre-eclampsia: hypertension and pregnancy // Clinics in Perinatology. 1991; 18: 661–682.
28. Genradt A. Zur Pathophysiologie und clinic der Preeclampsia // J. Gebyrthsh. Perinat. 1985; 189: 4: 149–161.
29. Masson C. Levardon M. Exlampsia // Presse Med. 1990; 19: 25: 1180–1190.
30. Roberts Y.M., Redman C.W. Pre-eclampsia: more than pregnancy induced hypertension // Lancet. 1993; 341: 5: 1447–1450.
31. Uchide K., Ueno H., Jnoe M., Suzuki M. A cause of pre-eclampsia // Lanzen. 2000; 355: Jss 9198: 114.
32. Wheeler T.C., Craves C.R., Traino N.H., Reedo G.W. Base deficit and oxygen transport in severe pre-eclampsia // Obstet. Gynecol. 1996; 87: 3: 375–379.

Особенности профилактики и лечения варикозной болезни вен у беременных

П.В. Буданов¹, В.А. Лебедев²

ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

Варикозная болезнь вен нижних конечностей и хроническая венозная недостаточность являются широко распространёнными заболеваниями. Частота хронической венозной недостаточности достигает 40 % у женщин и 17 % у мужчин. По эпидемиологическим данным, варикозным расширением вен и последствиями перенесённого тромбоза поверхностных и глубоких вен в России страдают 35–38 млн. человек. Частота варикозной болезни вен нижних конечностей у женщин выше (до 73 %) по сравнению с мужчинами (до 56 %).

Прогрессирование болезни нарастает с возрастом, а наибольшая частота обращаемости приходится на период 22–55 лет. Если совсем недавно пик заболеваемости хронической венозной недостаточностью приходился на возрастную группу 55–65 лет, то в настоящее время больше всего больных отмечено в возрасте 40–45 лет. Впервые симптомы проявляются у 60 % больных до 30 лет. Более чем у половины женщин хроническая венозная недостаточность манифестирует во время беременности.

Итак, варикозное расширение поверхностных вен нижних конечностей встречается преимущественно у женщин. Оно возникает, как правило, в молодом возрасте (нередко после родов) и развивается чаще всего в бассейне большой подкожной вены (70–85 %), реже в системе малой подкожной вены (5–12 %). При варикозной болезни поражение вен в 50–70 % носит двусторонний характер.

Варикозным расширением вен называется их необратимое расширение и удлинение, наступающее в результате грубых патологических изменений венозных стенок и клапанного аппарата. В организме человека подобное варикозное расширение вен может наблюдаться в любой области, но чаще ему подвергаются поверхностные вены нижних конечностей.

К факторам риска развития хронической венозной недостаточности и варикозной болезни вен относят:

- наследственную предрасположенность;
- артериальную гипертензию;
- ожирение;
- длительные физические нагрузки;
- травмы таза и нижних конечностей;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- гормональную контрацепцию;
- беременность, роды и послеродовый период.

Кроме того, у женщин существуют дополнительные факторы риска: более широкий таз с боль-

шим перегибом вен конечностей при впадении их в тазовые вены, переполнение тазовых вен кровью во время менструации. Тонкостенные вены у женщин имеют «слабую опору» со стороны окружающих мягких тканей. Ведущим фактором является беременность и особенно частые беременности с коротким интервалом. Максимальную нагрузку венозная система нижних конечностей испытывает во время беременности. Ведущими факторами являются изменение гормонального фона, увеличение объёма циркулирующей жидкости, сдавление вен маткой, повышение массы тела.

Концентрация эстриола во время беременности возрастает почти в 60 раз. Эстрогены стимулируют выработку в печени витамин-К-зависимых факторов свёртывания (II, VII, IX, X), снижают количество антитромбина III, то есть оказывают прокоагулянтное действие.

Увеличивающийся во время беременности в полтора раза объём циркулирующей крови и нарастающий застой в системе нижней полой и подвздошных вен приводит к повышению интравенозного давления в 1,5–2 раза. Развивающееся одновременно снижение венозного тонуса приводит к дилатации вен, относительной несостоятельности клапанов и значительному замедлению кровотока.

Увеличивающееся во время беременности содержание прогестерона приводит к стимуляции дегенеративно-дистрофических изменений коллагеновых и эластических волокон. Происходит снижение тонуса вен и расширение их просвета, которое усугубляет развитие артериоло-венулярного шунтирования. Кроме того, в конце послеродового периода родов происходит выброс в кровь тканевого тромбопластина.

Клинические проявления варикозного расширения вен нижних конечностей различны и зависят от стадии заболевания. Выделяют две стадии варикозного расширения поверхностных вен нижних конечностей: стадию компенсации (А, Б) и стадию декомпенсации (без трофических нарушений, с трофическими нарушениями) (Савельев В.С. и др., 1972).

К осложнениям варикозной болезни следует отнести: трофические расстройства (гиперпигментация кожи, трофические язвы, липодерматосклероз); кровотечение из варикозно расширенных вен при минимальной травме; тромботические осложнения (тромбофлебит, тромбоз глубоких вен, тромбоз лёгочной артерии). Подобные осложнения встречаются у 5–15 % больных.

Диагностика обычно не представляет трудностей и основывается на данных анамнеза, результатах осмотра и специальных исследований. При осмотре следует обращать особое внимание на состояние кожных покровов, степень их трофических изменений, определять разность в объёме конечностей, измерять кожную температуру. Определение функциональной способности клапанного аппарата поверхностных и перфорантных вен, а также проходимость глубоких вен проводится с использованием функциональных проб. В настоящее время, кроме данных осмотра, в диагностический алгоритм входит только дуплексное сканирование вен.

Существующие способы лечения варикозного расширения вен нижних конечностей можно разделить на четыре группы: консервативные, склерозирующие (инъекционные); хирургические, комбинированные.

Профилактика и лечение варикозной болезни вен у беременных имеет ряд принципиальных особенностей.

¹ Доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2,

² Профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2.

Хирургическое лечение показано в тех случаях, когда первичный варикоз сопровождается хронической венозной недостаточностью в сочетании с осложнениями в виде трофических расстройств, тромбофлебита, кровотечения и тромботических осложнений.

Во время гестации противопоказано применение склерозирующих и эндовазальных технологий.

Фармакологическая поддержка ограничена использованием препаратов, не проникающих через плацентарный барьер и минимально влияющих на свёртывающую систему крови. Применение топических кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств также крайне ограничено.

Основным лечебно-профилактическим методом является длительная компрессионная терапия. В сочетании с компрессионной терапией беременным назначают местные флеботропные препараты. При неэффективности компрессии (сохраняющиеся боли, появление венозных отёков и т. д.) используют системное назначение средств, не проникающих через плацентарный барьер.

В послеродовом периоде и на фоне лактации приём пероральных лекарственных препаратов нежелателен. Поэтому основой профилактики и лечения становятся местные средства в сочетании с компрессионной терапией.

При отсутствии декомпенсации и дополнительных осложнений хирургическое лечение варикозной болезни проводят после завершения лактации и восстановления менструального цикла. В качестве предоперационного обследования проводят клиническое и ультразвуковое исследование, определяют характер поражения, выбирают оптимальный метод и объём хирургического вмешательства. При этом предпочтение следует отдавать таким современным малоинвазивным технологиям как эндовазальная лазерная коагуляция, микрофлебэктомия, эндовенозная foam-form склеролитерация.

В последнее время многие исследователи считают предпочтительными консервативные, а не оперативные методы лечения варикозной болезни во время беременности и в течение 1 года после родов.

Количество факторов риска, обусловленные беременностью предрасполагающие изменения, требуют профилактических мероприятий у всех женщин группы риска развития варикозной болезни. Во время беременности на первое место выступа-

ют вопросы безопасности проводимой медикаментозной терапии.

Местнодействующим средством для устранения симптомов варикозного расширения вен комплексного действия является крем НОРМАВЕН®.

НОРМАВЕН® содержит только натуральные компоненты, уже подтвердившие свою эффективность при лечении варикозного расширения вен (экстракты конского каштана, гинкго билоба, зелёного чая, брусники, арники, полыни, масло лимона). В отличие от большинства известных монокомпонентных средств для местного применения НОРМАВЕН® обладает комплексным действием. В отличие от препаратов на основе растительного сырья с комплексным составом, в креме НОРМАВЕН® все экстракты содержатся в терапевтических концентрациях, то есть в достаточном для достижения эффекта количестве. Таким образом, кроме эффективности и комбинированного, разнонаправленного действия НОРМАВЕН® обладает высокой степенью безопасности, что крайне важно для использования у беременных.

Комплексное патогенетическое действие крема НОРМАВЕН® основано на повышении тонуса сосудов, улучшении микроциркуляции, увеличении эластичности капилляров, нормализации кровотока и предотвращении тромбоза. Кроме того, НОРМАВЕН® оказывает противовоспалительное, капилляроукрепляющее действие, способствует уменьшению болевых ощущений, улучшает регенерацию, обладает антиоксидантным действием и улучшает внешний вид кожи.

В 2007 году по инициативе производственно-фармацевтической компании «Вертекс» (Санкт-Петербург) проведено исследование клинической эффективности крема НОРМАВЕН® в профилактике и лечении варикозной болезни вен нижних конечностей у беременных.

В апробацию были вовлечены 22 беременные женщины. Средний возраст пациенток колебался в пределах 21–42 года. Подавляющее большинство женщин – 95,4 % (21) были в возрасте 21–33 года и только одна (4,6 %) беременная находилась в возрасте 42 лет. Критериями включения в исследование являлось наличие варикозной болезни вен нижних конечностей во время гестации (95,5 % обследованных) или отягощённый семейный анамнез по данному заболеванию (4,5 %).

Срок беременности на момент начала лечения составлял от 11 до 28 недель, причём у 72,7 % он

Информация о препарате

«НОРМАВЕН®», крем для ног 100 г»
(ЗАО «Вертекс», Россия)

ОПИСАНИЕ

Крем НОРМАВЕН® рекомендован для снятия чувства усталости в ногах, поддержания сосудистого тонуса, нормализации кровообращения, улучшения внешнего вида ног при варикозном расширении вен, повышенной нагрузке на сосуды ног, неблагоприятной наследственности и в период беременности.

Крем разработан на основе натуральных растительных компонентов, эфирных масел, витаминов и природных соединений.

При производстве крема использовались специальные высокотехнологичные способы обработки растительного лекарственного сырья, позволяющие бережно и наиболее полно извлечь действующие вещества.

Специально подобранная на основании исследований концентрация компонентов, входящих в состав крема, обеспечивают эффективность крема.

Безопасность и эффективность крема НОРМАВЕН® клинически доказаны.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Варикозное расширение вен, повышенная нагрузка на сосуды ног, отёки, чувство тяжести и усталости в ногах, наличие сосудистых «звездочек» и «сеточек» на коже ног, профилактика варикозной болезни при неблагоприятной наследственности и в период беременности.

дочек» и «сеточек» на коже ног, профилактика варикозной болезни при неблагоприятной наследственности и в период беременности.

ДЕЙСТВИЕ

Крем НОРМАВЕН®:

- снимает чувство усталости и тяжести в ногах;
- укрепляет стенки кровеносных сосудов;
- увеличивает сопротивляемость капилляров и поддерживает оптимальный тонус сосудистой стенки;
- снимает воспаление;
- предотвращает появление отёков;
- улучшает внешний вид кожи.

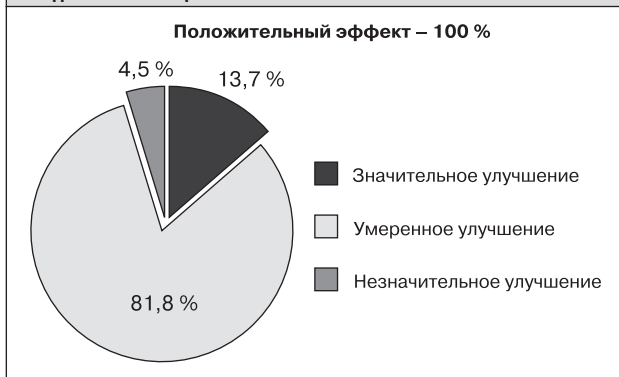
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Крем втирают в кожу ног снизу вверх лёгкими массирующими движениями в течение 2–3 минут 2–3 раза в день

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Индивидуальная непереносимость компонентов. Не следует наносить на открытые раны, ссадины, порезы.

Рис. 1. Клиническая эффективность крема НОРМАВЕН® у беременных с варикозной болезнью вен нижних конечностей в стадии компенсации



был свыше 19 недель. Все пациентки применяли самостоятельное нанесение крема НОРМАВЕН® на кожу нижних конечностей 3 раза в сутки на протяжении трёх месяцев.

Кроме общеклинических исследований проводили оценку в динамике жалоб беременных на боль, тяжесть в ногах, ощущение дискомфорта, ночные парестезии, судороги. Протоколом клинической апробации была рекомендована следующая система оценки субъективных симптомов: отсутствие жалоб, умеренная степень выраженности, значительная степень выраженности. В качестве объективных клинических проявлений варикозной болезни вен оценивали характер поверхностной венозной сети (варикозные расширения, телеангиоэктазии), отёки нижних конечностей.

Согласно дизайну исследования рассматривались следующие варианты результатов лечения: значительное улучшение, умеренное улучшение, незначительное улучшение, без изменений, ухудшение. Также проводилась регистрация немотивированных отказов от лечения, возможных аллергических реакций и других побочных эффектов при использовании крема НОРМАВЕН®.

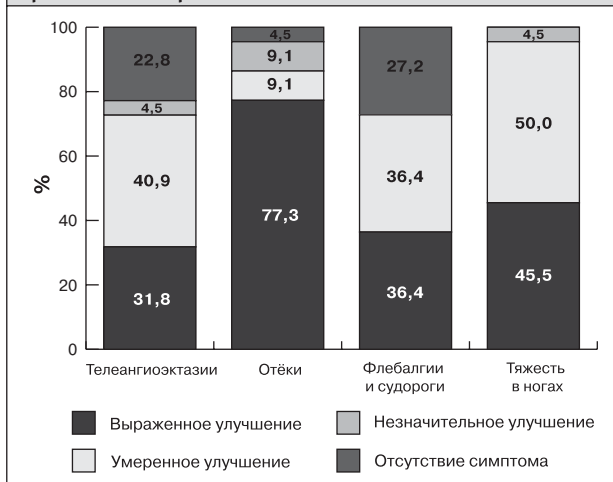
В результате проведённого исследования показано, что у всех пациенток на фоне 1 месяца применения крема НОРМАВЕН® отмечалось снятие усталости, ощущения тяжести и болей в ногах и указанные жалобы не возобновлялись в течение всего периода использования крема. То есть у всех беременных с варикозной болезнью вен нижних конечностей (100 % обследованных) был достигнут положительный клинический эффект применения крема НОРМАВЕН®. Так, выраженное улучшение отметили 13,7 % беременных, умеренное улучшение – 81,8 % женщин и 4,5 % отметили незначительное улучшение (рис. 1).

К концу второго месяца терапии удалось значительно снизить образование отёков у 77,3 %, улучшение отмечено у 9,1 %. При этом у 4,5 % беременных удалось предотвратить развитие отёков. К концу третьего месяца использования крема НОРМАВЕН® сосудистый рисунок значительно уменьшился у 31,8 % женщин, уменьшился у 40,9 %, у одной пациентки с многолетним стажем болезни не было отмечено заметных изменений, у 5 пациенток данный симптом отсутствовал (рис. 2).

На протяжении всего времени использования крема НОРМАВЕН® и после его отмены ни у одной пациентки не наблюдалось никаких нежелательных побочных эффектов.

Так как беременность является предрасполагающим фактором к развитию и прогрессированию

Рис. 2. Результаты самооценки эффективности крема НОРМАВЕН® беременными с варикозной болезнью вен нижних конечностей



варикозной болезни вен, важное значение имеет рациональная тактика ведения пациенток. Необходим индивидуализированный подход к каждой женщине с учётом общего состояния, наличия гестоза, инфекции, экстрагенитальных заболеваний, срока гестации, особенностей течения варикозной болезни, осложнений беременности и родов, состояния внутриутробного плода.

Таким образом, НОРМАВЕН® является высокоэффективным и безопасным местнодействующим средством для профилактики и лечения варикозной болезни вен нижних конечностей у беременных.

Применение крема НОРМАВЕН® у беременных с отягощённым анамнезом и/или наличием варикозной болезни вен способствует уменьшению жалоб у всех женщин, снижает частоту формирования отёков, предотвращает их появление и улучшает состояние кожи нижних конечностей. На фоне использования крема НОРМАВЕН® не развивались дополнительные осложнения, удалось избежать развития тромбоза. Применение крема НОРМАВЕН® не имеет противопоказаний во время беременности и в послеродовом периоде, хорошо переносится.

Рекомендуемая литература

1. Богачев В.Ю. Варикозная болезнь во время и после беременности // Гинекология 2006; 8: 5: 24–8.
2. Кириенко А.И., Матюшенко А.А., Андрияшкин В.В. Острый тромбоз. М.: Литтерра, 2006.
3. Кулаков В.И. Заболевания венозной системы нижних конечностей у беременных, рожениц и родильниц. Автореф. дис. докт. мед. наук. 1976; 30.
4. Основы клинической флебологии. Под ред. академика РАМН Ю.Л. Шевченко, проф. Ю.М. Стойко, проф. М.И. Лыткина. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.
5. Савельев В.С. Современные направления в хирургическом лечении хронической венозной недостаточности // Флебология. 1996; S1: 5–7.
6. Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Замятина А.В. Патогенетические аспекты и особенности консервативной терапии острого тромбоза у беременных // Гинекология. 2007; 9: 2: 14–20.
7. Bamigboye AA, Smyth R. Interventions for varicose veins and leg oedema in pregnancy // Cochrane Database Syst Rev. 2007; Jan; 24: 1: CD001066.
8. Bauersachs J., Fleming I., Busse R. Pathophysiology of chronic venous insufficiency // Phlebology. 1996; 11: 16–22.
9. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins // Ann Epidemiol. 2005; Mar; 15: 3: 175–84.
10. Krasinski Z, Sajdak S, Staniszewski R et al. Pregnancy as a risk factor in development of varicose veins in women // Ginekol Pol. 2006; Jun; 77: 6: 441–9.
11. Reich S, Altmeyer P, Stücker M. Systemic therapy of chronic venous diseases // Hautarzt. 2006; Jan; 57: 1: 9–10, 12–8.

Современные подходы к лечению первичной дисменореи

В.А. Лебедев, П.В. Буданов, В.М. Пашков

Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова
Кафедра акушерства и гинекологии № 2
лечебного факультета

Дисменорея – одно из распространённых гинекологических заболеваний, наиболее часто встречающихся у молодых женщин. Этим термином обозначают болезненные менструации. Данное заболевание в современной литературе имеет различные наименования. В российских источниках представлен термин «альгоменорея», подразумевающий болезненность (algia-) месячных кровотечений, не имеющую органической причины [3, 5, 13]. В Международной классификации болезней (МКБ) болезненные менструации классифицированы термином «дисменорея», что может быть переведено, как нарушенное (dys-) месячное (menos) кровотечение (rhoe-). С современных нейрофизиологических позиций термин «дисменорея» более правомочен, так как им можно обозначить весь широкий спектр нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных проявлений болезненных менструаций.

По современным данным, частота дисменореи колеблется от до 80 %, при этом зачастую статистически учитываются только те случаи дисменореи, которые снижают нормальный уровень активности женщины или требуют медицинского вмешательства [3, 4]. В США примерно 5 миллионов молодых женщин страдают данным нарушением, большинство из них испытывают интенсивную боль, а 10 % не в состоянии работать в течение некоторого времени ежемесячно [21]. Ювенильная дисменорея встречается с частотой до 90 %. Причём, именно в подростковом возрасте болевой приступ сочетается у 84 % девушек со рвотой, у 79,5 % – с диареей, у 22,7 % – с головокружением, у 13,6 % – с головной болью и у 15,9 % – с обмороками. Каждая вторая девушка страдает нейропсихической, каждая пятая – цефалгической или кризовой формой предменструального синдрома.

Тяжесть дисменореи зависит от социального положения, характера и условий труда. При этом среди женщин, занимающихся физическим трудом, спортсменок частота и интенсивность дисменореи выше, чем в общей популяции. Немаловажную роль играет наследственность – у 30 % больных матери страдали дисменореей. Некоторые исследователи установили, что возникновению дисменореи предшествуют различные неблагоприятные воздействия внешней среды на организм женщины (переохлаждение, перегревание, инфекционные заболевания) и стрессовые ситуации (физические и психические травмы, умственные и физические перегрузки и др.). Все вышесказанное вынуждает рассматривать дисменорею не только как медицинскую, но и как серьёзную социальную проблему [1, 8, 12].

Согласно классификации выделяют первичную и вторичную дисменорею. Под первичной дисменореей понимают болезненные менструации при отсутствии патологических изменений со стороны половых органов. При вторичной дисменорее болезненные менструации обусловлены наличием гинекологических заболеваний, чаще всего к ним относятся эндометриоз, воспалительные заболевания половых органов, миома матки, аномалии развития половых органов, разрывы заднего листка широкой связки (синдром Аллена–Мастерса), варикозное расширение пристеночных тазовых вен или вен в области собственной связки яичников и др. [6, 14]. Первичная дисменорея встречается преимущественно у подростков, в то время как вторичная характерна для более старшей возрастной группы.

Первичная дисменорея обычно развивается через 6–12 месяцев после менархе, когда появляются первые овуляторные циклы. Симптомы дисменореи обычно возникают с началом менструации (редко за день до начала) и характеризуются схваткообразными, ноющими, дергающими, распирающими болями, которые могут иррадиировать в прямую кишку, придатки и мочевого пузыря. Боли в 50 % случаев сопровождаются системными жалобами, имеющими нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные проявления. Тошнота и рвота встречаются у 76,7–90 % пациенток, имеющих сопутствующие системные проявления болевого синдрома, слабость – у 71,8–85 %, боли в крестце отмечают 60 %, диарею – 60–79,5 %, головную боль – до 57,3 %, головокружение – до 76,1 %, обморочные состояния – 15,9 % пациенток. Иногда ведущим симптомом может быть один из перечисленных, который беспокоит женщину больше, чем боль.

Среди подростков пик встречаемости дисменореи приходится на 17–18 лет, то есть на время окончательного становления менструальной функции и формирования овуляторного менструального цикла. Эта закономерность, в частности, указывает на существенную роль овуляции в патогенезе первичной дисменореи [6, 7, 10].

В соответствии с этим определением дисменорея является сигналом о нарушениях, развившихся в системах, обеспечивающих и контролирующих процесс отторжения эндометрия. Следует принимать во внимание, что болезненная менструация в большинстве случаев оказывается лишь одним из наиболее ярких симптомов гинекологического, соматического или психосоматического заболевания, а иногда и их сочетания.

Этиология и патогенез дисменореи до сих пор полностью не ясен. В настоящее время большинство исследователей связывают возникновение первичной дисменореи с высоким уровнем простагландинов (ПГ) F2 α и E2 в менструальном эндометрии. ПГF2 α и ПГE2 являются наиболее вероятными причинными факторами, вызывающими дисменорею. Простагландины вместе с лейкотриенами относятся к классу эйкозаноидов и являются производными арахидоновой кислоты. Простагландины известны как мощные стимуляторы сократительной деятельности миометрия. ПГF2 α обладает при этом свойствами вазоконстриктора, а ПГE2 – вазодилатора. ПГ продуцируются различными тканями и оказывают свое действие в месте синтеза. Облигатным предшественником ПГ является арахидоновая кислота, обычно присутствующая среди тканевых фосфолипидов. Высвобождение арахидоновой кислоты осуществляется с помощью энзимов – фосфолипаз. В дальнейшем ферменты (циклооксигеназа-1 и циклооксигеназа-2) могут преобразовывать свободную арахидоновую кислоту в различные соединения: простаглицлин,



МОВАЛИС

МЕЛОКСИКАМ

15[®]

Ампулы 15 мг/1,5 мл

Таблетки 15 мг

Суппозитории 15 мг



БЫСТРОЕ НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ



ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ



ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ:

- остеоартроза,
ревматоидного
артрита,
анкилозирующего
спондилита
- болей в спине
вследствие
спондилоартроза^{1,2}

Мовалис. Движение без боли!

¹ L. Euler-Ziegler et al. Inflamm. Res. 2001; 50: 5-9

² Шостак Н. А., Клименко А. А. Лечение боли в спине по принципам доказательной медицины. Фарматека, 2006 № 6, с. 79 – 83

тромбоксан (A2) и простагландины ПГ D2, E2 F2 α . Активность этого ферментного пути в эндометрии регулируется половыми гормонами, точнее, последовательной стимуляцией эндометрия вначале эстрогенами, а затем прогестероном [2, 11, 30].

К моменту менструации в эндометрии отмечается большая концентрация простагландинов, которые вследствие лизиса клеток эндометрия высвобождаются наружу. ПГЕ2 и ПГF2 α являются мощными стимуляторами сократительной деятельности миометрия. Высвободившиеся из клеток простагландины воздействуют на миометрий, что приводит к чередованию констрикции и релаксации гладкомышечных клеток, а изменение соотношения их фракций приводит к сосудистому спазму и локальной ишемии. В итоге возникает гипоксия клеток, накопление биологически активных веществ, сенсibilизация нервных окончаний к действию брадикининов и других медиаторов воспаления, боль.

Для возникновения болевого ощущения необходимо раздражение нервных окончаний биологически активными веществами (БАВ), главным образом, из группы кининов, простагландинов и ионами Ca²⁺ и K⁺, в норме находящихся внутри клетки [9]. Во время менструации нарушается проницаемость клеток, и БАВ выходят во внеклеточное пространство. Отторжение ткани ведет к повышению их уровня в крови, что повышает сократительную способность матки, способствует спазму сосудов и локальной ишемии. Нарушение гемодинамики в области малого таза в виде гипертензии, спазма сосудов и/или длительной вазодилатации и венозного застоя способствуют гипоксии клеток. Накопление альгогенных веществ ведёт к раздражению нервных окончаний и возникновению боли.

Маточные сокращения, обусловленные простагландинами, могут продолжаться несколько минут, а развиваемое в матке давление достигать 60 мм рт. ст. Длительные сокращения матки приводят к развитию ишемии и, как следствие, к накоплению продуктов анаэробного метаболизма, которые в свою очередь стимулируют С-тип болевых нейронов [16]. Простагландины и лейкотриены сами не способны вызывать болевой импульс, но они повышают чувствительность ноцицепторов к истинным медиаторам боли. Таким образом, боль при дисменорее имеет двойное происхождение: она возникает в результате маточных сокращений и вторичной ишемии, а также в результате повышения чувствительности тканей к медиаторам боли. Усилению боли способствуют накопление в тканях ионов калия и высвобождение свободного кальция. Активность маточной мускулатуры характеризуется высоким активным и остаточным давлением и зависит во многом от концентрации свободного кальция в цитоплазме. Дисфункция маточной мускулатуры объясняется изменением содержания свободного активного кальция. Повышение его уровня стимулируется образованием простагландина F2 α , причём данный процесс гормонозависим.

Патогенетически тяжесть дисменореи коррелирует с продолжительностью и обильностью менструаций. Основа этой взаимосвязи лежит в особенностях действия простагландинов на регуляцию менструальной кровопотери. Механизмы взаимосвязи менструации, продукции простагландинов и тазовой боли до конца не ясны. Установлено, что синтез простагландинов зависит от содержания в эндометрии эстрадиола и прогестерона, а также от их соотношения. В эксперименте показано, что максимальный уровень секреции ПГF2 α наблюдается в присутствии эстрадиола в

количестве 0,3 нг/мл и прогестерона – 10 нг/мл. Увеличение содержания гормонов или изменение их соотношения, равно как и моновоздействие каждого стероида, не позволяют достичь максимального уровня секреции ПГ. Установлено также, что снижение синтеза прогестерона жёлтым телом приводит к разрушению лизосом эндометриальных клеток и высвобождению фосфолипазы A2. Этот фермент конвертирует мембранные фосфолипиды в арахидоновую кислоту, которая одновременно является предшественницей простагландинов (синтез опосредован циклооксигеназой) и лейкотриенов (синтез опосредован 5-липоксигеназой). Таким образом, очевидно, что высокая концентрация прогестерона в нормальном менструальном цикле является одним из факторов, препятствующих гиперпродукции простагландинов и формированию дисменореи [3].

Роль простагландинов в развитии первичной дисменореи подтверждается исследованием, в котором было выявлено, что концентрация простагландинов в эндометрии коррелирует с тяжестью симптомов, т. е. чем выше концентрация ПГF2 α и ПГЕ2 в эндометрии, тем тяжелее протекает дисменорея [20].

Помимо воздействия на матку, ПГF2 α и ПГЕ2 могут вызывать бронхоконстрикцию, диарею и гипертензию. Гиперпродукция простагландинов приводит к развитию приступов мигрени за счёт дискоординированного сокращения интракраниальных и расширения экстракраниальных сосудов мозга [18, 30].

Одним из основных механизмов развития болевого синдрома являются нарушения на уровне центральных отделов мозга [12, 25]. Это обусловлено первичным снижением адаптационных механизмов на уровне таламуса и гипоталамуса и усилением возбуждения ноцицептивной системы, то есть системы, обеспечивающей ощущение боли. Это приводит к снижению порога болевой чувствительности и, как следствие, к возникновению боли в ответ на те физиологические процессы в организме, которые в норме не вызывают болевых ощущений. В головном мозге имеются обширные поля болевых центров, основные из которых локализованы в таламусе. Тазовые и чревные нервы, в составе которых идут афферентные волокна от шейки и тела матки, имеют представительства в таламусе. Афферентная импульсация по спиналоталамическому тракту и ганглиобульбарному пути достигает таламуса и воспринимается как боль. По современным представлениям интенсивность боли обусловлена нейротрансмиттерами – эндогенными опиатами (эндорфинами и энкефалинами), блокирующими болевые рецепторы в тканях центральной нервной системы. Восприятие боли (болевой порог) в значительной степени определяется метаболизмом эндорфинов и энкефалинов.

Определенную патогенетическую роль в гиперактивности миометрия играет гормон задней доли гипофиза – вазопрессин, возрастание уровня в перименструальный период у женщин с дисменореей которого было установлено в ряде исследований. Нарушение соотношения окситоцин/вазопрессин может привести к дисритмии маточных сокращений. Наконец, в последнее время появляются публикации, в которых дисменорея рассматривается как проявление дисморфизма соединительной ткани, часто связанного с врожденным или приобретенным дефицитом внутриклеточного магния [3].

В происхождении боли при дисменорее важное значение имеет дисфункция спинальных нейронов и снижение порога болевой чувствительности в результате ослабления тормозных влияний антино-

цицептивной системы. Повышенная болевая чувствительность может быть обусловлена наследственно, но и длительное существование боли часто само приводит к вторичной декомпенсации антиноцицептивной системы.

У больных с дисменореей наблюдаются нарушения эндокринных и психоvegetативных функций, реализующихся структурами лимбико-ретикулярного комплекса. В их основе лежат реакции, связанные с активацией адренергической системы либо с изменением метаболизма серотонина. В свою очередь причиной аномального функционирования адренергических или серотонинергических структур принято считать недостаточность синтеза или рецепции эндорфинов.

При преобладании активации симпатического звена вегетативной нервной системы возникает «адренергический» тип реагирования, который связывается с нарушением секреции или накоплением норадреналина. В этом случае имеются жалобы на интенсивную головную боль по типу мигрени, тошноту, гипертермию с ознобом или внутренней дрожью, чувство жара, потливость, появление красных пятен на шее в виде «сосудистого ожерелья», болей в сердце, сердцебиение, нарушения работы кишечника, учащение мочеиспускания. Отмечаются бледность кожных покровов, акроцианоз, расширение зрачков. Могут иметь место **симпато-адреналовые кризы**. Нередки нарушения сна. Изменение настроения характеризуется внутренней напряженностью, тревогой, неуверенностью, навязчивыми страхами, пессимизмом (вплоть до развития депрессии).

Преобладание **парасимпатического типа** реагирования нейрофизиологи связывают с повышенным уровнем серотонина в спинномозговой жидкости и периферической крови. У таких пациенток болевой синдром часто сопровождается рвотой и повышенным слюноотделением, урежением сердечных сокращений, зябкостью и бледностью кожных покровов, приступами удушья, возможны судороги, обмороки. Больные жалуются на заметную прибавку в весе, отеки лица и конечностей, появление зуда и аллергических реакций, вздутие живота и поносы. Отмечаются снижение температуры тела и артериального давления, снижение работоспособности, сонливость, сужение зрачков, появление пассивно оборонительных поведенческих реакций. Нейровегетативные реакции могут иметь смешанные черты, что наблюдается у астенизированных пациенток с психопатическими личностными особенностями, и в этих случаях они протекают особенно тяжело.

Обследование пациенток с дисменореей позволило выявить ряд закономерностей, характеризующих степень тяжести патологии [6, 9].

У пациенток с лёгкой степенью дисменореи половые стероидные гормоны характеризуются нормальным соотношением, а реакции вегетативной нервной системы имеют смешанный характер. При ЭЭГ определяется преобладание обще мозговых изменений с признаками дисфункции мезодиаэнцефальных и стриопалидарных структур мозга.

У девушек с дисменореей средней степени тяжести стероидный профиль характеризуется недостаточностью жёлтого тела. Пациентки имеют множественные проявления перераздражения симпатического тонуса вегетативной нервной системы. ЭЭГ отражает обще мозговые изменения с признаками дисфункции срединно-стволовых структур мозга.

У больных с тяжёлой формой заболевания отмечается превышение эстрадиола на фоне нормальных значений прогестерона. Клинически, кроме боли, у пациенток отмечаются преобладающие при-

знаки парасимпатического влияния вегетативной нервной системы, проявляющиеся на ЭЭГ обще мозговыми изменениями с признаками дисфункции диаэнцефально-стволовых структур мозга.

Диагностика первичной дисменореи возможна только после тщательного гинекологического осмотра и соответствующего инструментального исследования, которые позволяют исключить органическую патологию тазовой области и таким образом от дифференцировать первичную и вторичную дисменорею. Поэтапное исключение органической патологии требует гинекологического исследования, инфекционного и цитологического скрининга, УЗИ органов малого таза и брюшной полости, биохимические и клинические анализы крови и мочи, обследование по тестам функциональной диагностики, по показаниям – гистероскопии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, а также ЭЭГ, консультирования смежных специалистов. В трудных дифференциально-диагностических случаях возможно применение лапароскопии.

По современным представлениям, основными средствами лечения первичной дисменореи являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), гестагены и нестероидные противовоспалительные препараты.

Назначение оральных контрацептивов в основном направлено на выключение овуляции, поскольку именно овуляторный менструальный цикл обеспечивает циклическую стимуляцию эндометрия, что способствует накоплению простагландинов, ответственных за развитие симптомов дисменореи. Применение данной группы гормональных средств является оправданным в случаях, когда женщина преследует цель предохранения от беременности.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) вызывают снижение порога возбудимости гладкомышечной клетки и снижают её сократительную активность, тем самым, способствуя снижению внутриматочного давления, частоты и амплитуды сокращений мышцы матки. Использование комбинированных эстроген-гестагенных монофазных контрацептивов (ригевидон, микрогинон, минизистон, марвелон, фемоден, мерсилон и т. д.) и контрацептивов, содержащих только прогестаген (континуин, микролют, эксклютон, депо-провера, норплант, внутриматочная гормональная система «Мирена» и т. д.), приводит к снижению концентрации эстрогенов, а значит и ПГ, и исчезновению или снижению выраженности симптомов дисменореи.

Такой метод лечения достаточно эффективен, однако при его выборе необходимо учитывать ряд факторов [3, 7]. Во-первых, контрацепция у молодых девушек не всегда актуальна. Во-вторых, при назначении КОК необходимо учитывать целый ряд противопоказаний. В-третьих, терапевтический эффект от назначения оральных контрацептивов развивается лишь через 2–3 месяца от начала их приёма, что делает нерациональным их назначение в случаях особенно тяжёлого течения заболевания. Таким образом, применение оральных контрацептивов для лечения первичной дисменореи оптимально в случаях, когда пациентке, помимо лечения, требуется надёжная контрацепция, а также в случаях лёгкой и умеренной выраженности симптомов.

Другим видом гормонального воздействия для лечения дисменореи является применение препаратов прогестерона, под влиянием которых снижается выработка простагландинов не только в эндометрии, но и в структурах центральной нервной системы и других тканях. Тормозящее дей-

ствии прогестерона на сократительную активность миометрия обуславливает уменьшение или исчезновение болезненных маточных сокращений. Дополнительным фактором является нормализующее действие прогестерона на тонус вегетативной нервной системы.

В настоящее время существуют две большие группы гестагенов, используемых в гинекологии: производные прогестерона и 19-нортестостерона [3]. Натуральный прогестерон малоэффективен при пероральном приёме, так как быстро разрушается при прохождении через желудочно-кишечный тракт. Производные 19-нортестостерона являются сильными гестагенами, но при этом обладают в разной степени выраженной андрогенной, эстрогенной, анаболической активностью.

Аналог прогестерона – дидрогестерон (Дюфастон) – является структурным ретроизомером натурального прогестерона и наиболее предпочтителен в качестве гестагенной терапии дисменореи.

Дюфастон успешно используется в лечении первичной дисменореи и в ряде случаев является препаратом первого выбора среди всех терапевтических средств. Прежде всего, это касается пациенток с сопутствующим гиполютеинизмом. Недостаточность функции жёлтого тела, не являясь причиной дисменореи, может, тем не менее, усугублять её течение в связи с избыточным синтезом простагландинов на фоне дефицита прогестерона. Помимо этого, гиполютеинизм часто является причиной нарушений менструального цикла, таких как предменструальные метроррагии, меноррагии, а также бесплодия, невынашивания беременности. Очевидно, что у женщин с диагностированным гиполютеинизмом наиболее адекватным способом лечения будет применение производных прогестерона. Дюфастон также может применяться у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия.

Патогенетически оправданными препаратами терапии больных с первичной дисменореей являются НПВП. Особенно они показаны у молодых женщин, не желающих пользоваться пероральными противозачаточными средствами для лечения первичной дисменореи, и в тех случаях, когда эти препараты противопоказаны. НПВП подавляют продукцию первичных простаноидов посредством блокирования доступа арахидоновой кислоты к активным центрам циклооксигеназ. Поэтому простаноиды, продуцируемые циклооксигеназой 1 типа (ЦОГ-1), играют физиологическую роль (защита слизистой желудка, агрегация тромбоцитов, сосудистый гомеостаз, поддержание почечного натриево-водного баланса), в то время как другие, продуцируемые ЦОГ-2, в основном влияют на воспалительный ответ и определённые процессы, связанные с клеточной пролиферацией.

Наиболее широко распространёнными препаратами данной группы являются индометацин, мефенамовая кислота, напроксен, толметин, сулиндак, мефенаминовая кислота, флур-бипрофен, ибупрофен, напроксен, диклофенак, кетопрофен, пироксикам [4, 8, 22, 25]. Побочные эффекты препаратов связаны в основном с желудочно-кишечным трактом. Блокируя синтез простагландинов, препараты действуют на основной механизм возникновения боли. Эти препараты сами обладают анальгезирующим действием, и целесообразность их применения в течение первых 48–72 ч после начала менструации определяется тем, что, как показали исследователи, ПГ выделяются в менструальную жидкость в максимальных количествах в первые 48 ч менструации. Обычно данные средства назначают перорально с 1-го дня менструального цикла до полного прекращения боли. Эффективность

НПВП составляет 77–80 %. Общепринято назначение данных препаратов за 2–3 дня до появления болезненных симптомов (профилактическая схема) либо при появлении болей (симптоматическая схема). Длительность приёма препарата с целью лечения дисменореи обычно не превышает 7 дней.

Проведённые исследования по отдельным препаратам данной группы показали, что напроксен, ибупрофен, мефенаминовая кислота и аспирин являются эффективными при первичной дисменорее, однако ибупрофен имеет наиболее выигрешное соотношение риск/польза. Парацетамол оказался менее эффективным. При сравнении эффективности ибупрофена (200 мг), напроксена/напроксена натрия (200/220 мг), напроксена (400 мг), ацетаминофена (1000 мг) и плацебо было установлено преимущество напроксена. Также была установлена хорошая эффективность использования и переносимость кетопрофена в дозе 50 мг и его левовращающего изомера декскетопрофена трометамин в дозах от 12,5 до 25 мг.

В работах последних лет представлены единичные клинические исследования применения представителя препаратов из группы селективных блокаторов ЦОГ-2 для лечения первичной дисменореи – мелоксикама (Мовалис) [23]. В исследовании проведено сравнение использования 7,5 мг и 15 мг мелоксикама 1 раз в день в течение 3–5 дней на протяжении 3 менструальных циклов и мефенаминовой кислоты по 500 мг 3 раза в день. Показано, что Мовалис не уступает по эффективности и имеет меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. В исследованиях последних лет сравнивали эффективность специфических ингибиторов ЦОГ-2 для лечения первичной дисменореи.

Нами проведено обследование и лечение 52 женщин, страдающих первичной дисменореей, в возрасте от 17 до 25 лет (средний возраст – $21,3 \pm 2,4$ лет). В комплекс обследования входило: тщательный сбор анамнеза, общепринятое клиническое обследование и дополнительное инструментальное обследование. Последнее включало: ультразвуковое исследование (трансвагинальное или трансабдоминальное) органов малого таза и брюшной полости, ЭКГ, ЭЭГ, определение биохимических параметров (общий белок, мочевины, электролиты, печёночные пробы, данные коагулограммы), определение половых стероидных (эстрадиол, прогестерон) и гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ, пролактин).

Средний возраст менархе обследованных пациенток составил $11,7 \pm 1,8$ лет. Большинство девушек (38–73,1 %) отмечали, что менструации стали болезненными через 4–6 месяцев после их появления, а у остальных 14 – дисменорея возникла спустя 1–2 года. Регулярный менструальный цикл был у 42 (80,8 %) обследованных, что подтверждено нормативными параметрами половых стероидных и гонадотропных гормонов. У 10 (19,2 %) пациенток менструации были нерегулярными, сопровождаясь задержками до 2–3 недель. У 34 (65,4 %) обследованных пациенток установлена лёгкая степень дисменореи, а у 18 (34,6 %) – средняя степень.

Результаты клинического и инструментального обследования позволили установить отсутствие гинекологических заболеваний и подтвердить диагноз первичной дисменореи у всех обследованных.

Для лечения первичной дисменореи всем пациенткам был назначен препарат Мовалис (Boehringer Ingelheim, Германия) в виде суппозиторий.

Мовалис – преимущественно селективный ингибитор ЦОГ-2. Относится к классу оксикамов, является производным еноловой кислоты. Оказыва-

ет противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Механизм действия связан со снижением биосинтеза простагландинов в результате угнетения ферментативной активности циклооксигеназы (ЦОГ). При этом Мовалис более активно влияет на ЦОГ-2, участвующую в синтезе простагландинов в очаге воспаления, что уменьшает риск развития побочного действия на верхние отделы ЖКТ и незначительно влияет на ЦОГ-1.

Исследование фармакокинетики мовалиса показало, что он в значительной степени связывается с белками плазмы (99,5 %), имеет большой объём распределения (10–15 л), низкий клиренс (0,42–0,48 л/ч), длительный окончательный период полувыведения ($T_{1/2}$ – 20–22 ч), что позволяет вводить его раз в сутки. Максимальная концентрация в плазме (C_{max} = 0,72 мг/л после приёма 15 мг препарата) достигается через 5 часов после перорального и ректального приёма (C_{max} = 1,72 мг/л) [29]. В плазме 99 % мелоксикама находится в конъюгированном с белками виде. Колебания концентрации мелоксикама при приёме 1 раз/сут невелики и находятся в пределах 0,4–1 мкг/мл для дозы 7,5 мг и 0,8–2 мкг/мл – для дозы 15 мг. Плазменный клиренс составляет в среднем 8 мл/мин. Мелоксикам выводится преимущественно в виде метаболитов почками и через кишечник примерно в равной пропорции. Менее 5 % суточной дозы выводится в неизменённом виде с калом и следовые количества – с мочой.

Данные по влиянию Мовалиса на ноцицептивные процессы достаточно многогранны. Так, показано, что наряду с морфином и клофелином Мовалис эффективен для обезболивания даже при отсутствии воспаления благодаря своим спинальным и супраспинальным эффектам, которые реализуются через освобождение ацетилхолина [26]. Мелоксикам в терапевтических концентрациях не оказывает влияния на время кровотечения и агрегацию тромбоцитов [24]. Препарат показал меньшую токсичность в отношении гастроинтестинальных побочных эффектов в сравнении с традиционными НСПСП [19]. При сравнении мелоксикама, лорноксикама и пироксикама все препараты обладали противовоспалительным действием, но только первый из них полностью устранял гипералгезию [17]. Это подтверждает диссоциацию между противовоспалительным и антигипералгезическим действием НСПВП.

Особенностью действия мелоксикама на уровне спинного мозга является его модуляция возбуждающих эффектов ноцицептивных входов в нейроны дорзальных рогов спинного мозга, в особенности продлённых после разрядов [27]. Появление в последнее время внутримышечной формы Мовалиса привело к появлению новой лечебной стратегии, которая позволяет быстро достигать необходимой концентрации препарата в крови и представляет дополнительные перспективы для лечения острой боли различного генеза. Препарат хорошо переносится больными и устойчив по уровню креатинфосфокиназы. Было показано, что мелоксикам в дозозависимой манере уменьшал эффекты введённого интраперитонеального тимулина, который вызывал развитие термической и механической гипералгезии, а также снижал интенсивность повышения цитокинов и фактора роста нервов [28]. Местное использование мелоксикама вызывало уменьшение 2-й фазы формалинового теста у крыс и показало, что периферическое антиноцицептивное действие препарата осуществлялось на уровне пути NO – цГМФ [15].

К наиболее частым побочным действиям препарата Мовалис (< 1 %) относятся диспептические явления: тошнота, рвота, боли в животе, запор, метеоризм, диарея, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, крайне редко – перфорация ЖКТ. Противопоказаниями к приёму Мовалиса являются: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; выраженные нарушения функции печени; почечная недостаточность (без проведения гемодиализа); беременность; лактация; детский и подростковый возраст до 12 лет для таблеток и свечей и до 18 лет для ампул; повышенная чувствительность к мелоксикаму и другим НПВС (в т. ч. салицилатам).

Для определения выраженности болевого синдрома у обследованных больных была использована 3-балльная шкала, по которой пациентки самостоятельно оценивали интенсивность боли: 0 баллов – её отсутствие, а 3 балла – максимум выраженности боли. Применение подобной системы оценки болевых ощущений позволяет установить тяжесть дисменореи в зависимости от индивидуального порога болевой чувствительности (Абакарова П.Р, 2005).

При этом у 34 (65,4 %) пациенток, отметивших выраженность боли на 1–2 балла, дисменорея расценена как лёгкая, а у 18 (34,6 %) женщин была

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Мовалис – нестероидный противовоспалительный препарат, относится к производным эноловой кислоты и оказывает противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие. Выраженное противовоспалительное действие мелоксикама установлено на всех стандартных моделях воспаления. Механизм действия мелоксикама состоит в его способности ингибировать синтез простагландинов – известных медиаторов воспаления. *In vivo* мелоксикам ингибирует синтез простагландинов в месте воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках.

Эти различия связаны с более селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) по сравнению с циклооксигеназой-1 (ЦОГ-1). Считается, что ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает терапевтический эффект НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть причиной побочных действий со стороны желудка и почек.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Суппозитории биоэквивалентны таблеткам. Максимальная концентрация препарата в плазме в период устойчивого состояния фармакокинетики достигается приблизительно через 5 ч после примене-

Мовалис (Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ», Германия) суппозитории ректальные; 7,5 мг; 15 мг

ния препарата. Диапазон различий между максимальными (C_{max}) и базальными концентрациями (C_{min}) препарата в период устойчивого состояния фармакокинетики после его приёма один раз в день относительно невелик и составляет 0,4–1,0 мкг/мл – для дозы 7,5 мг, и 0,8–2,0 мкг/мл – для дозы 15 мг. Концентрации препарата после постоянного приёма препарата в течение более 1 года, сходны с концентрациями, которые отмечаются после первого достижения устойчивого состояния фармакокинетики.

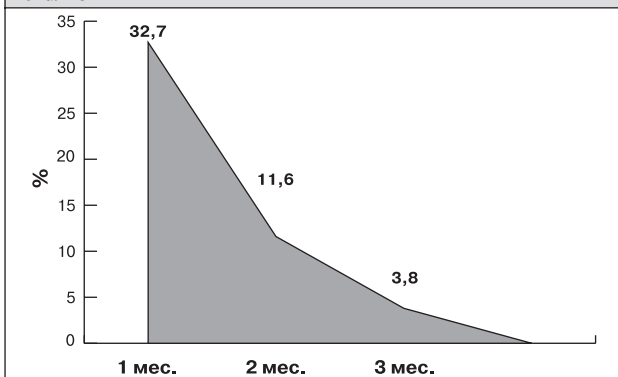
Выводится в равной степени с калом и мочой, преимущественно в виде метаболитов. В неизменённом виде с калом выводится менее 5 % от величины суточной дозы, в моче в неизменённом виде препарат обнаруживается только в следовых количествах. Средний период полувыведения мелоксикама составляет 20 часов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Симптоматическое лечение: остеоартроз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит.

Разделы: Противопоказания, Беременность и лактация, Побочные эффекты, Способ применения и дозы, Взаимодействие, Передозировка, Особые указания – см. в инструкции по применению.

Рис. 1. Уменьшение интенсивности боли при лечении препаратом Мовалис



выявлена дисменорея средней тяжести: выраженность боли колебалась от 2 до 2,5 баллов.

При дисменорее лёгкой степени выраженности пациентки принимали по 7,5 мг мелоксикама однократно в 1-й день болезненной менструации в течение 3–5 дней на протяжении 3 менструальных циклов, а при дисменорее средней степени – дозу препарата увеличивали до 15 мг также 1 раз в день 4–5 дней в течение 3 менструальных циклов.

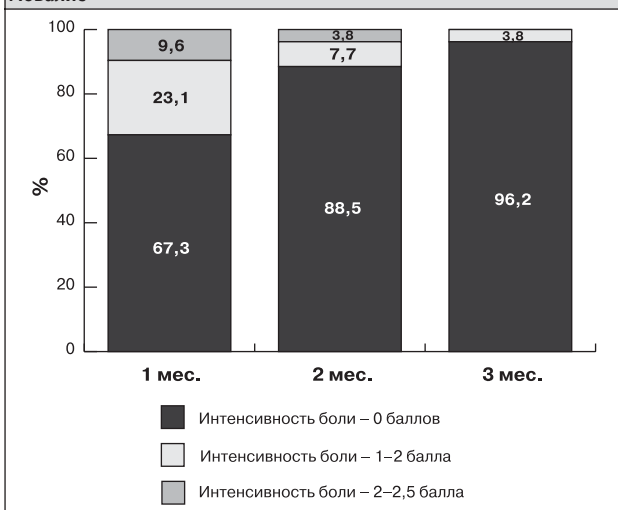
После одного цикла комплексной терапии у 35 (67,3 %) пациенток отмечен положительный эффект: менструации стали безболезненными, исчезли вегетативные проявления дисменореи (рис. 1), после второго цикла лечения положительный эффект установлен у 46 (88,4 %), после третьего – у подавляющего большинства обследованных (50–96,2 %). Также значительно изменилась структура болевого синдрома у обследованных женщин в процессе терапии препаратом Мовалис: преобладала слабая выраженность боли (рис. 2).

У большинства обследованных с признаками дизэнцефально-стволовой дисфункции отмечено уменьшение влияния ствловых структур мозга, восстановление регулярного α -ритма и его пространственного распределения.

В процессе терапии препаратом Мовалис аллергических реакций и побочных эффектов не установлено, препарат легко переносился пациентками, отказов от его приёма не было.

Таким образом, полученные данные позволяют считать препарат Мовалис высокоэффективным лекарственным средством терапии дисменореи умеренной и средней степени тяжести. Применение данного препарата является комплаентным для терапии первичной дисменореи и его выбор был осуществлен с учётом минимального влияния

Рис. 2. Изменение структуры боли в ходе лечения препаратом Мовалис



побочных эффектов и максимальной блокады ЦОГ-2, что присуще современным селективным нестероидным препаратам.

Литература

- Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н. Возможности микродозированного препарата Линдинет в терапии первичной дисменореи // РМЖ. 2005; 13: 17: 1119–1122.
- Бороян Р.Г. Простагландины: Взгляд на будущее М.: 1983; 96.
- Кузнецова И.В., Подзолкова Н.М. Дисменорея: дюфастон в комплексе лечебных воздействий // Трудный пациент. 2004; 2: 2: 29–35.
- Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н. Дисменорея: эффективность применения диклофенака калия // Гинекология. 2000; 2: 6: 23–29.
- Прилепская В.Н. и соавт. Гормональная контрацепция. М.: 1998; 215.
- Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология, МИА. Москва, 2001.
- Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Нурофен в лечении первичной дисменореи // РМЖ. 2002; 10: 7: 34–37.
- Уварова Е.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в комплексе лечебных и профилактических воздействий у больных с первичной и вторичной дисменореей // РМЖ. 2005; 13: 17: 1146–1150.
- Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Применение линдинета в комплексе лечения девочек-подростков с дисменореей // Гинекология. 2005; 7: 4: 206–209.
- Гарольд Р. Берман, Бартон В. Колдуэл. Репродуктивная эндокринология / Под ред С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. М.: 1998; 1: 212–39.
- Курт Бениришке. Репродуктивная эндокринология / Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. М.: 1998; 1: 531–60.
- Рихард М., Лакритц, Пауль К. Вайнберг. Гинекологические нарушения / Под ред К.Дж. Пауэрстейна. М.: 1985; 91–101.
- Роберт У. Хафф, Гинекологические нарушения / Под ред. К.Дж. Пауэрстейна, М.: 1985; 166–88.
- Эфтимос Делигеороглу, Д.И. Арвантинос. Некоторые подходы к изучению и лечению дисменореи // Вестн. Рос. ас. акуш. и гин. 1996; 4: 50–2.
- Aguirre-Banuelos P., Granados-Soto V. Evidence for the participation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway in the antinociceptive action of meloxicam in the formalin test // Eur J Pharmacol. 2000; Apr: 21: 395: 1: 9–13.
- Anita L. Nelson. Contraceptive technology, USA, 1998; 95–141.
- Bianchi M., Panerai A.E. Effects of lornoxicam, piroxicam, and meloxicam in a model of thermal hindpaw hyperalgesia induced by formalin injection in rat tail // Pharmacol Res. 2002; Feb; 45: 2: 101–5.
- Chan W.Y., Dawood M.Y., Fuchs F. Relief of dysmenorrhea with the prostaglandin synthetase inhibitor ibuprofen: effect of prostaglandin levels in menstrual fluid // Am J Obstet Gynecol. 1979; 135: 102.
- Hawkey C., Kahan A., Steinbruck et al. Gastrointestinal tolerability of the COX-2 inhibitor, meloxicam in osteoarthritis patients: the meloxicam large scale international study safety assessment (MELISSA) // Br J Rheumatol. 1998; 37: 937–45.
- Ian Milsom, Gunila Sundel et al. // J. Contraception. 1990; 42: 5: 497–506.
- Loeser J.D. [Ed] Bonica's Management of pain. 3rd ed. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins, 2001.
- Marjoribanks J., Proctor M.L., Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea // Cochrane Database Syst Rev. 2003; 4: CD001751.
- de Mello N.R., Baracat E.C., Tomaz G., Bedone A.J., Camargos A., Barbosa I.C., de Souza R.N., Rumi D.O., Martinez Alcalá F.O., Velasco J.A., Cortes R.J. Double-blind study to evaluate efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg and 15 mg versus mefenamic acid 1500 mg in the treatment of primary dysmenorrhea // Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83: 7: 667–673.
- Ogino K, Saito K, Osugi T, Satoh H. Ogino K. [Meloxicam (Mobic): a review of its pharmacological and clinical profile [Article in Japanese] // Nippon Yakurigaku Zasshi. 2002; Dec; 120: 6: 391–7.
- Rapkin A.J., Rasgon N.I., Berkley K.J. Dysmenorrhea / In: T.I. Yaksh (Ed.) Neurobiology of Pain and Analgesic Action. Raven Press. 1995.
- Pinardi G, Sierralta F, Miranda HF. Atropine reverses the antinociception of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the tail-flick test of mice // Pharmacol Biochem Behav. 2003; Feb; 74: 3: 603–8.
- Pitcher G.M., Henry J.L. Meloxicam selectively depresses the afterdischarge of rat spinal dorsal horn neurones in response to noxious stimulation // Neurosci Lett. 2001; Jun; 1: 305: 1: 45–8.
- Safieh-Garabedian B., Dardenne M., Kanaan S.A., Atweh S.F., Jabbur S.J., Saade N.E. The role of cytokines and prostaglandin-E(2) in thymulin induced hyperalgesia // Neuropharmacology. 2000; Jul; 10: 39: 9: 1653–61.
- Turck D., Roth W., Busch U. A review of pharmacokinetics of meloxicam // Br J Rheumatol. 1996; 35: Suppl 1: 12–16.
- Ylikorkala O, Dawood M.Y. New concept in dysmenorrhoea // Am J Obstet Gynecol. 1978; 130: 833.

Тригеминальная невралгия

Н.В. Стуров, А.П. Переверзев, А.В. Рогожина

РУДН, Москва

Тригеминальная невралгия (ТН, невралгия тройничного нерва) относится к числу наиболее устойчивых болевых синдромов в клинической неврологии. Заболевание обусловлено нарушением функционирования сенсорного отдела системы тройничного нерва, который представлен чувствительными нейронами и проводниками, воспринимающими и проводящими всю сенсорную информацию от зубочелюстной системы, кожных покровов лица, слизистой оболочки придаточных пазух носа и частично от твёрдой мозговой оболочки.

ТН является довольно распространённой формой невралгии и встречается в популяции с частотой 4–13 случаев на 100 тыс. популяции [1, 2], причём более 90 % случаев приходится на лиц старше 40 лет, как правило, женщин (60–70 %) [3]. В Великобритании ежегодно регистрируется 27 случаев ТН на 100 тыс. жителей [4].

Одно из первых полноценных описаний ТН было дано английским философом Джоном Локом в письме, датированном декабрем 1677 года, где подробно описывается симптоматика ТН у одной высокопоставленной особы [5]. Однако исчерпывающее научное изложение клинической картины заболевания дал в 1773 году Джон Фозергилл (John Fothergill) на заседании Медицинского общества Лондона [6], поэтому долгое время болезнь называли его именем.

ТН является полиэтиологичным заболеванием. Одной из причин может выступать патология зубочелюстной системы, поскольку довольно часто клиника ТН развивается после удаления зуба в результате повреждения нерва. Сначала появляется онемение, постоянные болевые ощущения, которые с течением времени трансформируются в типичные невралгические приступы – развивается одонтогенная невралгия [7].

Довольно редко ТН наблюдается при нарушениях кровотока в области ствола мозга, при этом патологические изменения формируются на уровне ядра нисходящего тракта.

Однако чаще всего регистрируется так называемая идиопатическая ТН, хотя её основные причины на сегодняшний день довольно хорошо изучены. У таких больных выявляется компрессия корешка тройничного нерва в области мосто-мозжечкового угла аномально расположенными сосудами (обычно верхней или нижней передней мозжечковой артерией), сосудистой аневризмой (основная причина [8]) или невриномой слухового нерва. Вклад в развитие ТН вносит туннельная компрессия ветвей тройничного нерва в костных каналах, которые могут быть деструктивно изменены [9].

Помимо это, важную роль играют центральные факторы: в области ядра тройничного нерва формируются очаги «патологически усиленного возбуждения», которые выявляются при нейрофизиологическом обследовании и от изменения активности которых происходит чередования периодов обострений и ремиссий [7].

К другим причинам относят патологические процессы на основании черепа или в костных ка-

налах, по которым проходят иннервирующие зубы нервные волокна, разрастание интерстициальной ткани внутри нервного ствола, сращения твёрдой мозговой оболочки с костями черепа и др. Симптомы ТН могут развиваться в результате инфекционного процесса (герпетическое поражение ганглиона узла, спаянные процессы с вовлечением мозговых оболочек) или демиелинизации при рассеянном склерозе [10]. Согласно эпидемиологическим данным, 1–5 % больных рассеянным склерозом страдают ТН [11].

Патологический процесс может начинаться с формирования периферического очага болевой импульсации, однако по мере прогрессирования заболевания источниками боли прогрессирующе становятся различные участки тройничного нерва и периферических вегетативных образований лица. Это приводит к перераздражению понтобульбоспинального тракта и ретикулярной формации, в результате формируется полинейрональный рефлекс невралгии, в который вовлекаются надсегментарные образования головного мозга с развитием доминанты в таламусе и сером веществе полушарий [8]. Всё это приобретает особое значение в силу патофизиологического и клинического сходства признаков эпилепсии и ТН: пароксизмальность, мощность проявлений, положительный эффект после приёма противосудорожных средств.

В нескольких случаях наследственной передачи ТН, приведённых в литературе, указывается на аутосомно-доминантный тип наследования, тем не менее ТН считается заболеванием, которое возникает в популяции спорадически и не наследуется [12].

ТН протекает с периодами обострения и ремиссии, причём наибольшая частота обострений наблюдается в осенний и зимний периоды, что говорит о роли метеорологических факторов.

Болевые пароксизмы при ТН стереотипны, длятся обычно от нескольких секунд до 1–2 минут, а частота приступов может колебаться от 1–2 до 100 и более раз в сутки. Локализация боли строго ограничена зонами иннервации ветвей тройничного нерва. Приступы локализуются в области первой (20 % случаев), второй (44 % случаев) или третьей (36 % случаев) ветвей тройничного нерва [13], однако может наблюдаться диффузный болевой синдром по нескольким ветвям. Боль возникает внезапно и субъективно ощущается как жжение, удар или прохождение электрического тока, прострел, из-за которого больные замирают. С целью облегчения приступа пациенты могут причмокивать или совершать жевательные движения. Болевые пароксизмы сопровождаются гиперкинезами (тиками) как отдельных мимических мышц, так и половины лица. Пароксизмы могут возникать друг за другом с короткими временными интервалами, вплоть до формирования *status neuralgicus* [14].

В межприступный период больные отвечают на вопросы односложно, почти не раскрывая рот, поскольку любое движение может спровоцировать очередной пароксизм.

Характерный признак ТН – наличие триггерных точек, при раздражении которых возникает типичный болевой приступ. В наибольшей концентрации эти точки сосредоточены в медиальных отделах лица. Боль провоцируется приёмом пищи, разговором, а также механическим раздражением (умыванием, чисткой зубов и пр.). Во время сна болевой синдром наблюдается редко [15]. Считается, что боль обычно захватывает только одну половину лица, однако описаны случаи двусторонней ТН.

При длительном течении ТН в периферическом отделе системы тройничного нерва происходят

деструктивные изменения в виде очагов демиелинизации и даже асептического воспалительного процесса, что модифицирует клиническую картину заболевания: появляется постоянная межприступная боль, на фоне которой во время обострений развиваются типичные болевые пароксизмы. В области лица у больных выявляются переходящие или постоянные чувствительные нарушения по периферическому типу.

Характерная боль может наблюдаться у лиц среднего и старшего возраста при поражении вирусом *Varicella zoster*. При инфицировании этим вирусом чаще в патологический процесс вовлекается глазной нерв (1-я ветвь тройничного нерва) [16].

ТН наблюдается у пациентов с рассеянным склерозом, что является результатом демиелинизации области выхода тройничного нерва из головного мозга. По эпидемиологическим данным, примерно у 2,4 % больных ТН при обследовании выявляются признаки рассеянного склероза [17].

Важно дифференцировать ТН от нейропатии тройничного нерва, которая характеризуется выраженной потерей чувствительности и незначительным болевым синдромом. В случае идиопатической ТН физические методы исследования не выявляют снижения чувствительности и моторной функции тройничного нерва, однако в ана-

мнезе у больного присутствуют жалобы на типичные болевые пароксизмы.

При синдроме индуцирующего невралгию кавитационного остеонекроза, который представляет собой негнойный рентгенонегативный процесс в челюсти, болевые пароксизмы очень похожи на таковые при ТН, что предопределяет сложности в дифференциальной диагностике. С другой стороны, многие авторы ставят под сомнение само существование синдрома кавитационного остеонекроза [18,19].

Другие нозологии, от которых следует дифференцировать ТН, представлены в таблице 1.

Фармакотерапия является наиболее доступным методом лечения ТН. Рациональное использование современных схем позволяет значительно повысить качество жизни больных за относительно короткий период.

Согласно современным представлениям, препаратом выбора для фармакотерапии ТН является карбамазепин (Финлепсин) [21]. По обобщённым результатам 4-х рандомизированных контролируемых исследований, карбамазепин достоверно улучшает симптоматику при ТН у 72 % пациентов [22]. Препарат рассматривается некоторыми авторами в качестве тестового средства: если после ежедневного приёма 500–800 мг карбамазепина аналгезирующе-

Информация о препарате

ФИНЛЕПСИН (ПЛИВА Хрватска д.о.о.)

Карбамазепин

Таблетки пролонг. 200 мг; таблетки пролонг. 400 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоэпилептический препарат. Полагают, что действие препарата связано с понижением способности нейронов поддерживать высокую частоту развития повторных потенциалов действия посредством инактивации натриевых каналов. Кроме того, по-видимому, имеет значение торможение высвобождения нейромедиаторов путём блокирования пресинаптических натриевых каналов и развития потенциалов действия, что в свою очередь снижает синаптическую передачу. Оказывает умеренное антиманиакальное, антипсихотическое и нормотимическое действие, а также аналгезирующее действие при нейрогенных болях.

ПОКАЗАНИЯ

Эпилепсия: парциальные припадки со сложной симптоматикой (психомоторные припадки, парциальные припадки с элементарной симптоматикой (фокальные припадки); большие припадки, в основном фокального генеза (большие припадки во время сна, диффузные большие припадки); смешанные формы эпилепсии; предупреждение развития судорожных припадков при синдроме алкогольной абстиненции (применяют в условиях стационара); невралгия тройничного нерва; глоссофарингеальная невралгия; болевой синдром при диабетической невропатии; эпилептиформные судороги при рассеянном склерозе, спазмы мышц лица при невралгии тройничного нерва, тонические судороги, пароксизмальная дизартрия и атаксия, пароксизмальные парестезии и приступы боли; психозы (в основном при маниакально-депрессивных состояниях, ипохондрических депрессиях); вторичная профилактика аффективных и шизоаффективных психозов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально с учётом показаний и состояния пациента. При эпилепсии взрослым назначают в начальной суточной дозе 200–400 мг; затем дозу постепенно повышают до поддерживающей дозы, равной 0,8–1,2 г/сут. Детям препарат назначают в дозе 10–20 мг/кг/сут. Рекомендуется следующая схема дозирования (см. таблицу).

Лечение эпилепсии проводится годами. Снизить дозу препарата или отменить его можно только после двух-трёхлетнего отсутствия припадков. Лечение прекращают постепенным понижением дозы препарата в течение одного-двух лет.

Для предупреждения развития судорожных припадков при синдроме алкогольной абстиненции в условиях стационара препарат назначают в средней суточной дозе 200 мг утром и 400 мг вечером. В тяжёлых случаях в первые дни лечения суточную дозу можно повысить до

1,2 г. Лечение прекращают постепенным снижением дозы в течение 7–10 дней. В ходе лечения необходимо регулярно контролировать уровень карбамазепина в плазме крови.

Возраст	Начальная доза	Поддерживающая доза
Взрослые	по 200–300 мг вечером	по 200–600 мг утром и по 400–600 мг вечером
Дети от 6 до 10 лет	по 200 мг вечером	по 200 мг утром и по 200–400 мг вечером
Дети от 11 до 15 лет	по 150–200 мг вечером	по 200–400 мг утром и по 400–600 мг вечером

При невралгии тройничного нерва и глоссофарингеальной невралгии препарат назначают в начальной дозе 200–400 мг/сут. Эту дозу повышают вплоть до полного исчезновения болей до 400–800 мг/сут, которые распределяют на один-два приёма. После этого лечение можно продолжать поддерживающей дозой, составляющей 400 мг/сут и распределённой на два приёма.

При болевом синдроме при диабетической невропатии средняя суточная доза составляет 200 мг утром и 400 мг вечером. В исключительных случаях можно назначать до 1,2 г/сут.

При эпилептиформных судорогах при рассеянном склерозе средняя суточная доза составляет 400–800 мг, распределённая на два приёма. Для лечения и профилактики психозов препарат назначают в дозе 200–400 мг/сут. При необходимости эту дозу можно повышать до 800 мг/сут.

Пациентам с тяжёлыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, печени и почек, а также пациентам пожилого возраста препарат назначают в более низких дозах.

Таблетки ретард следует принимать во время или после еды, запивая достаточным количеством жидкости. Таблетки ретард можно принимать после предварительного растворения их в воде (в виде суспензии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ





Поражение костного мозга; AV-блокада; острая перемежающаяся порфирия; одновременный приём ингибиторов MAO; одновременный приём препаратов лития; повышенная чувствительность к трициклическим антидепрессантам; абсансы; повышенная чувствительность к карбамазепину и другим компонентам препарата.

Разделы: Побочное действие, Передозировка, Применение во время беременности и лактации, Лекарственное взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.



Полноценная жизнь



-  **Финлепсин[®] 200**
-  **Финлепсин[®] ретард 200, 400**
-  **Конвульсофин[®]**
-  **Катадолон[®]**



Компания в составе Барр Групп

<http://www.pliva.ru>

Таблица 1. Некоторые заболевания и состояния, которые необходимо дифференцировать от ТН [20]

Диагноз	Комментарий
Инфекционный процесс в зубе, нарушение целостности зуба	Локализация боли в зубе, локальный отёк и гиперемия, характерные изменения при осмотре зуба
Боль в височно-нижнечелюстном сочленении	Обычно двусторонняя боль, может иррадиировать вокруг ушных раковин, в шею, виски; открывание рта может быть ограничено и сопровождаться характерным щелчком
Персистирующая идиопатическая лицевая боль (атипичная лицевая боль)	Боль обычно двусторонняя, продолжительная, слабой или средней степени выраженности, иногда пульсирующая, может распространяться за пределы иннервируемых тройничным нервом областей
Мигрень	Тяжёлая односторонняя головная боль, сопровождающаяся фото- и фонофобией, тошнотой; часто предшествует аура
Артериит височной артерии	Чаще встречается в пожилом возрасте, боль локализуется в височной области, постоянная, может сопровождаться нарушением смыкания челюстей, лихорадкой, потерей веса; при пальпации височная артерия плотная, чувствительная, пульсация может не определяться

щий эффект не развивается, то диагноз типичной невралгии может быть поставлен под сомнение.

Карбамазепин блокирует натриевые каналы мембран гиперактивных нервных клеток, которые формируют эпилептоподобные очаги «патологически усиленного возбуждения», снижает влияние на нейроны возбуждающих нейромедиаторных аминокислот (глутамата, аспартата), усиливает тормозные (ГАМКергические) процессы, что эффективно купирует центральный компонент патогенеза ТН.

Карбамазепин назначают в начальной дозе 100 мг 2 р/сут. При необходимости её наращивают каждые 3–4 дня на 50–100 мг, целевым уровнем считается 400–1000 мг/сут [23]. В отечественной литературе лечение рекомендуют начинать с дозы до 50 мг/сут, постепенно повышая её до 600–800 мг/сут. В такой дозе больной получает карбамазепин в течение 3–4 недель, а затем её постепенно снижают до минимально эффективной. Приведённая схема терапии позволяет минимизировать риск развития неблагоприятных побочных реакций (НПР).

При назначении карбамазепина необходимо выяснить у больного время наиболее интенсивной

боли, и в соответствии с этим распределять суточную дозу. Поскольку интенсивные приступы у большинства пациентов случаются в утренние часы, большую дозу назначают утром и/или непосредственно перед сном. Во время обострения можно назначать карбамазепин в виде ректальных суппозиторий, что улучшает его всасывание и замедляет выведение.

В случае, если карбамазепин эффективно купирует болевой синдром при ТН, но плохо переносится пациентом, альтернативой может служить окскарбазепин, являющийся структурным аналогом карбамазепина. Риск перекрестной аллергии между препаратами составляет 25 % [23, 24].

Габапентин широко используется при нейропатических болях, однако крупных клинических исследований, демонстрирующих эффективность препарата при ТН, недостаточно [25]. Поэтому сегодня препарат рекомендован как средство второй линии.

Ламотриджин (как и баклофен) рассматривается как альтернативный препарат ввиду недостаточной доказательной базы в плане эффективности при ТН. Существенно осложняет использование препарата необходимость длительно титровать дозу, а также ограниченное применение при ТН с выраженным болевым синдромом [26].

Потенциально возможно использование фенитоина, клоназепама, вальпроата, мексилетина и топирамата, однако также в качестве альтернативных средств и/или в комбинации с карбамазепином в случае недостаточной эффективности последнего [26].

Сводные данные обо всех препаратах, которые можно использовать при ТН, представлены в таблице 2.

В случае отсутствия положительно результата от фармакотерапии и при наличии чётких показаний после проведения диагностических процедур может быть назначено хирургическое лечение ТН, однако следует помнить, что оно не является абсолютной гарантией полного излечения ввиду вероятности рецидива болевого синдрома. Используется микроваскулярная декомпрессия [28], которая заключается в трепанации задней черепной ямки, ревизии корешка тройничного нерва, верхней и нижней передних мозжечковых артерий и верхней каменистой вены и отведении того сосуда, который тесно прилегает к корешку

Таблица 2. Препараты, которые используют для фармакотерапии ТН [27]

Препарат	Режим дозирования	Наиболее частые НПР	Комментарий
Препараты первой линии (эффективность убедительно доказана в клинических исследованиях)			
Карбамазепин (Финлепсин)	100 мг 2 р/день; наращивают по 50–100 мг каждые 3–4 дня; целевая доза 400–1000 мг/сут	Сонливость, атаксия, тошнота, запор	Доза может быть постепенно снижена до минимально эффективной с целью минимизации НПР
Препараты второй линии (эффективность показана в единичных клинических исследованиях, необходимо расширение доказательной базы)			
Баклофен	10 мг 3 р/сут; наращивают по 10 мг/сут; целевая доза 50–60 мг/сут	Сонливость, гипотония, синдром отмены	Может быть полезен у лиц с рассеянным склерозом благодаря наличию антиспастического действия
Габапентин	300 мг 1р/сут; наращивают по 300 мг каждые 3 дня; целевая доза 900–2400 мг/сут в 3 приема	Сонливость, атаксия, диарея	Широко используется при ТН, несмотря на малую доказательную базу; эффективность при других видах нейропатической боли намного выше
Ламотриджин	25 мг 2 р/сут; наращивают по 50 мг каждую неделю; целевая доза 200–600 мг/сут	Сонливость, головокружение, тошнота, запор	необходимо медленное титрование дозы; может рассматриваться в качестве альтернативы карбамазепину при плохой переносимости у пожилых и лиц с рассеянным склерозом
Окскарбазепин	300 мг 2 р/сут; наращивают по 600 мг каждую неделю; целевая доза 600–2400 мг/сут	Головокружение, утомляемость, светливость, гипонатриемия	Структурно похож на карбамазепин; используется как препарат первого ряда в Скандинавских странах
Фенитоин	300 мг/сут; дозу можно менять под контролем терапевтических плазменных концентраций	Сонливость, атаксия, головокружение, гипертрофия десен	Первый препарат, предложенный для лечения ТН
Пимозид	2 мг 1 р/сут; наращивают по 2 мг в неделю; целевая доза 2–12 мг/сут	Экстрапирамидные расстройства, аритмии	Использование осложнено в связи с высокой частотой развития экстрапирамидных расстройств и кардиотоксичности

тройничного нерва. С целью предотвращения повторного смещения между сосудом и нервом устанавливается специальная изолирующая прокладка. У больных, страдающих тяжёлой сопутствующей соматической патологией, и у пожилых проведение этой операции сопряжено с высоким риском неблагоприятного исхода. Помимо этого, используется позадигассерова ризотомия [29] и чрескожная баллонная микрокомпрессия [30]. Однако наиболее популярны стереотаксическая радиохирургическая операция («гамма-нож») [31] и чрескожная радиочастотная деструкция корешков тройничного нерва [32].

Литература.

1. *Katusic S., Beard C.M., Bergstralh E., Kurland L.T.* Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945–1984 // *Ann Neurol* 1990; 27:89–95.
2. *MacDonald B.K., Cockerell O.C., Sander J.W., Shorvon S.D.* The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000; 123: 665–76.
3. Комплексное лечение больных с невралгией лицевого и невралгией тройничного нервов. Воронеж, гос. мед. акад.; сост. С.П. Маркин. М.: Мед-практика, 2005; 32.
4. *Hall G.C., Carroll D., Parry D., McQuay H.J.* Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective // *Pain* 2006; 122: 156–62.
5. *Rose F.C.* European neurology from its beginnings until the 15th century: an overview // *J Hist Neurosci* 1993; 2: 21–44.
6. *Fothergill J.* On a painful affliction of the face. *Med Observ Inquir* 1773;5:129–42. Cited by: *Rose F.C.* Trigeminal neuralgia // *Arch Neurol* 1999; 56: 1163–4.
7. Неврология для врачей общей практики / под редакцией академика РАМН А.М. Вейна. 2-издание, дополненное. «Эйдос Медиа», 2002. 432 с.
8. *Love S., Coakham H.B.* Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis // *Brain* 2001; 124: 2347–60.
9. *Cheng T.M., Cascino T.L., Onofrio B.M.* Comprehensive study of diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia secondary to tumors // *Neurology* 1993; 43: 2298–302.
10. *Cheshire W.P.* Trigeminal neuralgia: for one nerve a multitude of treatments // *Expert Rev Neurother* 2007; Nov; 7: 11: 1565–79.
11. *Nurmikko T.J., Eldridge PR.* Trigeminal neuralgia—pathophysiology, diagnosis and current treatment // *Br J Anaesth* 2001; 87: 117–32.
12. *Duff J.M., Spinner R.J., Lindor N.M. et al.* Familial trigeminal neuralgia and contralateral hemifacial spasm // *Neurology* 1999; 53: 1: 216–8.
13. *Loeser J.D.* Tic douloureux // *Pain Res Manag* 2001; Fall; 6: 3: 156–65.
14. *Bagheri S.C., Farhidvash F., Perciaccante V.J.* Diagnosis and treatment of patients with trigeminal neuralgia // *J Am Dent Assoc* 2004; Dec; 135: 12: 1713–7.
15. *Scrivani S.J., Keith D.A., Mathews E.S., Kaban L.B.* Percutaneous stereotactic differential radiofrequency thermal rhizotomy for the treatment of trigeminal neuralgia // *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57: 104–11.
16. *Gilden D.H., Mahalingam R., Dueland A.N., Cohrs R.* Herpes zoster: pathogenesis and latency // *Prog Med Virol* 1992; 39: 19–75.
17. *Jensen T.S., Rasmussen P., Reske-Nielsen E.* Association of trigeminal neuralgia with multiple sclerosis: clinical and pathological features // *Acta Neurol Scand* 1982; Mar; 65: 3: 182–9.
18. *Zuniga J.R.* Challenging the neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis concept // *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 1021–8.
19. *Marx R.E., Stern D.* Oral and maxillofacial pathology: A rationale for diagnosis and treatment. Chicago: Quintessence Publishing; 2003.
20. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24:1–150.
21. *Wiffen P., Collins S., McQuay H. et al.* Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain // *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD001133.
22. *Wiffen P.J., McQuay H.J., Moore R.A.* Carbamazepine for acute and chronic pain // *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD005451.
23. *Canavero S., Bonicalzi V.* Drug therapy of trigeminal neuralgia // *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 429–40.
24. *Sato J., Saitoh T., Notani K. et al.* Diagnostic significance of carbamazepine and trigger zones in trigeminal neuralgia // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 18–22.
25. *Wiffen P.J., McQuay H.J., Edwards J.E., Moore R.A.* Gabapentin for acute and chronic pain // *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD005452.
26. *Zakrzewska J.M., Lopez B.C.* Trigeminal neuralgia. *Clin Evid* 2005; 1669–77., *Tenser RB.* Trigeminal neuralgia: mechanisms of treatment // *Neurology* 1998; 51: 1: 17–9.
27. *Bennetto L., Patel N.K., Fuller G.* Trigeminal neuralgia and its management // *BMJ* 2007; Jan; 27: 334: 7586: 201–5.
28. *Møller A.R., Møller M.B.* Microvascular decompression operations // *Prog Brain Res* 2007; 166: 397–400.
29. *Lunsford L.D., Bennett M.H.* Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for tic douloureux, part I: technique and results in 112 patients // *Neurosurgery* 1984; 14: 424–30.
30. *Edlich R.F., Winters K.L., Britt L., Long W.B.* 3rd. Trigeminal neuralgia // *J Long Term Eff Med Implants* 2006; 16: 2: 185–92.
31. *Friebs G.M., Park M.C., Goldman M.A. et al.* Stereotactic radiosurgery for functional disorders // *Neurosurg Focus* 2007; 23: 6: E3.
32. *Racz G.B., Ruiz-Lopez R.* Radiofrequency procedures // *Pain Pract* 2006; Mar; 6: 1: 46–50.

Уважаемые коллеги!

Медицинская научно-популярная газета «Человек и лекарство» – совместный проект Общероссийского общественного фонда «Здоровье человека» и журнала «Трудный пациент».

Наша цель – донести до медицинской общественности актуальные материалы, касающиеся основной темы нашего издания, – человека и лекарственных средств.



- деонтология и вопросы медицинской этики
- юридическая консультация
- философия медицины
- история и современность
- эксклюзивные материалы от ведущих специалистов в области медицины

– в каждом номере газеты

ЧЕЛОВЕК и лекарство

Распространяется на крупнейших медицинских мероприятиях Москвы, Санкт-Петербурга и других городов Российской Федерации

Бланк бесплатной подписки на журнал «Трудный пациент»

Ф.И.О.				
Место работы				
Специальность				
Должность				
Телефон				
Почтовый адрес				
индекс		республика, край, область		
город		улица		
дом №		корп.	кв. №	
Адрес электронной почты*				

* Ваш e-mail будет включён в базу интернет-рассылки электронной версии журнала

Заполненные бланки высылайте по адресу:
119002, Москва, а/я 11, журнал «Трудный пациент»
или по e-mail: info@t-patient.ru, academizdat@mail.ru





**ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ
МАТЕРИ И РЕБЕНКА**



**2-ой Региональный
научный форум**



МАТЬ И ДИТЯ

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
 Федеральное агентство по высокотехнологической медицинской помощи
 ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи»
 Российское общество акушеров-гинекологов
 ГОУ ВПО «Нубанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»
 Департамент здравоохранения Краснодарского края
 ЗАО «МЕДИ Экспо»



МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

**ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ
МАТЕРИ И РЕБЕНКА**

28 - 30 апреля 2008

СОЧИ

гостиничный комплекс
«Жемчужина»



МЕДИ Экспо



Тел.: (495) 938-9211
Факс: (495) 938-2458

e-mail: expo@mediexpo.ru
http://www.mediexpo.ru



Организаторы

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Федеральное агентство по высокотехнологичной медицинской помощи
ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий
Российское общество акушеров-гинекологов
Российская ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
Европейское Общество гинекологов-онкологов (ESGO)
Европейская ассоциация по цервикальному раку (ECCA),
Европейская Федерация по кольпоскопии (EFC)

Международная научно-практическая конференция

Профилактика рака

шейки матки:

Взгляд в будущее

31 марта - 3 апреля 2008 г.



Москва

Российская академия государственной
службы при Президенте РФ

Параллельно конференции будет проходить специализированная тематическая выставка медицинской продукции, к которой приглашаются все компании-производители и дилеры широкого спектра оборудования, техники, лекарственных препаратов, применяемых для диагностики, лечения и профилактики рака шейки матки.

Тел.: (495) 938-9211
Факс: (495) 938-2458

e-mail: expo@mediexpo.ru
<http://www.mediexpo.ru>

 **МЕДИ Экспо**

