
МЕДИЦИНА

УДК 616.72–002

ВЫБОР НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ

© 2006 г. *Н.А. Артеменко, И.Е. Прохорова, М.О. Чвамания*

The aim of this investigation was to study the efficacy, side-effects and safely of ketoprofen, diclofenac and nimesulide in patients with osteoarthritis. The results of the investigation were estimated evaluated according to the changes of pain levels (Visual-analogue-scale), the index of osteoarthritis (according to index of Liqueu) and patient's condition (according to index of WOMAC). The obtained data show that ketoprofen to be the most suitable in the treatment of osteoarthritis because it has the high painless and anti-inflammatory properties together with good safety.

Основными клиническими проявлениями остеоартроза (ОА) являются боль и деформация суставов, приводящие к нарушению функции суставов. Именно боль заставляет пациента обратиться к врачу, является ведущей причиной потери трудоспособности и показателем эффективности лечения. По характеру боли, ее стойкости можно распознать тяжесть ОА в целом, хотя это не всегда совпадает с выраженностью рентгенологических признаков [1].

Изучая особенности боли при ОА, F.A. Hart [2] описал шесть типов болевых ощущений. Наиболее частым вариантом была боль при движениях в суставе или опоре на конечность, возникающая в течение нескольких секунд/минут после начала статической или динамической нагрузки и сохраняющаяся на протяжении нескольких часов после ее прекращения. Некоторые пациенты жалуются на непостоянную острую боль, совпадающую с определенными движениями в суставах или ношением тяжести. Есть больные ОА, которые отмечают постоянный характер боли, затрудняясь точно указать ее локализацию. Около половины пациентов указывают на наличие боли в покое и 30 % – на боль, возникающую ночью.

Механизм, лежащий в основе болевого синдрома при ОА, до сих пор остается предметом дискуссий. Считают, что возникновение боли при ОА связано с развитием патологических изменений в кости, синовиальной оболочке и периартикулярных тканях (табл. 1).

Одной из причин боли при ОА являются нарушения субхондральной кости: периостит, связанный с остеофитами, трабекулярные микропереломы, ишемия кости, обусловленная снижением кровотока и повышением внутрикостного давления. Нарушение внутрикостного давления при ОА развивается вследствие затруднения венозного оттока. Предполагают, что этот механизм ответственен за выраженный болевой синдром – длительный,

возникающий в покое ночью. Возможно, одним из источников боли при ОА является периост, который утолщается в результате образования остеофитов и хондрофитов [2, 3]. Кроме того, в субхондральной кости и синовиальной оболочке выявляются нарушения региональной гемодинамики и микроциркуляции с развитием тканевой гипоксии, что в свою очередь усугубляет дегенерацию хряща и может быть причиной болевого синдрома.

Таблица 1

Основные причины болей при ОА [4]

Синовиальная оболочка	Раздражение чувствительных нервных окончаний остеофитами. Воспаление, связанное с высвобождением простагландинов, лейкотриенов, цитокинов
Кость	Периостит. Субхондральные микропереломы. Ишемия кости, связанная с ослаблением кровотока и повышением внутрикостного давления
Периартикулярные ткани	Мышечный спазм и слабость. Нестабильность сустава/подвывихи

Помимо артралгий, при ОА отмечается небольшая крепитация при движении в пораженном суставе, переходящая при прогрессировании болезни в грубый «хруст». Артралгии часто сочетаются с утренней скованностью, локализующейся только в пораженном суставе. При прогрессировании ОА может возникнуть ограничение движений в пораженном суставе вплоть до образования сухожильно-мышечных контрактур.

Достаточно часто ОА сопровождается синовитом, чаще всего возникающем в коленных суставах. У этих пациентов изменяется характер боли: она возникает сразу же после опоры на ногу и при обычной (недлительной) ходьбе. Синовит при ОА развивается вследствие высвобождения медиаторов воспаления – простагландинов, лейкотриенов, цитокинов, а также раздражения чувствительных нервных окончаний синовию остеофитами. Выявлена взаимосвязь медиаторов воспаления и ноцицепторов. Простагландины сами по себе не являются медиаторами боли, но способны повышать чувствительность ноцицепторов к различным стимулам [5, 6].

При сборе анамнеза и осмотре больного с ОА необходимо определить, чем обусловлена боль – непосредственно поражением сустава или воспалением, локализующимся в суставных сумках и синовиальных влагалищах. К развитию вторичных периартикулярных синдромов – бурситов, теносиновитов и других – приводит нарушение биомеханики. Боль при ОА, связанная с изменениями периартикулярных тканей, характеризуется спазмом околосуставных мышц, дегенеративными изменениями интраартикулярных связок, нестабильностью суставов и подвывихами. Клиническим проявлением поражения периартикулярных тканей при гонартрозе являются стреляющие боли и/или внезапное ощущение потери опоры в пораженной конечности.

Локальное воспаление или развитие вторичного синовита чаще всего определяет выраженность болевого синдрома у пациентов с ОА и во многом определяет качество их жизни. Экспрессия широкого спектра «провоспалительных» медиаторов, которые стимулируют синтез протеаз, активатора плазминогена, простагландина E2, способствует пролиферации синовиальных клеток и подавлению синтеза коллагена и ПГ хондроцитами. Все это не только вызывает развитие синовита, но и способствует прогрессированию ОА [5]. Ниже суммированы данные литературы, касающиеся эффектов простагландина E2 на хрящ при ОА:

- способствуют дифференцировке хондроцитов (в низких концентрациях);
- проявляют антипролиферативное действие;
- усиливают цитокин-опосредованное разрушение хряща;
- активирует инсулиноподобный фактор роста, который усиливает синтез коллагена и протеогликана;
- ингибирует синтез кератан сульфата;
- активирует активность матриксных протеиназ;
- подавляет синтез тканевых ингибиторов металлопротеиназ.

О важной роли воспаления в развитии ОА свидетельствуют такие факты: наличие гиперплазии и мононуклеарной инфильтрации синовиальной оболочки сустава; увеличение экспрессии онкопротеинов и фактора транскрипции NF-kB, регулирующего синтез «провоспалительных» медиаторов; связь между стойким увеличением концентрации С-реактивного белка (СРБ) и прогрессированием ОА. Кроме того, благоприятный клинический эффект глюкокортикоидов и некоторых других «антиартрозных» препаратов (диацерин и др.) связывают с их способностью подавлять синтез «провоспалительных» медиаторов [2, 7].

Современные диагностические критерии ОА (АКР, 1990, 1991 г.) основываются на клинических особенностях заболевания в зависимости от локализации – поражения коленных, тазобедренных суставов или мелких суставов кистей.

Современные данные об эффективности и целесообразности различных методов лечения отличаются неоднозначностью. В 2003 г. осуществлен пересмотр международных Рекомендаций, основанный на расширении анализа опубликованных литературных данных [6]. В заключительный перечень EULAR вошли 10 рекомендаций по лечению ОА, основанных на данных доказательной медицины и мнении экспертов:

1. Сочетание не фармакологических и фармакологических методов (1В).

2. Лечение ОА коленных суставов должно учитывать:

- а) наличие факторов риска для коленного сустава (ожирение, нежелательные механические факторы, повышенная физическая активность);
- б) наличие общих факторов риска (возраст, сопутствующие заболевания, полимедикация);

с) выраженность болевого синдрома и функциональной недостаточности суставов;

д) наличие признаков воспаления – например, выпота в суставной полости;

е) локализация и степень структурных поражений.

3. Нефармакологическое лечение ОА коленных суставов должно включать: регулярные образовательные программы (**1А**), физические упражнения (**1В**), поддерживающие средства (палочка, смешанные ортезы, фиксация коленного сустава) (**1В**), уменьшение массы тела (**1В**).

4. Парацетамол (**1В**).

5. Местные аппликации (НПВП, капсаицин) характеризуются клинической эффективностью и безопасностью (**1А**).

6. НПВП показаны пациентам, не ответившим на терапию парацетамолом (**1А**). У больных с повышенным риском желудочно-кишечных заболеваний должны использоваться неселективные НПВП в комбинации с гастропротективными агентами или селективные ингибиторы ЦОГ-2.

7. Опиоидные анальгетики (**1В**) с парацетамолом или без него могут применяться у пациентов, которым противопоказаны НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, если последние неэффективны и/или плохо переносятся.

8. SYSADOA – симптоматические препараты замедленного действия гликозамин и хондроитин сульфат (**1А**), неомыляемые соединения авокадо/сои (**1В**), диацерин (**1В**), гиалуроновая кислота (**1В**) обладают симптоматическим действием и способны модифицировать структуру хрящевой ткани.

9. Внутрисуставные инъекции длительно действующих кортикостероидов показаны при обострениях болей в коленных суставах, особенно при наличии суставного выпота (**1В**).

10. Артропластика (коленного) сустава показана пациентам с рентгенологическими признаками ОА коленных суставов, имеющих рефрактерный болевой синдром и выраженную функциональную недостаточность коленного сустава (**1В**).

«Антиартрозные препараты» в настоящее время представлены симптоматическими препаратами быстрого и замедленного действия (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA).

Одной из основных целей терапии ОА является уменьшение болей в суставах. Использование НПВП при лечении ОА имеет высокий уровень доказательной медицины категории 1А. Кроме того, существует доказательная база того, что у некоторых пациентов НПВП более эффективно купируют болевой синдром, чем парацетамол [8, 9].

При выборе НПВП для больного ОА важна не только эффективность лекарственного средства, но и безопасность препарата с учетом часто встречающихся у этой группы пациентов сопутствующих заболеваний. Прежде всего, необходимо учитывать риск развития желудочно-кишечных

осложнений, кардиоваскулярных проблем (повышение АД, неблагоприятное влияние на течение сердечной недостаточности, возможность развития инфаркта миокарда), а также гепатотоксичность и нефротоксичность некоторых НПВП. Кроме того, важна возможность сочетать выбранный НПВП с сопутствующий лекарственной терапией.

Появившееся в последние годы, данные о разделении НПВП на «хондроагрессивные» и «хондропротективные» также важно учитывать при выборе НПВП для пациентов с ОА [10, 11]. Некоторое «хондропротективное» действие НПВП может быть обусловлено подавлением синовиита, образования провоспалительных простагландинов, цитокинов, свободных кислородных радикалов и протеаз [8, 12]. Однако длительное применение в течение 4–6 мес. некоторых НПВП (ибупрофен, салицилаты) ускоряет деструкцию хряща за счет отрицательного влияния на метаболизм протеогликанов и гиалуронана. Это связано с угнетением пролиферации хондроцитов и синтеза гликозаминогликанов вследствие ингибиции простагландинов и ферментов [13, 14]. В эксперименте *in vitro* отмечено также дозозависимое влияние неселективных НПВП (диклофенак, индометацин) на катаболические и анаболические процессы в хрящевой ткани. Низкие дозы НПВП способствуют снижению деградации агреканов и повышению синтетической активности хондроцитов. Более высокие дозы этих лекарственных средств вызывают ускорение катаболических процессов, сопровождающееся потерей протеогликанов из хрящевой ткани и гибелью остеоцитов в субхондральной кости. Получены данные о более выраженном рентгенологическом прогрессировании ОА при применении индометацина, напроксена и парацетамола по сравнению с плацебо [13, 14]. Кетопрофен не оказывает отрицательного влияния на хрящ [15]. Однако положительные эффекты ингибиции синтеза простагландина E₂ превосходят потенциально негативное влияние НПВП на хрящевую ткань.

Несмотря на широкое внедрение в ревматологическую практику НПВП, избирательно и селективно блокирующих циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), применение неселективных ингибиторов ЦОГ-2 во многих случаях считается оправданным и в настоящее время. Бесспорным достоинством этой группы лекарственных препаратов является сочетание противовоспалительного эффекта с хорошо выраженным обезболиванием. Анальгетический эффект НПВП не всегда можно объяснить только их способностью ингибировать синтез простагландинов в периферических тканях. В последнее время было установлено, что некоторые НПВП, проникающие через гемато-энцефалический барьер, препятствуют воздействию ноцицептивных сигналов на центральную нервную систему (ЦНС). Предполагаемыми мишенями НПВП в ЦНС являются нейромедиаторы возбуждения, в частности, глутамат, G-белки, серотонинэргические и опиатные пути, полиамины [16]. Кроме того, некоторые НПВП, например, кетопрофен, могут снижать синтез простагландинов в ЦНС. В табл. 2

обобщены литературные данные об основных эффектах НПВП, значимых для больных ОА.

Таблица 2

Основные эффекты и механизм действия НПВП

Основные эффекты НПВП	Механизм действия НПВП
Противовоспалительный	Воздействие на свободные кислородные радикалы, протеазы, активатор плазминогена, ↑транскрипции NF-κB, ↑экспрессии онкопротеинов, ЦОГ-зависимая регуляция синтеза простагландинов, влияние на СРБ, NOS, экспрессию молекул адгезии
Обезболивающий	Центральное опиоидноподобное антиноцицептивное действие (блокада NMDA-рецепторов, изменение конформации α-субъединиц G-белка, подавление афферентных болевых сигналов – нейро-кины). Ингибция синтеза простагландинов в периферических тканях и ЦНС
Отрицательное влияние на хрящ (дозозависимый эффект): <i>ибупрофен, салицилаты, диклофенак, напроксен, индометацин, парацетамол</i>	Ускорение катаболических процессов, сопровождающееся потерей протеогликанов из хрящевой ткани и гибелью остецитов в субхондральной кости

За счет сочетания воздействия на центральные и периферические механизмы боли анальгетический эффект кетонала выше, чем у ибупрофена, индометацина, диклофенака, метамизола, лорноксикама. Кроме того, хорошее обезболивание при использовании кетонала может быть обусловлено «сбалансированным» подавлением ЦОГ-2 и ЦОГ-1 [17]. Выраженный анальгетический эффект кетопрофена сочетается с противовоспалительной активностью, сопоставимой с противовоспалительным действием «стандарта» НПВП – диклофенака.

Наиболее хорошо переносимыми из «классических» НПВП являются производные пропионовой кислоты – ибупрофен, кетопрофен (кетонал). Кроме того, при назначении НПВП необходимо учитывать индивидуальную чувствительность пациента к препарату. Для большинства НПВП процент больных-«ответчиков» составляет 70–80 %. Самый высокий процент больных (93 %), «положительно» ответивших на терапию, отмечен при назначении кетонала [18].

Важным условием при выборе НПВП является возможность применения в течение нескольких месяцев, в то время как большинство «классических» препаратов этой группы рекомендуется использовать не более 10–14 дней. Неоспоримым достоинством кетонала является возможность его многомесячного непрерывного приема.

Выбор НПВП у больных ОА должен также учитывать частое сочетание заболевания суставов с сердечно-сосудистой патологией и необходимостью приема иАПФ, диуретиков, β-блокаторов [18]. Этой группе пациен-

тов может быть назначен кетонал, обладающий менее значимым влиянием на гипотензивный эффект препаратов с простагландин-зависимыми механизмами действия [19].

Сочетание высокой эффективности и достаточной безопасности кетонала связано с некоторыми особенностями фармакокинетики и фармакодинамики – быстрая абсорбция в ЖКТ, легкое проникновение в полость сустава и длительная задержка препарата в синовиальной жидкости в сочетании с коротким периодом полужизни (до 2 ч) и быстрой элиминацией препарата. Все это позволяет у больных ОА получить хороший клинический эффект при минимальном риске развития побочных реакций.

Для удобства при подборе индивидуальной дозы и способа применения препарата кетонал выпускается в различных лекарственных формах: капсулах по 50 мг, таблетках по 100 мг (форте) и 150 мг (ретард), свечах по 100 мг, ампулах по 100 мг, а также в виде 5%-го крема для локальной терапии. Суточная доза может варьировать от 100 до 300 мг. При выборе схемы назначения НПВП важно учитывать суточные колебания выраженности клинических симптомов. У пациентов с ОА выраженность болей максимальна вечером и в утренние часы, поэтому предпочтительнее назначать пролонгированные формы кетонала перед сном. Синхронизация назначения НПВП с ритмом клинической активности позволяет значительно повысить эффективность лечения.

Больные ОА широко используют и хорошо переносят лекарственные средства для локальной терапии, в том числе НПВП, в виде мазей, кремов и гелей. Местное применение НПВП имеет высокий уровень доказательности (1А) и включено в рекомендации EULAR по лечению ОА. Метаанализ эффективности локально применяемых НПВП по данным 86 клинических испытаний различных мазей и гелей у 10 160 пациентов доказывает целесообразность использования местной терапии при острой и хронической боли [20].

Кетопрофен признан одним из наиболее эффективных НПВП. Местные НПВП необходимо наносить на пораженные суставы не менее 4 раз в сутки, но при необходимости кратность применения может быть увеличена до 5–6 раз. Количество наносимого препарата зависит от величины сустава. Например, на коленный сустав однократно следует наносить полосу мази или геля длиной от 5 до 10 см. У пожилых больных проницаемость кожи уменьшается, что служит основанием для увеличения количества наносимого препарата на пораженный сустав или кратности использования лекарственного средства [4, 16]. Бесспорно то, что при комплексном применении местных и системных НПВП удастся уменьшить, а иногда и отменить дозу последних, что существенно снижает риск развития побочных эффектов проводимой терапии.

С целью сравнения скорости развития, выраженности терапевтического действия и оценки безопасности кетопрофена (таблетки кетонал форте[®], lek d.d.), диклофенака (таблетки диклофенак, hemofarm) и нимесулида

(найз, Dr. Reddy's) у больных ОА было проведено 14-дневное открытое исследование.

Исследуемая группа (45 чел.) включала 11 мужчин и 34 женщины. Средний возраст обследованных составил – 59,82 года. Диагноз ОА был установлен в соответствии с критериями АКР. Функциональная недостаточность суставов, включенных в исследование пациентов, соответствовала I, II или III классу, согласно пересмотренным критериям АКР. У 39 пациентов в анамнезе были сопутствующие заболевания – у 22 гипертоническая болезнь, у 14 ишемическая болезнь сердца, у 17 хронический гастродуоденит в стадии ремиссии.

У всех пациентов были умеренные или сильные (по ВАШ) боли в суставах, и они нуждались в терапии НПВП в течение как минимум 3 мес. До назначения испытуемого препарата больным на скрининговом визите были отменены принимаемые ранее НПВП на 3 дня (период «отмывки»). В качестве анальгетика в эти дни пациенты получали парацетамол от 1,0 до 2,0 г/сут. Медленно-действующие препараты для лечения остеоартроза (артра, пиаскледин) получали 9 чел. Все они начали терапию более чем за 3 мес. до начала лечения исследуемым НПВП.

Критериями исключения из исследования на момент скрининга являлись внутрисуставное введение кортикостероидов менее чем за 3 мес. до начала лечения, сочетание с другими ревматическими заболеваниями, наличие выраженных нарушений здоровья, включая неконтролируемую артериальную гипертензию, выраженную сердечную недостаточность, сахарный диабет I типа, а также признаки печеночных (АЛТ, АСТ $\geq 1,5 \times$ верхняя граница нормы), почечных (креатинин сыворотки $\geq 1,25 \times$ верхняя граница нормы) нарушений или нарушений в системе свертывания крови (например, гемофилия) и наличие злокачественных образований.

Далее больные были разделены на 3 группы по 15 чел. Каждому из пациентов был назначен один из исследуемых препаратов сроком на 14 дней: 1-я группа – *кетонал форте* в суточной дозе 300 мг (по 100 мг $\times$ 3 раза в день), 2-я – *диклофенак* – 150 мг/сут (по 50 мг $\times$ 3 раза в день), 3-я – *найз* – 200 мг/сут (по 100 мг $\times$ 2 раза в день).

Результаты исследования оценивались на 1 и 2 визитах (через 14 дней) по изменению уровня боли (по ВАШ), индекса тяжести гонартроза (по Ликену) и состояния пациента по WOMAC (боль, ограничение подвижности, затруднения в выполнении повседневной деятельности). Результаты исследования приведены на рис. 1.

Особенностью исследуемой группы пациентов с остеоартрозом можно считать частое сочетание с метаболическими нарушениями (у большинства из них индекс массы тела превышал 30), гипертонической болезнью (у 54,5 % обследованных). Именно с этими особенностями связаны проблемы, возникшие в группе больных, принимавших диклофенак. У 4 чел., несмотря на подобранную до этого гипотензивную терапию, было отмечено повышение артериального давления. Кроме того, был резко ограни-

чен выбор гипотензивных препаратов из-за нежелательности сочетания приема диклофенака с диуретиками, ингибиторами АПФ, β -блокаторами.

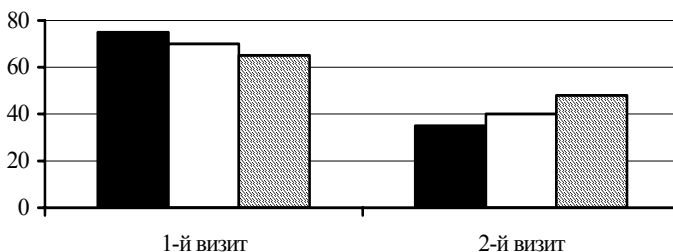


Рис. 1. Изменение уровня боли по ВАШ: ■ – кетонал; □ – диклофенак; ▨ – найз

В целом можно говорить о неплохой переносимости исследуемых НПВП. Эффективность терапии врачом и пациентом оценивалась как удовлетворительная. Результаты оценки приведены на рис. 2, 3. Прерывания или прекращения участия в исследовании из-за развития побочных или нежелательных явлений ни в одной из групп не было.

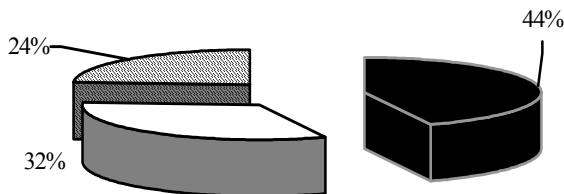


Рис. 2. Оценка эффективности терапии НПВП врачом:
■ – кетонал; □ – диклофенак; ▨ – найз

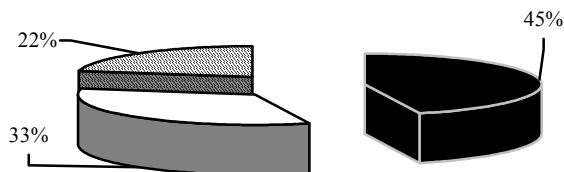


Рис. 3. Оценка проводимой терапии НПВП пациентом:
■ – кетонал; □ – диклофенак; ▨ – найз

В течение 2 недель исследования ни в одной из групп у больных не было зарегистрировано снижение гемоглобина менее 90 г/л, признаков острого повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта, несмотря на наличие хронического гастродуоденита в анамнезе у многих пациентов, анафилактических реакций или появление признаков желтухи. Динамическое исследование биохимических показателей (АлТ, АсТ, билирубин, креатинин) до и после завершения 2-недельного приема НПВП не выявило превышение верхних границ нормы ни у одного из пациентов.

Однако следует помнить, что при более продолжительном приеме НПВП может развиваться поражение печени. Факторами риска считают женский пол, пожилой возраст, имеющаяся патология гепатобилиарной системы, сопутствующие заболевания, способствующие ухудшению кровотока в печени, параллельный прием препаратов, влияющих на метаболизм НПВП, гипоальбуминемия, генетически обусловленные аномалии активности ферментов [21]. Наибольшее число гепатотоксических реакций, обусловленных гепатоцеллюлярным повреждением, связано с приемом диклофенака натрия. Из препаратов, избирательно блокирующих ЦОГ-2, наиболее гепатотоксичным считают нимесулид. За 15-летний период использования нимесулида в клинической практике известно 195 сообщений о развитии гепатотоксических реакций, при этом 123 сообщения можно классифицировать как «серьезные» [22].

На основании анализа результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

- 2-недельное применение НПВП у больных остеоартрозом сопровождалось положительной динамикой клинических показателей (индекс боли (ВАШ), индекс WOMAC и ЛИКЕНА) во всех исследуемых группах;

- скорость развития терапевтического эффекта была выше в группе пациентов, принимавших кетопрофен (таблетки кетонал форте®, lek d.d.), что позволило 12 из 15 больных через неделю уменьшить дозу препарата с 300 до 200 мг/сут;

- при анализе динамики клинических показателей в 3 исследуемых группах наиболее выраженный терапевтический эффект отмечен у пациентов, принимавших кетопрофен;

- переносимость кетопрофена и нимесулида может быть расценена как хорошая.

В группе пациентов, принимавших диклофенак, у 4 чел., несмотря на подобранную до этого гипотензивную терапию, было отмечено повышение артериального давления.

Таким образом, неоспоримым достоинством кетонала является сочетание высокой эффективности и низкий риск развития осложнений со стороны ЖКТ, что и делает его препаратом выбора при ОА. О высокой безопасности кетонала свидетельствуют данные метаанализа исследований, обобщившие результаты переносимости препарата большим количеством больных (около 20000). По данным некоторых исследований частота язвообразования при использовании кетонала не отличалась от таковой при применении избирательных и селективных ингибиторов ЦОГ-2 [17, 23]. Вероятно, это обусловлено особенностями фармакокинетики кетопрофена – короткий период полувыведения лишь незначительно снижает уровень простагландинов. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать пациентам с остеоартрозом в качестве препарата выбора кетонал форте, учитывая сочетание у него обезболивающего и противовоспалительного эффектов, а также достаточно высокую безопасность.

Литература

1. Насонова В.А. // Consilium Medicum. 2000. Т. 2. № 244–248.
2. Goodstone N.J. // Rheumatology. 2002. Vol. 41. P. 883–891.
3. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. // ПМЖ. 2004. Т. 12. № 20(220). С. 1133–1137.
4. Чичасова Н.В. // Consilium Medicum. 2001. Т. 3. № 5. С. 215–217.
5. Kelli L. et al. // J. Arthritis & Rheumatism. 2005. Vol. 52. № 5. P. 1431–1436.
6. Jordan K.M. et al. // Ann. Rheum Dis. 2003. Vol. 62. P. 1145–1155.
7. Agarwal S et al. // J.Arthritis & Rheumatism. 2004. Vol. 50. № 11. P. 3541–3548.
8. Felson D.T. et al. // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 133. P. 726–737.
9. Garcia Rodrigues L.A., Hernandez-Diaz H.S. // Epidemiology. 2001. Vol. 12. P. 570–576.
10. Rahme E., Pettitt D., LeLorier J. // Arthritis Rheum. 2002. Vol. 46. P. 3046–3054.
11. Wegman A. et al. // J. Rheumatol. 2004. Vol. 31. P. 344–354.
12. Ding C. // Inflammation. 2002. Vol. 26(3). P. 139–142.
13. Mastberger S.C., Lafeber F.P., Bijlisma J.W. // J. Rheum. 2002. Vol. 41. P. 801–808.
14. Mastbergen S.C. et al. // Annual European Congress of Rheumatology EULAR. 2005. Vol.64. Suppl. 111. P. 148.
15. Чичасова Н.В. // Рус. мед. журн. 2005. Т. 13. № 8 (232). С. 539–543.
16. Лула А.М. // Рос. мед. журн. 2005. Т. 13. № 8 (232). С. 535–538.
17. Чичасова Н.В. и др. // ПМЖ. 2003. Т. 11. № 23 (195). С. 1288–1290.
18. Lankveld W.Van et al. // Arthritis Care Res. 2004. Vol. 51. P. 299.
19. Марусенко И.М. и др. // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12. № 6. С. 415–417.
20. Moore R.A. et al. // Br. Med. J. 1998. Vol. 316. P. 333–338.
21. Каратеев А.Е., Насонова В.А. // Науч.-практ. ревматология. 2003. № 4. С. 87–92.
22. Rainsford K. // Inflammation pharmacol. 1998. Vol. 6. P. 203–221.
23. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Коломиец Е.В. // ПМЖ. 2004. Т. 12. № 14. С. 844–847.

Ростовский государственный медицинский университет

11 сентября 2006 г.

УДК 618.3-085.373.612.017

БЕРЕМЕННОСТЬ У ЖЕНЩИН С РЕЗУС-ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬЮ КРОВИ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ: АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

© 2006 г. Д.Т. Бийболатова

Current of pregnancy and delivery at 139 pregnant women with Rhesus-negative blood and iron deficiency anemia is analyzed. It is shown pregnancy of women with Rhesus-negative blood and anemia is accompanied more often and heavy obstetrics and perinatal complications in comparison with groups which had got one of these pathologies. It is proved the anemia promotes development of a Rhesus-sensitization and Rhesus hemolytic disease at women with Rhesus-negative blood. It is shown the developed complex system of preventive therapy is effective at this category of women.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного, возникающая в результате изоиммунологического конфликта по резус-фактору, остается одной из ведущих нозологических единиц в структуре перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2].