

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 10 2012

Симпозиум



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Генитальная вирусная инфекция
- Лечение розацеа
- Алопеция
- Болезнь Бурневилля–Прингля
- Гиперпигментация
- Параспориоз
- Ранний манифестный сифилис

Коллоквиум



ИНФЕКЦИИ. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

- Коклюш
- Хронические инфекции
- Острые респираторные заболевания
- Вирусный гепатит E
- Интерферон в комбинации с антиоксидантами
- Иммунопрофилактика
- Оптимизация диагностики гриппа

Страничка педиатра

• Острый ринофарингит • Микробиоценоз кишечника у детей с метаболическим синдромом

Актуальная тема

• Лицевые боли в структуре неврологических заболеваний • Причины хронической крапивницы • Лекарственная аллергия • Интерферонотерапия при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей • Фармакологическая активность хондроитина сульфата • Психосоматические аспекты в гастроэнтерологии • Вирусные заболевания глаз

Клиническая фармакология

• Клиническая фармакология лекарственной формы торасемида пролонгированного высвобождения

Клинические исследования

• Клинико-фармакологические аспекты выбора витаминно-минерального комплекса у пациентов с артериальной гипертензией, получающих диуретики
• Результаты изучения включения препарата инозин пранобекса в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей

ISSN 1560-5175



9 771560 517000

Подписные индексы по каталогам: «Пресса России» 38300,
«Почта России» 99479



Мы Врачи.РФ -
неисчерпаемый резерв

Общение
с коллегами
на форуме

Собственная
страница
на сайте

Результаты
значимых
клинических
исследований

Интересные
статьи и послед-
ние новости
в мире медицины

Возможность
узнать мнение
коллег
и поделиться
опытом

Онлайн-
трансляции
симпозиумов
и конгрессов

Реклама



Мы Врачи.РФ

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ СЕТЬ В ИНТЕРНЕТЕ
ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

18+

The Practitioner Лечащий Врач

№10/19.11.2012

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОРИрина Ахметова, proektiv@osp.ru**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Дарья Давыдова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru<http://www.lvrach.ru>**МАРКЕТИНГ**

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2010 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном

комитете Российской Федерации по печати

25.12.97. Регистрационный номер 016432

**Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК**

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева, Алена Балакина

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

ООО «ОСП-Курьер», тел.: (495) 725-4785

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 1254

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Полное или частичное воспроизведение или размножение каким бы то ни было способом материалов, опубликованных в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения издательства «Открытые Системы».

Иллюстрации — FotoLia.com.

**ПРЕЗИДЕНТ**

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина

**Уважаемые друзья и коллеги!**

Время бежит так быстро, что я решила заранее написать несколько слов о предстоящих событиях. наших читателей наверняка порадует, что с 2013 года будет возможность оформить годовую подписку на журнал «Лечащий Врач», а не заниматься этим вопросом каждое полугодие. Кроме того, нашим подписчикам предоставляется эксклюзивная скидка на приобретение профессиональной одежды (более подробно об этой акции можно узнать на стр. 5). Надеюсь, что эта совместная акция позволит совместить приятное с полезным. Впереди у нас 2013 год — год юбилейный: нашему издательству «Открытые Системы» исполняется 20 лет, журналу «Лечащий Врач» — 15 лет. наших авторов и читателей ждут приятные памятные подарки, ну а для нас лучший подарок — это ваше признание и приверженность нашему журналу. совсем недавно звонила врач из Казахстана, которая вместе с мужем (он уролог) читает наш журнал с 1998 года. Это очень приятно, мы постараемся и впредь радовать вас, уважаемые читатели, интересными материалами.

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

Редакционный совет

- А. А. Баранов**, д. м. н., профессор, академик РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Н. И. Брико**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- А. Л. Верткин**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва
- В. Л. Голубев**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- Г. А. Мельниченко**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Е. Л. Насонов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин**, д. м. н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии:

- М. Б. Анциферов /Москва/**
- Н. Г. Астафьева /Саратов/**
- З. Р. Ахмедов /Махачкала/**
- С. В. Бельмер /Москва/**
- Ю. Я. Венгеров /Москва/**
- Н. В. Болотова /Саратов/**
- Г. В. Волгина /Москва/**
- Ю. А. Галлямова /Москва/**
- Н. А. Геппе /Москва/**
- Т. М. Желтикова /Москва/**
- С. Н. Зоркин /Москва/**
- Г. Н. Кареткина /Москва/**
- С. Ю. Калинин /Москва/**
- Е. Н. Климова /Москва/**
- Е. И. Краснова /Новосибирск/**
- Я. И. Левин /Москва/**
- М. А. Ливзан /Омск/**
- Е. Ю. Майчук /Москва/**
- Д. Ш. Мачарадзе /Москва/**
- С. Н. Мехтеев /С.-Петербург/**
- Ю. Г. Мухина /Москва/**
- Ч. Н. Мустафин /Москва/**
- А. М. Мкртумян /Москва/**
- С. В. Недогада /Волгоград/**
- Г. А. Новик /С.-Петербург/**
- В. А. Ревякина /Москва/**
- Е. Б. Рудакова /Москва/**
- Т. В. Сологуб /С.-Петербург/**
- А. И. Синопальников /Москва/**
- В. В. Смирнов /Москва/**
- Ю. Л. Солдатский /Москва/**
- Г. Д. Тарасова /Москва/**
- Л. Г. Турбина /Москва/**
- Н. В. Торопцова /Москва/**
- Е. Г. Филатова /Москва/**
- Н. В. Чичасова /Москва/**
- М. Н. Шаров /Москва/**
- В. Ю. Шило /Москва/**
- А. М. Шилов /Москва/**
- Л. Д. Школьник /Москва/**
- П. Л. Щербаков /Москва/**
- Л. А. Щеплягина /Москва/**
- П. А. Щеплев /Москва/**

Лечащий Врач

The Practitioner

Основан в 1868 г.

Ноябрь 2012, № 10

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

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Актуальная тема

Клиническая фармакология

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Новые возможности терапии сочетанной генитальной вирусной инфекции/ Ю. Н. Перламуртов, Н. И. Чернова	7
Современные методы лечения розацеа/ И. Я. Пинсон, И. В. Верхогляд, А. В. Семочкин	10
Стратегия и тактика лечения диффузного поредения волос/ Ю. А. Галлямова	14
Болезнь Бурневилля–Прингля/ Л. А. Юсупова, З. Ш. Гараева, Е. И. Юнусова, Г. И. Мавлютова, Л. А. Хаертдинова, Э. Э. Галиханова, В. Н. Рокицкая	18
Гиперпигментация — современная проблема дерматокосметологии/ Ю. А. Галлямова, Я. З. Зайдиева, К. М. Фурзикова	22
Парапсориаз: современное состояние проблемы/ А. Б. Яковлев	27
Влияние сочетанных урогенитальных инфекций на клинико-серологическое течение раннего манифестного сифилиса/ Г. И. Мавлютова, Л. А. Юсупова	31
Под стекло/ В помощь практикующему врачу	34
Современные тенденции заболеваемости коклюшем, лечение и профилактика/ Е. А. Северина, А. Я. Миндлина	36
Хронические инфекции: инновационные идеи в области патогенеза, лечения, вакцинации/ А. В. Симонова, Л. Г. Кузьменко, И. С. Лебедева, И. Д. Баранова, В. В. Арзямова	41
Современные возможности профилактики и лечения острых респираторных заболеваний/ О. В. Зайцева	44
Вирусный гепатит Е/ Г. К. Аликеева, С. Л. Максимов, Н. Х. Сафиуллина, А. В. Сундуков, Г. М. Кожевникова, Р. Ф. Максимова, Н. Д. Ющук	48
Активность интерферона в комбинации с антиоксидантами против ДНК- и РНК-содержащих вирусов человека/ А. А. Штро, А. В. Слита, Л. А. Карпинская, А. В. Галочкина, В. В. Зарубаев	52
Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики/ Н. И. Брико	57
Оптимизация диагностических подходов в тактике ведения больных гриппом/ Н. Д. Ющук, Н. О. Бокова, О. О. Знойко, К. Р. Дудина, Г. Н. Кареткина, Е. А. Климова, М. Г. Кулагина, В. И. Каширин, О. А. Филиппова, О. А. Сафонова, В. Е. Маликов	64
Острый ринофарингит в педиатрической практике/ О. В. Зайцева	68
Функциональное состояние и особенности микробиоценоза кишечника у детей с метаболическим синдромом/ Т. А. Бокова, Е. В. Лукина	72
Место лицевых болей в структуре неврологических заболеваний: изыскание новых терапевтических возможностей/ М. Н. Шаров, О. Н. Фищенко, М. Ю. Максимова, Е. А. Шестель	75
Причины хронической крапивницы/ П. В. Колхир	80
Причины роста побочных реакций на лекарственные средства, способы лечения и профилактики лекарственной аллергии/ Ю. В. Давыдов, Е. В. Файзуллина	84
Целесообразность интерферонотерапии при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей/ Х. С. Ибишев	88
Клиническая оценка фармакологической активности препарата хондроитина сульфат/ В. В. Бадюкин	92
Психосоматические аспекты в гастроэнтерологии/ Е. Ю. Плотникова, А. М. Селедцов, М. А. Шамрай, Е. А. Талицкая, М. В. Борщ, О. А. Краснов	96
Методы медикаментозной коррекции состояния глазной поверхности при вирусных заболеваниях глаз/ М. А. Ковалевская, М. И. Сергеева, И. В. Черникова, Е. А. Ныркова	103
Клиническая фармакология лекарственной формы торасемида пролонгированного высвобождения/ М. В. Леонова	107
Клинико-фармакологические аспекты выбора витаминно-минерального комплекса у пациентов с артериальной гипертензией, получающих диуретики/ Е. В. Ших, А. А. Махова, Л. Ю. Гребенщикова	111
Результаты изучения включения препарата инозин пранобекса в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей/ Л. В. Осидак, Е. В. Образцова	116
Последипломное образование	120

Иммунофизиология: аутоиммунитет в норме и патологии и вопросы предиктивно-превентивной медицины

1–3 октября 2012 года прошла 3-я Московская международная научно-практическая конференция «Иммунофизиология: аутоиммунитет в норме и патологии и вопросы предиктивно-превентивной медицины». Конференция состоялась при поддержке Российской академии наук, РВК, Агентства стратегических инициатив, Фонда «Сколково», УК «Сбережения и инвестиции» и медицинского исследовательского центра «Иммунокулус». Данное событие является, безусловно, значимым и актуальным.

Предикция и превенция — не просто слова из фундаментальной науки — это новый способ думать о здоровье личности, семьи и государства. И именно эти образы находятся на пике мировых трендов, дающих представление о будущем человеческой цивилизации.

Ключевой вызов, обсуждавшийся участниками конференции, — готовность личности не только требовать к себе внимание и проявление заботы со стороны сограждан и государства, но и принимать на себя ответственность за свою повседневную жизнь, за свое здоровье. Именно такой способ практической деятельности позволит реализовать принципы предикции и превенции в системе здравоохранения России.

В течение трех дней более 500 профессионалов из 20 стран принимали участие в работе конференции. В ходе мероприятия удалось обсудить не только передовые направления исследований медицины будущего, но и сделать ряд практических шагов.

Сформированы проекты: «Биомедицина и предикция хронических болезней человека», «Здоровье матери — здоровье ребенка», «Рак: ранняя предикция злокачественного роста», «Аутизм: ранняя диагностика», «Превентивная медицина и проблемы кардиологии», «Превентивная медицина в урологии», «Инновационные биомедицинские технологии в спорте».

Наиболее значимым результатом конференции стало учреждение профессионального сообщества практик «Превентивная медицина». Сообщество призвано собрать вместе высокопрофессиональных и подчас уникальных людей для реализации межотраслевых транспрофессиональных проектов в сфере превентивной медицины. В состав сообщества вошли представители фундаментальной науки, практической медицины, образовательных учреждений, научно-исследовательских и внедренческих предприятий, государственного аппарата, инвестиционных компаний и фондов. Такой состав участников и структура взаимодействия формируют площадку для реализации проектов в области превентивной медицины на российском и международном рынках и создают пространство новой инновационной реальности.

Второй семинар для российских этических комитетов прошел в Москве

12–13 октября 2012 года в Москве состоялся семинар «Основы клинических исследований и их этическая экспертиза», организованный Московским государственным медико-стоматологическим университетом им. А.И.Евдокимова и компанией Pfizer. В рамках семинара участники обменялись опытом по наиболее актуальным вопросам защиты прав и благополучия пациентов — участников клинических исследований, а также уделили внимание качеству и эффективности работы этических комитетов.

Кирилл Тверской, медицинский директор компании Pfizer в России, отметил: «Локальные этические комитеты являются одним из институтов, защищающих права пациентов — участников клинических исследований, число которых растет с развитием фармацевтической отрасли в России. По этой причине важно проводить регулярные встречи специалистов для обсуждения актуальных проблем этической экспертизы, новых тенденций развития клинических исследований и изменений нормативно-правовой базы. Компания Pfizer проводит подоб-

ный семинар в Москве во второй раз и в ближайшее время планирует проведение аналогичных мероприятий в регионах. Мы уверены, что данная инициатива поможет внести вклад в дальнейшее развитие и укрепление института клинических исследований в нашей стране».

В рамках семинара теория подкреплялась практическими занятиями. Е.А.Вольская, проректор по научной работе и международной деятельности МГМСУ им. А.И.Евдокимова, провела практикум, посвященный стандартным операционным процедурам локальных этических комитетов, с разбором и обсуждением ситуационных задач.

«Цель данного информационно-практического семинара — обмен накопленным опытом, укрепление диалога между локальными этическими комитетами, повышение профессионального уровня их работы. Такого рода инициативы способствуют развитию системы клинических исследований, фармацевтической отрасли, медицинской науки и здравоохранения России в целом», — отметила Е.А.Вольская.

В семинаре приняли участие представители более 26 этических комитетов из медицинских центров и больниц Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Уфы, Смоленска, Самары, Саратова, Обнинска, Томска, Ярославля.

Серия семинаров для локальных этических комитетов является одной из инициатив в рамках образовательного направления инвестиционной стратегии Pfizer в России «Больше чем», направленной на модернизацию российской фармацевтической отрасли и здравоохранения.

3 октября 2012 года в Москве состоялся круглый стол, посвященный проблемам детей, страдающих ночным энурезом

По последним данным, в Российской Федерации около 1 млн детей в возрасте от 5 до 15 лет страдают энурезом. В Москве и Московской области это количество достигает 170 000 детей. По словам Татьяны Батышевой, главного детского невролога Департамента здравоохранения Москвы: «Назрела необходимость открытия городского Центра энуреза, в котором плечом к плечу будут работать урологи, нефрологи, неврологи, психологи и другие специалисты, помогающие родителям и детям в их непростой ситуации. Открытие такого центра приведет как минимум к тому, что родители будут знать, куда можно обратиться за советом и качественным лечением. Как максимум, конечно же, снизится количество больных детей с энурезом и с психической травмой». Кроме того, все участники круглого стола отметили важность образовательных программ для родителей, в частности, детский невролог Георгий Каркашадзе заявил, что главная проблема, с которой сталкиваются врачи при выявлении энуреза у детей, — это укрывание родителями проблемы, что впоследствии усложняет диагностику и само лечение и приводит к необратимым последствиям для личности ребенка. Детский уролог Тамара Гусарова, в свою очередь, привела печальную статистику по суицидам среди подростков, страдающих энурезом. Отчаявшись победить болезнь, устав жить в страхе, ребята идут на крайний шаг. Безусловно, своевременное лечение и психологическая поддержка, по мнению участников, позволяют избежать таких случаев.

Среди других вопросов, также обсуждавшихся участниками круглого стола, был вопрос о лекарственном обеспечении социально незащищенных групп детей, страдающих ночным энурезом.

Главным итогом мероприятия стало коллективное мнение о том, что встреча специалистов разного профиля на одной площадке и обсуждение проблем, связанных с заболеванием, позволяют обратить на них внимание государства, а также дадут стимул к распространению знаний для родителей о заболевании и о последствиях для их ребенка, связанных с психологической травмой. Специалисты пришли к выводу, что во избежание заниженной самооценки, депрессии, социальной дезадаптации у ребенка, которые могут повлиять на его взрослую жизнь, необходимо проведение эффективного и своевременного лечения.

Оформи подписку и получи бонус- СКИДКУ 20%
 на все товары в интернет-магазине медицинской одежды

MedicalService*

Чтобы принять участие в акции
 оплатите квитанцию любым удобным
 вам способом:

- в банке;
- по почте;
- через электронную систему платежей.

Пришлите заявку на получение скидки
 по e-mail: esergeeva@osp.ru

Сроки проведения акции:
 с 1 ноября 2012 г. по 1 февраля 2013 г.

* Партнер акции MedicalService
 Адрес интернет-магазина:
<http://www.medicalserviceplus.ru>

Победители октябрьской акции (розыгрыш видеорегистраторов):

Коржов Владимир Александрович (Новосибирск) — главный приз
 Тарасова Нина Борисовна (Пермь)
 Лубнина Галина Николаевна (Краснодар)



Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
 ИНН 7706128372
 (получатель платежа)
 р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия"
 к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
 (наименование банка, другие банковские реквизиты)
 Оплата годовой подписки ЛВ10
 (наименование платежа)

Кассир

 (ФИО, адрес, контакты подписчика)
 Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.
 Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.
 С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка,
 ознакомлен и согласен
 Подпись плательщика _____

Квитанция
 Кассир

ЗАО «Издательство «Открытые системы» *Форма № ПД-4*
 ИНН 7706128372
 (получатель платежа)
 р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия"
 к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
 (наименование банка, другие банковские реквизиты)
 Оплата годовой подписки ЛВ10
 (наименование платежа)

 (ФИО, адрес, контакты подписчика)
 Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.
 Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.
 С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка,
 ознакомлен и согласен
 Подпись плательщика _____

Каждый пятый россиянин так или иначе сталкивается с деменцией

Поскольку в мире на сегодняшний день нет однозначного ответа на вопрос «Что является основной причиной деменции?», то и полнейшее выздоровление от этой болезни невозможно. Большинство фармацевтических компаний работают над созданием лекарственного средства, однако последний прорыв в этой области был связан с созданием антидементного препарата, сдерживающего темпы развития негативных последствий. За этот препарат компания «Мерц Фарма» в 2002 году получила Немецкую премию инноваций.

Максимальные возможности мозга достигаются в среднем к 22-м годам и сохраняются на протяжении нескольких лет. Однако к 30-м годам возможности головного мозга начинают снижаться. Такое заключение сделал профессор из Университета Виргинии Тимоти Солтхаус по итогам семилетнего исследования, в котором приняло участие около 2000 испытуемых в возрасте от 18 до 60 лет. Исследование позволило утверждать, что некоторые когнитивные расстройства начинаются у здоровых образованных людей уже в 20–30 лет. В частности, это касается скорости и точности мышления, а также эффективности пространственного воображения. Поэтому мероприятия (в том числе терапевтические) по компенсации процессов старения должны начинаться задолго до наступления старости. Позже, примерно в возрасте 37 лет, выявляется первый спад в заданиях на память.

Несмотря на то, что крупномасштабные исследования по деменции в России ни разу не проводились, по разным оценкам в нашей стране проживает около 1,8 млн человек с этим заболеванием. Из них более 700 тыс. имеют умеренную и тяжелую формы деменции и нуждаются в постороннем уходе. При этом в России всего 226 тыс. мест в стационарных учреждениях социального обслуживания престарелых и инвалидов-взрослых, большая часть из которых (90%) предназначена для больных с шизофренией, маниакально-депрессивным психозом, детским церебральным параличом, алкоголизмом и другими наркоманиями, органической патологией ЦНС и т. д.

С целью предупреждения деменции во многих странах начали вводить такое понятие, как «фитнес для мозга». Безусловно, на возникновение и течение болезни влияет не один фактор. Однако упражнения для мозга так же необходимы, как и упражнения для тела. Полезно заниматься работой в саду, танцами и даже уборкой, устно считать, разгадывать кроссворды, посещать лекции, музеи и концерты, изучать иностранный язык. А еще некоторые наблюдения позволяют утверждать, что люди с широким кругом общения лучше сохраняют когнитивные функции (в первую очередь — память), чем малообщительные люди.

Горячая линия трезвости

«Горячая линия» по вопросам лечения алкогольной зависимости была запущена в июне 2011 года в рамках просветительской программы «Точка трезвости». Необходимость ее создания была вызвана тем, что, несмотря на обилие рекламы о лечении алкоголизма, сейчас в России почти отсутствует возможность получить действительно квалифицированную и своевременную консультацию эксперта по этому вопросу. Ведь в решении проблем алкогольной зависимости первоочередное значение имеет доступная и качественная помощь врача-нарколога, который расскажет только о проверенных старых и новых методах лечения алкоголизма. Нередко люди, больные алкоголизмом, или их родственники не знают, куда обратиться, с чего начать лечение. Эту задачу призвана решать новая «горячая линия», которая за год работы стала отправной точкой на пути к трезвости для многих россиян.

За помощью к специалистам «горячей линии» обратились более 3000 человек, среди которых 17% жителей Москвы и Московской об-

ласти и 83% жителей регионов России. Возраст большинства позвонивших 40–60 лет (42%), однако статистика показывает, что проблемы алкоголизма актуальны также для россиян в возрасте 30–40 лет (27%) и 20–30 лет (15%). «Горячая линия» доступна для жителей всех регионов России. Наибольшее количество звонков поступило из Санкт-Петербурга, Краснодарского края, Иркутской, Нижегородской, Тюменской областей, Ставропольского края, Казани, Красноярского края, Оренбургской, Самарской и Новосибирской областей.

«При возникновении проблем с алкоголем некоторые люди боятся обращаться за квалифицированной медицинской помощью. Это неправильно, так как алкоголизм, как любое тяжелое заболевание, нельзя запускать. Существование низкопороговых служб в виде консультативных «горячих линий» позволяет устранить тот барьер, который стоит между человеком и врачом. Задача специалиста «горячей линии» состоит в том, чтобы в процессе короткого разговора понять, что происходит с человеком, постараться объяснить ему его проблемы, и главное, убедить обратиться за профессиональной медицинской помощью», — комментирует Алексей Валентинович Надеждин, врач-нарколог, кандидат медицинских наук, заместитель главного редактора журнала «Наркология» РАМН, руководитель отделения Национального научного центра наркологии Минздравсоцразвития России.

Управление здравоохранением в России становится профессией

На базе Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова стартовал международный этап программы «Мастер делового администрирования в здравоохранении» (МБА). Университет является единственным вузом в стране, где открыта эта программа. В семинаре «Эффективность медицинского учреждения: рецепт успеха», представленном высококвалифицированными специалистами из США при поддержке Philips, приняли участие около 150 российских врачей и руководителей в сфере медицины. Образовательная инициатива стала началом трехстороннего сотрудничества, соглашение о котором было подписано Первым МГМУ им. И. М. Сеченова, Университетом Виргинии (Virginia Commonwealth University) и компанией Philips.

«Сегодня мир борется с проблемой оказания качественных медицинских услуг при постоянном сокращении ресурсов. Успех системы здравоохранения США обоснован тем, что особое внимание уделяется эффективному руководству медицинскими учреждениями и стратегическому планированию. Именно этот опыт мы хотим передать российским коллегам», — говорит профессор Каролин Уотс (Carolyn Watts, Ph.D.), руководитель кафедры организации здравоохранения Университета Виргинии.

«Актуальность семинара вызвана запросами времени, ведь современный главный врач, организатор здравоохранения, должен владеть методиками мотивации персонала, искусством делового общения, уметь оценивать показатели финансовой деятельности, рассчитать рентабельность различных направлений деятельности и разрабатывать стратегию развития своей организации», — объясняет ректор Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, член-корреспондент РАМН, профессор П. В. Глыбочко.

В рамках своей образовательной и консультационной деятельности Philips, осознавая потребности российской системы здравоохранения, поддерживает обучение именно управленческих кадров в сфере медицины. При этом Россия — первая страна, где при содействии компании осуществляется подобный проект. Это часть профессиональной деятельности Philips. Компания уже успешно проводит и поддерживает образовательные мероприятия для врачей различных специализаций: лучевых диагностов, радиологов, онкологов, кардиологов, кардиохирургов.

Новые возможности терапии сочетанной генитальной вирусной инфекции

Ю. Н. Перламутров, доктор медицинских наук, профессор

Н. И. Чернова, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва

Ключевые слова: генитальный герпес, остроконечные кондиломы, сочетанная вирусная инфекция, рецидивирующее течение, вирус простого герпеса, вирус папилломы человека, нарушение микробиоценоза гениталий, иммунитет, интерфероновый статус, определение вирусной нагрузки, внутримышечная инъекция.

Актуальность проблемы сочетанной вирусной инфекции гениталий обусловлена чрезвычайно широким распространением. По данным ВОЗ в настоящее время большая часть сексуально активного населения инфицирована вирусами простого герпеса (ВПГ) и одним или более типами вирусов папилломы человека (ВПЧ), причем наблюдается выраженная тенденция к их неуклонному росту во всех возрастных группах [1]. Обострения генитального герпеса способствуют снижению системного и локального иммунитета, развитию хронических воспалительных заболеваний мочеполовой системы и как следствие прогрессированию папилломавирусной инфекции [3–6]. Кроме того, доказана роль герпетической инфекции в ускорении интеграции ВПЧ в геном клетки хозяина, что повышет риск онкопатологии полости рта, шейки матки, влагалища и прямой кишки [7]. Кроме того, частые рецидивы вирусных инфекций нарушают нормальную половую жизнь, нередко препятствуют созданию семьи, планированию беременности, приводя к неврастеническим и депрессивным состояниям [2, 3]. В связи с этим проблема терапии пациентов с генитальными вирусными инфекциями чрезвычайно актуальна. В течение многих лет ведутся поиски природных и синтетических соединений, которые могут оказывать противовирусное действие, с одновременной стимуляцией факторов специфической и неспецифической защиты организма [8]. Данным требованиям

отвечает препарат природного происхождения — Ферровир, действующим веществом которого является дезоксирибонуклеонат натрия в комплексе с железом. Препарат активизирует противовирусный, противогрибковый и противомикробный иммунитет, воздействуя на клеточное и гуморальное звено иммунитета, способствует торможению репликации ДНК- и РНК-содержащих вирусов.

Целью настоящего исследования являлось определение эффективности и безопасности Ферровира в лечении пациентов с сочетанной герпетической и папилломавирусной инфекцией гениталий.

Материалы и методы

В исследование вошли 40 больных в возрасте от 20 до 50 лет с клиническими проявлениями герпетической и папилломавирусной инфекции гениталий.

Диагностика папилломавирусной и герпетической инфекций проводилась на основании:

- оценки субъективных и объективных симптомов заболевания;
- обнаружения ДНК ВПЧ и ВПГ при лабораторных исследованиях.

Визуальное исследование

Осмотр кожного покрова и видимых слизистых оболочек гениталий, перианальной области проводился при помощи лампы-лупы. Изучался характер высыпаний, их количество и локализация.

Лабораторные исследования

Верификация диагноза генитальной герпетической и папилломавирусной инфекции проводилась на основании генодиагностического исследования PCR real time (полимеразная цепная

реакция в реальном времени) с определением вирусной нагрузки и типированием ДНК ВПЧ и ВПГ. Исследованию подвергался клинический материал с кожи и слизистых гениталий.

Всем пациентам проведено комплексное клиничко-микробиологическое обследование, включающее микроскопическое исследование клинического материала, бактериологическое исследование патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (с их количественным определением). Исследованию подвергался клинический материал из уретры, влагалища, цервикального канала.

У всех больных изучались основные показатели интерферонового статуса. Исследованию подвергалась кровь из кубитальной вены до и через месяц после лечения.

Кратность обследования

На протяжении исследования проводилось 5 визитов, включающих: осмотр кожи и слизистых гениталий во время лечения (2 раза), далее через 10, 30 и 60 дней после лечения с лабораторным контролем (1-й, 10-й, 30-й день лечения).

Результаты

Средний возраст пациентов, принявших участие в исследовании, был $25 \pm 3,5$ лет. Давность рецидивов генитального герпеса $36 \pm 8,5$ месяца. Течение заболевания было типичным — сгруппированные везикулы на гиперемизованном отечном основании, с локализацией в области больших половых губ, промежности у женщин, лобка, головки полового члена и крайней плоти у мужчин, сопровождавшихся зудом, жжением и покалыванием в области высыпаний, средней степени тяжести. При осмотре кожи

Таблица 1

Динамика интерферонового статуса в группе больных, получивших терапию Ферровиром в режиме 1 раз в сутки

Показатели (Е/мл)	До лечения (n = 20)	После лечения (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)
Сывороточный интерферон	15,4 ± 2,7*	5,5 ± 1,7**	4,8 ± 0,5
Интерферон альфа	8 ± 1,5*	81 ± 5,7* **	89 ± 1,5
Интерферон гамма	8,2 ± 4,1*	29,3 ± 2,5**	32,4 ± 5,9

* $p < 0,05$ по отношению к контролю. ** $p < 0,05$ по отношению к исходным данным до лечения.

Таблица 2

Данные бактериологического исследования отделяемого урогенитального тракта до лечения у больных 1-й группы

Возбудитель	Отделяемое (КОЕ)	Количество случаев
<i>Streptococcus faecalis</i>	10 ³	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ³ –10 ⁴	13
<i>Escherichia coli</i>	10 ³ –10 ⁴	4
<i>Candida albicans</i>	10 ³ –10 ⁴	6

Таблица 3

Динамика интерферонового статуса в группе больных, получивших терапию Ферровиром в режиме 2 раза в сутки

Показатели (Е/мл)	До лечения (n = 20)	После лечения (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)
Сывороточный интерферон	19,4 ± 2,7*	5,5 ± 1,7**	4,8 ± 0,5
Интерферон альфа	11,2 ± 2,5*	85 ± 4,6* **	89 ± 1,5
Интерферон гамма	9,5 ± 3,1*	30,3 ± 3,5**	32,4 ± 5,9

* $p < 0,05$ по отношению к контролю. ** $p < 0,05$ по отношению к исходным данным до лечения.

и слизистых гениталий у всех больных отмечались клинические проявления папилломавирусной инфекции. Их визуальная характеристика позволила выделить остроконечные, папиллярные, папуловидные кондиломы, которые имели различную величину. Наиболее часто очаги папилломавирусной инфекции выявлялись у женщин в области влагалища, вульвы, наружного отверстия уретры, у мужчин — крайней плоти, венечной борозды, уздечки. Впервые подобные высыпания зафиксированы у 14 человек, 26 пациентам проводилась деструкция новообразований при помощи химических, хирургических методов. При осмотре в зеркалах 33 женщин, принявших участие в исследование, фиксировали увеличенное количество выделений; умеренную гиперемию и инфильтрацию слизистой влагалища и вульвы у всех больных, цервицит у 27.

Больные были разделены на две группы. В 1-й группе пациенты получали терапию препаратом Ферровир по 5 мл (15 мг/мл) раствора для внутримышечного введения 1 раз в сутки в течение 10 дней, 10 инъекций на курс.

Во 2-й группе Ферровир назначали в режиме по 5 мл (15 мг/мл) раствора для внутримышечного введения 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение 10 дней, 20 инъекций на курс.

В 1-ю группу вошли 12 женщин и 8 мужчин. На фоне применения Ферровира купирование зуда в области гениталий через 1–2 дня отмечали 11 больных, на 3–4 день лечения — 8 пациентов. Продолжительность рецидива уменьшилась в 1,5 раза по сравнению с данными до лечения (6,02 ± 0,4 дня) и составила в среднем 3,8 ± 0,51 дня ($p < 0,05$) у 15 человек. Применение Ферровира не повлияло на длительность рецидива у 5 пациентов. При исследовании соскобов из урогенитального тракта при помощи PCR real time через 3–4 недели после лечения ДНК ВПГ не обнаруживалась у 15 человек.

Таким образом, исходя из полученных данных, можно отметить, что эффективное лечение рецидива генитального герпеса Ферровиром наблюдалось у 75% исследуемых.

При проведении исследования было констатировано влияние Ферровира

на течение папилломавирусной инфекции. В соскобах из урогенитального тракта при помощи PCR real time ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска в клинически значимом титре были обнаружены у всех больных, в количестве от 1 до 5 типов, низкого канцерогенного риска у 11. При визуальном осмотре количество элементов варьировало от 5 до 44. На 10-й день лечения Ферровиром констатировано уменьшение количества кондилом у 11 человек. Прогрессирования папилломавирусной инфекции не отмечалось ни в одном случае.

После удаления новообразований при помощи хирургического лазера на 21–23 день лечения ДНК ВПЧ не определялась у 15 больных.

Неспецифическую противовирусную защиту организма обеспечивает система интерферонов, которые выделяются в отдельную группу семейства цитокинов. Интерфероны — гетерогенный класс белков, продуцируемых в ответ на воздействие различных агентов (индукторов) и способных подавлять репродукцию широкого круга микроорганизмов.

После проведения терапии Ферровиром выявлены достоверные изменения основных показателей системы интерферона (табл. 1).

Уровень сывороточного интерферона снизился до $5,5 \pm 1,7$ МЕ/мл, что достоверно отличалось от исходных показателей ($15,4 \pm 2,7$ МЕ/мл) и соответствовало уровню интерферона лиц контрольной группы. Статистически значимые изменения отмечались и в продукции интерферона альфа и интерферона гамма. Значительно возросла продукция интерферона альфа по сравнению с исходными значениями. Уровень интерферона гамма стал достоверно выше исходных значений до лечения $30,3 \pm 3,5$ МЕ/мл и сравним с показателями лиц контрольной группы.

При бактериоскопическом и микроскопическом исследовании отделяемого урогенитального тракта до лечения у всех больных первой группы зарегистрирована обильная грамвариабельная коккобацилярная флора, лейкоцитарная реакция в пределах 2–3–4 в поле зрения в отделяемом уретры, 10–15–25 в поле зрения во влагалище и от 20 до 50 цервикального канала. Данные бактериологического исследования представлены в табл. 2.

При микроскопическом исследовании материала через 10 дней после лечения нормализация микрофлоры отмечалась у 14 пациентов.

При бактериологическом обследовании более высокие количественные показатели для таких возбудителей, как *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, отмечены у 6 больных 1-й группы.

Во 2-ю группу вошли 11 женщин и 9 мужчин. На фоне применения Ферровира в режиме 5 мл внутримышечно 2 раза в сутки купирование зуда и жжения на 2-й день отмечали 9 больных, на 3–4 день лечения — 7 пациентов. Продолжительность рецидива уменьшилась в 1,5–2 раза по сравнению с данными до лечения ($6,47 \pm 0,5$ дня) и составила в среднем $3,2 \pm 0,43$ дня ($p < 0,05$). Применение Ферровира не повлияло на длительность клинических проявлений у 4 пациентов. При исследовании соскобов через 3–4 недели после лечения ДНК ВПГ не обнаруживалась у 16 человек.

Таким образом, терапия Ферровиром рецидивирующего генитального герпеса в режиме 2 раза в сутки была эффективной в 80% случаев.

На фоне применения препарата зарегистрирована положительная динамика в течении папилломави-

русной инфекции. До лечения при изучении соскобов урогенитального тракта при помощи PCR real time ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска в клинически значимом титре были обнаружены у всех больных, низкого канцерогенного риска у 8, количество элементов варьировало от 7 до 54. В период наблюдения уменьшение клинических проявлений зарегистрировано у 14 человек, появления новых элементов не отмечали. Все больным была проведена деструкция новообразований при помощи хирургического лазера. Через 3–4 недели после удаления изучали соскобы из урогенитального тракта с целью определения ДНК ВПЧ, результаты были отрицательными у 16 больных.

При сравнении показателей интерферонового статуса до и после лечения отмечали регулирующее действие Ферровира, основанное на коррекции нарушенной продукции интерферонов.

Как видно из табл. 3, после применения Ферровира в режиме 2 инъекции в сутки снизился уровень сывороточного интерферона до $5,5 \pm 1,7$ МЕ/мл, что достоверно отличалось от исходных показателей ($19,4 \pm 2,7$ МЕ/мл) и соответствовало уровню интерферона лиц контрольной группы. Статистически значимые изменения отмечались и в продукции интерферона альфа и интерферона гамма. Значительно возросла продукция интерферона альфа по сравнению с исходными значениями — $85 \pm 4,6$ МЕ/мл. Уровень интерферона гамма стал достоверно выше исходных значений до лечения $30,3 \pm 3,5$ МЕ/мл и сравним с показателями лиц контрольной группы.

При бактериоскопическом и микроскопическом исследовании отделяемого урогенитального тракта до лечения у всех больных второй группы зарегистрирована обильная грамвариабельная коккобацилярная флора, лейкоцитарная реакция несколько превышала нормальные значения.

Бактериологическое исследование, проведенное всем наблюдавшимся больным, позволило подтвердить данные микроскопии.

В микроскопическом исследовании, проведенном через 10 дней после лечения, нормализация показателей отмечалась у 17 пациентов. При бактериологическом обследовании более высокие количественные показатели для таких возбудителей, как *S. faecalis*, *S. epidermidis*, *C. albicans*, отмечены у 3 больных.

Переносимость терапии была хорошей у всех больных, аллергических реакций не зарегистрировано. У 4 человек отмечалась гиперемия в области введения препарата, у 7 пациентов — болезненность в момент инъекции. Перечисленные жалобы не являлись ярко выраженными, носили транзиторный характер, не нарушали работоспособность и общее самочувствие, что не явилось поводом для отмены препарата.

Заключение

Результаты исследования демонстрируют регулирующее действие Ферровира, основанное на коррекции нарушенной продукции интерферонов и устранении агрессивного влияния вирусов на окружающие клетки. Показано, что препарат действует на патогенетические звенья развития вирусной инфекции, обеспечивая снижение вирусной нагрузки. Этот факт свидетельствует о целесообразности назначения Ферровира, в дополнение к традиционному этиосимптоматическому лечению. В комплексной терапии сочетанной герпетической и папилломавирусной инфекции гениталий наиболее комплаентно назначение Ферровира в виде внутримышечных инъекций 1 раз в сутки в течение 10 дней. ■

Литература

1. Прилепская В. Н. Генитальные инфекции и патология шейки матки. Омск, 2004. С. 34–39.
2. Konda K. A., Klausner J. D. The epidemiology of Herpes simplex virus type 2 infection in low-income urban populations in coastal Peru // Sex Transm Dis. 2005; 9: 534–541.
3. Ramaswamy M., McDonald C. et al. The epidemiology of genital infection with Herpes simplex virus types 1 and 2 in genitourinary medicine attendees in inner London // Sex Transm Infect. 2005; 81 (4): 306–308.
4. Гайдуков С. Н., Атласов В. О., Измайлов Р. М. и др. Патология шейки матки и эндометрия. Учебное пособие. СПб: Издание ГПМА, 2004. С. 44.
5. Роговская С. И. Бактериальный вагиноз у женщин с папилломавирусной инфекцией гениталий // Гинекология. 2001.
6. Рудакова Е. Б. Влагалищный дисбиоз и патология шейки матки // Патология шейки матки. Генитальные инфекции, 2006, № 1, с. 52–55.
7. Киселев В. И., Киселев О. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. СПб-М., 2003. С. 23.
8. Еришов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996. С. 206.



Современные методы лечения розацеа

И. Я. Пинсон*, доктор медицинских наук, профессор
И. В. Верхогляд**, доктор медицинских наук, доцент
А. В. Семочкин***

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России,

**ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России,

***Клиника «Президентмед», Москва

Ключевые слова: розацеа, *Demodex folliculorum*, антибактериальные препараты, физиотерапия, лечение лазером, фототермолиз, телеангиэктазии, сосудистые образования, эритема, лазерная фотодинамическая терапия.

Многочисленные способы лечения розацеа определяются разнообразием этиологических и патогенетических факторов, стадией, многообразием клинических форм заболевания. Терапия больных розацеа представляет трудную задачу, так как использование любого из предлагаемых в настоящее время методов лечения в виде монотерапии не приводит к полному выздоровлению, а оказывает лишь временный эффект. Наличие неясных до настоящего времени многих сторон этиологии и патогенеза розацеа, отсутствие надежных методов лечения делают проблему разработки новых подходов к терапии данной патологии крайне актуальной для современной дерматологии.

Терапевтическое действие одних средств направлено на редукцию

воспалительных явлений, других — на коррекцию различных соматических нарушений со стороны пищеварительного тракта, центральной нервной системы, сосудистых реакций и т. д. [1]. Основное лечение предполагает устранение предрасполагающих и провоцирующих факторов, соблюдение диеты, фотопротекцию [2].

Классическая общая терапия розацеа включает антибиотики, метронидазол и наружную терапию. В период выраженного обострения присоединяют антигистаминные препараты. Однако до сих пор базисной терапией розацеа являются антибиотики, при этом тетрациклины остаются самыми эффективными антибактериальными препаратами в терапии данного дерматоза [3–6]. Лечение тетрациклинами, как правило, длительное — до 12 недель [3], что, несомненно, влечет за собой формирование побочных эффектов, таких как развитие кандидоза, нарушения пигментации кожи и зубов. В настоящее время использу-

ют антибиотики из группы макролидов — эритромицин, кларитромицин, джозамицин и т. д. [3, 7, 8].

Несмотря на спорный вопрос об этиологической роли *Demodex folliculorum* в патогенезе розацеа, прием метронидазола внутрь является неотъемлемой частью терапии розацеа [9]. Пероральное лечение метронидазолом составляет 4–6 недель, у некоторых больных до 8 недель, что также провоцирует побочные явления: тошноту, головные боли, сухость во рту, рвоту, крапивницу и т. д. Эффективной альтернативой является метронидазол в виде 1% геля, применяемого наружно [3, 4, 7, 10]. Хотя в отечественной дерматологии эти препараты широко назначаются в терапии розацеа, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, the Food and Drug Administration) в США их применение не санкционировало. Считается, что *Demodex spp.* выживают в условиях даже высоких концентраций метронидазола [11].

Развитие устойчивости бактериально-паразитарной флоры к препаратам имидазольной группы и антибиотикам тетрациклинового ряда приводит к необходимости совершенствования методов лечения и поиска новых лекарственных средств. В последнее время для лечения тяжелых форм розацеа применяют синтетические ретиноиды. Высокая терапевтическая эффективность препарата связана с влиянием на процессы дифференцировки и кератинизации клеток эпидермиса и сальных желез. Длительность лечения изотретиноином в среднем составляет 4–6 месяцев [12]. Данный препарат обладает побочными эффектами, главный из которых — тератогенное действие. Местное использование синтетических ретиноидов исключает развитие их системных побочных явлений, однако также вызывает сухость кожного покрова, шелушение, зуд [3–7, 11, 13]. Последние исследования указали на увеличение длительности ремиссии на 20% у пациентов с розацеа, принимавших изотретиноин, по сравнению с пациентами, получавших комплексное лечение (метронидазол и доксициклин) [14].

Традиционно местная терапия розацеа состоит из холодных примочек с антисептическими растворами (1–2% раствор борной кислоты, 1–2% раствор резорцина, отвар ромашки и т.д.), мазей, паст или кремов с противомикробным эффектом [1, 3].

Современные топические препараты используются в основном в виде кремов, содержащих азелаиновую кислоту, метронидазол 0,75% и 1%, адапален 0,1% и гель с метронидазолом 1% [1, 3, 4]. Некоторые авторы настаивают на особой эффективности азелаиновой кислоты в лечении розацеа [10]. Однако данное заявление также оспаривается. По мнению A. Parodi et al. (2011) и В. А. Yentzer et al. (2010), монотерапия азелаиновой кислотой без применения пероральных антибиотиков ведет к хронизации процесса и отсутствию видимого эффекта [8, 15]. Наиболее оптимальным является комплексное применение азелаиновой кислоты, доксициклина (или клиндамицина) и метронидазола [8, 11, 16].

Недавние сообщения констатируют эффективность 1% крема пимекролимуса в лечении папулопустулезной формы розацеа. Пимекролимус, являясь производным макролактама аскомицина, селективно ингибирует продукцию и высвобождение цитокинов

и медиаторов из Т-лимфоцитов и тучных клеток. Доказано, что применение данного крема позволяет получить клиническую ремиссию у 82% больных [17, 18].

Как показывают различные исследования отечественных и зарубежных ученых, значительного повышения эффективности терапии можно ожидать при использовании комбинированных методов терапии, сочетающих медикаментозные и физиотерапевтические методы лечения.

Физиотерапевтическими методами, используемыми в терапии розацеа, являются криотерапия, электрофорез, деструктивные методики.

Криотерапию проводят через день или ежедневно до глубокого отшелушивания. Метод показан больным независимо от стадии заболевания. Криотерапия оказывает противовоспалительное, сосудосуживающее, антипаразитарное действие [4, 7]. Клинические рекомендации также включают электрофорез (10–30% раствором ихтиола 2–3 раза в неделю, с лидазой 2–3 раза в неделю, 10–15 сеансов) [4].

В лечении папулопустулезной, кистозной и узловой форм розацеа показаны деструктивные методики, такие как электрокоагуляция, дермабразия. Данные методы, к сожалению, имеют ряд недостатков: послеоперационное инфицирование, лейкодерма, формирование эпидермальных кист и рубцов [3, 4, 7].

В последние годы наиболее успешными считаются комбинированные методы лечения. Например, некоторые исследователи с успехом применили сочетание изотретиноина и дермабразии с хорошим результатом [5]. Эффективным является совмещение различных наружных препаратов, таких как азелаиновой кислоты, метронидазола и клиндамицина [11].

Однако все эти методы постепенно теряют свою актуальность не только в связи с имеющимися побочными эффектами, но с низкой эффективностью по сравнению с лазерным излучением [19].

Одним из наиболее значимых научных достижений практической медицины XX века стало образование самостоятельного направления — лазерной медицины. Первые исследования по практическому применению лазерного излучения посвящены различным областям хирургии, где лазерные устройства использовались как уни-

версальные деструкторы и коагулянты. Открытие биохемилюминесценции дало предпосылку для развития нового направления лазерной медицины — терапевтического влияния низко- и высокоэнергетического лазерного излучения на клеточные и внутриклеточные процессы. Достижения науки позволили обосновать не только симптоматическое, но и патогенетическое применение лазера в терапии кожных заболеваний [2]. До появления лазерной терапии возможность улучшить состояние кожи лица у больных с розацеа была весьма ограничена. Так, для лечения телеангиэктазий лица применялись в основном электрокоагуляция и криотерапия. Однако эти методы характеризуются риском развития различных осложнений (гиперпигментаций, атрофий) и высокой частотой рецидивов [10, 19, 20]. Поэтому на сегодняшний день, по мнению большинства авторов, лазеротерапия — метод, обеспечивающий наиболее эффективный и продолжительный результат лечения розацеа [2–5, 7, 11, 19, 20].

В зависимости от энергетических характеристик лазера выделяют низкоэнергетические с плотностью мощности менее 100 мВт/см² и высокоэнергетические лазеры с плотностью мощности более 10 Вт/см². От мощности лазера напрямую зависят фотобиологические эффекты, которые он вызывает. Низкоинтенсивное лазерное излучение (НЛИ) сопряжено с фотохимическими реакциями.

Фототермические эффекты высокоинтенсивного лазерного излучения (ВЛИ) вызывают локальную деструкцию ткани в виде фотодинамического действия, фотокоагуляции или фотоабляции [2].

Избирательное фототермическое или фотоакустическое действие ВЛИ объясняется теорией селективного фототермолиза (СФТ), согласно которой для повреждения или разрушения целевого хромофора необходимо, чтобы коэффициент поглощения мишени и окружающей ткани максимально различался, а продолжительность импульса была меньше или равна времени термической релаксации [2].

Открытие СФТ обосновало воздействие на специфические хромофоры кожи без повреждения окружающих структур путем подбора соответствующей длины волны, длительности импульса и плотности энергии. Таким образом, параметры лазерного излучения могут быть оптимизированы таким

образом, чтобы точно воздействовать на ткань-мишень с минимальным сопутствующим повреждением других тканей. Хромофором, на который направлено воздействие при лечении сосудистых образований, является оксигемоглобин [19]. Наибольшее поглощение излучения оксигемоглобином происходит при длине волны 18, 542, 577 нм. В результате поглощения оксигемоглобином лазерного излучения сосуд подвергается воздействию энергии и коагулируется [19].

Для лечения сосудистой патологии кожи применялись с той или иной степенью эффективности и безопасности различные виды лазеров. Первым большим достижением лазеротерапии сосудистых образований было создание в 1970 году аргонового лазера с длиной волны 488 и 514 нм. К сожалению, использование лазерной установки, генерирующей непрерывное излучение, вызывало коагуляционный некроз поверхностных слоев кожи, что часто вело к последующему образованию рубцов и депигментации [19].

Современные авторы для лечения телеангиэктазий лица предлагают использовать в основном длинноволновые (577 и 585 нм) лучи [3, 4, 7] и импульсный лазер на красителях (ИЛК) (585 нм) с низкой плотностью энергии 1,5 Дж/см² или 3,0 Дж/см². За один сеанс осуществляют один проход, процедуры проводят один раз в неделю, на курс 3–4 сеанса [2, 5, 21]. Несмотря на то, что длина волны 595 нм лучше проникает в ткани по сравнению с 585 нм, степень поглощения излучения оксигемоглобином уменьшается после 585 нм. Поэтому для увеличения глубины проникновения ИЛК с длиной волны 595–600 нм требуется дополнительное повышение плотности потока излучения на 20–50% по сравнению с ИЛК с длиной волны 585 нм [19]. Улучшение очищения кожи лица от телеангиэктазий и уменьшение выраженности эритемы могут быть достигнуты наложением импульсов с меньшей плотностью светового потока, но с большей длительностью, что позволяет также избежать появления пурпуры после лечения. По данным Голдберга Дж. (2010) степень очищения кожи после одного сеанса лечения увеличилась с 67% при использовании перекрывающихся импульсов до 87% после применения методики наложения импульсов [19]. Осложнения после лечения ИЛК, такие как гиперпигмен-

тация, атрофия, гипертрофический рубец, экзематозный дерматит, встречаются крайне редко [19]. Последние исследования доказали терапевтическую результативность ВЛИ с длиной волны 578 нм, которая составляет при эритематозно-телеангиэктатической форме 88%, при папулезной — 83,7%, при пустулезной — 76,3%, при инфильтративно-пролиферативной — 62,7%. Отдаленные результаты данного исследования показали, что спустя три года достигнутый эффект в среднем сохраняется у 21% пациентов [22].

Однако, как считают Потекаев Н. Н. и Круглова Л. С. (2012), при преобладании в клинической картине телеангиэктазий показан метод лазерной бесконтактной коагуляции с помощью диодного или неодимового лазера [2, 23]. По мнению авторов, в лечении розацеа также эффективны генераторы интенсивного импульсного света (Intense Pulsed Light, IPL) с длиной волны 500–1200 нм и максимумом эмиссии в диапазоне 530–700 нм. При поверхностных телеангиэктазиях диаметром до 0,3 см действенный эффект отмечен при длине волны 530–600 нм (желто-зеленый спектр) [2, 21]. Имея широкий диапазон длины волны, излучение способно достигать сосуды-мишени, расположенные на различной глубине от поверхности кожи. Несмотря на то, что излучение с большей длиной волны проникает глубже, уровень поглощения энергии оксигемоглобином уменьшается. Поэтому для компенсации снижения абсорбции энергии требуется увеличение плотности потока излучения, что и применяется в данном типе устройств. Таким образом, эффективно нагреваются как поверхностные, так и глубоко расположенные сосуды, размер пятна, образуемого излучением, также достаточно велик. Другим вероятным преимуществом IPL является то, что энергия лазерного излучения доставляется к ткани-мишени с помощью импульса большей длительности. Это ведет к более равномерному нагреванию, коагуляции всего патологически измененного сосуда [19, 21, 23].

Лазеры на парах тяжелых металлов также успешно использовались для лечения телеангиэктазий, однако в данном случае энергия лазерного излучения поглощается не только оксигемоглобином, но и меланином, содержащимся в эпидермисе и дерме. Поэтому лазеры на парах металлов применяются для лечения пациентов

только со светлой кожей (тип I и II по Фитцпатрику). У пациентов с темной кожей высок риск нарушений пигментации, появляющихся вслед за воспалительной реакцией, как правило, это образование пузырей и струпа [19, 23].

Другие системы, использующиеся для лечения сосудистых образований, это калий-титанил-фосфатный (КТФ) лазер, длинноимпульсный лазер на алумоиттриевом гранате с неодимом (Nd: YAG), длинноимпульсные лазеры на александрите (755 нм) и диодные лазеры (800, 810, 930 нм). КТФ-лазер — это Nd: YAG-лазер с удвоением частоты, генерирующей излучение в диапазоне 532 нм (зеленый свет). Длина волны 532 нм приближается к одному из пиков поглощения излучения гемоглобином, поэтому хорошо подходит для лечения поверхностно расположенных кровеносных сосудов [19, 21]. На длине волны 1064 нм Nd: YAG-лазер позволяет намного глубже проникнуть в дерму. При этом может быть достигнута коагуляция кровеносных сосудов на глубине 2–3 мм от дермоэпидермального соединения. Это позволяет иметь в качестве цели более глубокую сосудистую сеть, которую ИЛК может быть не в состоянии достигнуть. Эти глубокие крупные кровеносные сосуды обычно требуют продолжительности импульса между 3 и 15 мс. Так как абсолютное поглощение гемоглобина на 1064 нм ниже, чем на 585 нм, с этой длиной волны должны использоваться значительно более высокие плотности потока. Вследствие этого для данного лазера охлаждение стоит на первом месте [20, 23].

Длинноимпульсные лазеры на александрите (755 нм) и диодные лазеры (800, 810, 930 нм) генерируют излучение с большей длиной волны, которое соответствует области минимального поглощения гемоглобином, что делает их теоретически более подходящими для лечения крупных, глубоко расположенных сосудов диаметром 0,4 мм [19].

По мнению Дж. Голдберг (2010) в терапии лазером розацеа определенные трудности представляют сосудистые образования крыльев носа. Для удаления телеангиэктазий в этой области необходимо многократное проведение лечебных сеансов и, возможно, повторного курса лечения в будущем [19]. Эритема лица поддается лечению одинаково хорошо как с использованием ИЛК, так и с IPL [10, 20].

Современная лазерная терапия стоит на пороге комбинаций различных лазерных методов в лечении дерматозов. Оптимизировать клинический результат и уменьшить риск побочных эффектов возможно при сочетанном применении фракционного неселективного лазера и IPL; углекислотного (CO₂) лазера и радиочастотной (Radio Frequency, RF) технологии, лазера и фотодинамической терапии (ФДТ) [24, 25].

На сегодняшний день одним из самых дискутируемых вопросов является применение лазерной ФДТ. Прежде всего это обусловлено ограниченным числом исследований с достаточной доказательной базой эффективности ФДТ в лечении злокачественных и доброкачественных новообразований кожи. Терапевтическое действие ФДТ основывается на фотохимических реакциях, происходящих при взаимодействии порфиринов, лазерного излучения и кислорода. В данном случае лазер является активатором фотохимических процессов в клетках и не вызывает фототермического повреждения. Для ФДТ может применяться любой лазер с длиной волны 400–800 нм [2]. Однако данный метод тоже не лишен недостатков. Побочные эффекты проявляются в виде фототоксических реакций в виде эритемы, отека, корочек, эрозий, везикул, что, как правило, наблюдается у большинства пациентов и носит проходящий характер. Из отдаленных последствий терапии отмечают возможное возникновение гиперпигментаций на месте проведения ФДТ [2].

При инфилтративно-продуктивной стадии розацеа показаны деструктивные методы, поскольку имеющиеся ультраструктурные изменения в системе микроциркуляторного русла кожи лица носят необратимый характер. В этой ситуации назначают лазерную абляцию с целью удаления гипертрофированной ткани, например при ринофиме [5]. Абляцию проводят до достижения уровня салных желез. При этом возможно использование импульсного CO₂-лазера или фракционного эрбиевого (Er: YAG) лазера с модулированным импульсным режимом [2]. Применение данных типов лазеров остается «золотым» стандартом аблятивных процедур, являясь альтернативой традиционному хирургическому подходу к этой проблеме [5, 7]. Однако при лечении CO₂- или Er: YAG-лазером наблюдается длительное

заживление раневого дефекта и повышается риск развития таких явлений, как замедленная реэпителизация, стойкая эритема, гипопигментация кожи, а в некоторых случаях — формирование гипертрофических и келоидных рубцов [26].

При всех формах розацеа показаны курсы низкоэнергетического лазерного воздействия, которое проводят через день (6 процедур), среднее время воздействия составляет 25 минут [2].

Таким образом, несмотря на некоторые ограничения, лазеры и устройства с источниками света остаются наилучшим выбором в лечении сосудистых поражений кожи [10, 20].

Несмотря на то, что в настоящее время существует обширный арсенал лекарственных средств и методов терапии розацеа, эффективность лечения находится в прямой зависимости от длительности терапии и степени выраженности побочных эффектов. Постоянный поиск оптимального подхода к терапии данного дерматоза привел к достижениям в области лазерных технологий, позволивших сделать огромный шаг в этом направлении. ■

Литература

1. Волкова Е. Н., Осипова Н. К., Родина Ю. А., Григорьева А. А. Розацеа: новые подходы к старым проблемам // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010, № 2. С. 33–39.
2. Потекаев Н. Н., Крулова Л. С. Лазер в дерматологии и косметологии. М.: МВД, 2012. 280 с.
3. Потекаев Н. Н. Розацеа. М.—СПб: ЗАЩ «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000. 144 с.
4. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2007. 300 с.
5. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний/Под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 736 с.
6. Kanada K. N., Nakatsuji T., Gallo R. L. Doxycycline indirectly inhibits proteolytic activation of tryptic kallikrein-related peptidases and activation of cathelicidin // J Invest Dermatol. 2012, May; 132 (5): 1435–1442.
7. Адаскевич В. П. Актуальная дерматология. Н.-Новгород: Изд-во НГМА, 2000. 306 с.
8. Parodi A., Drago F., Paolino S., Cozzani E., Gallo R. Treatment of rosacea // Ann Dermatol Venereol. 2011; 138, Suppl 3: S211–214.
9. Djukic K. Recidivans Rosacea papulo pustulosa due to recidivans H. pylori. 9 th EADV Spring Symposium, Verona, Italy. 2012, P. 183.
10. Kennedy Carney C., Cantrell W., Elewski B. E. Rosacea: a review of current topical, systemic and light-based therapies // G Ital Dermatol Venereol.

- 2009; 144 (6): 673–688.
11. Руководство по дерматокосметологии / Под ред. Е. Р. Аравийской и Е. В. Соколовского. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. 632 с.
12. Aksoy B., Altaykan-Hapa A., Egemen D., Karagoz F., Atakan N. The impact of rosacea on quality of life: effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities // Br J Dermatol. 2010; 163 (4): 719–725.
13. Nevoralova Z. A patient with steroid-induced rosacea, colitis ulcerosa and polymyositis successfully treated by peroral isotretinoin- a case report. 9 th EADV Spring Symposium, Verona, Italy. 2012, P. 179.
14. Перламутров Ю. Н., Сайдалиева В. Ш., Ольховская К. Б. Сравнительная оценка эффективности различных методов терапии розацеа // Вестник дерматологии и венерологии. 2011, № 3. С. 73–79.
15. Yentzer B. A., Fleischer A. B. Changes in rosacea comorbidities and treatment utilization over time // J Drugs Dermatol. 2010; 9 (11): 1402–1406.
16. Zuuren E. J., Kramer S., Carter B., Graber M. A., Fedorowicz Z. Interventions for rosacea // Cochrane Database Syst Rev. 2011; (3): CD003262.
17. Додина М. И. Клинические, иммунологические и морфологические взаимосвязи у больных розацеа на фоне лечения пимекролимусом. Автореф. на соиск. канд. мед. наук. М., 2011. 25 с.
18. Sparavigna A., Palmieri R., Caserini M. Derming S. R. I. Activity of P-3075, a new medical device based on potassium azeloyl diglycinate, on the microcirculation in patients with rosacea. 9 th EADV Spring Symposium, Verona, Italy. 2012, P. 82.
19. Goldberg Дж. Дейвид. Лазеро- и светолечение. Т. 1. М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. 187 с.
20. Goldberg D. J. Lasers and light sources for rosacea // Cutis. 2005; 75 (3 Suppl): 22–26; discussion 33–36.
21. Dahan S. Laser and intense pulsed light management of couperose and rosacea // Ann Dermatol Venereol. 2011; 138, Suppl 3: S219–222.
22. Дубровина А. А. Коррекция гемодинамических нарушений при розацеа высокоинтенсивным лазерным излучением. Автореф. на соиск. канд. мед. наук. СПб, 2011. 20 с.
23. Bernstein E. F. The pulsed-dye laser for treatment of cutaneous conditions // G Ital Dermatol Venereol. 2009; 144 (5): 557–572.
24. Bjerring P. Present and future trends of vascular and pigmented lasers. 9 th EADV Spring Symposium, Verona, Italy. 2012, P. 157.
25. Leonardo L. Combination treatments in laser dermatology. 9 th EADV Spring Symposium, Verona, Italy. 2012, P. 128.
26. Fratila A. Present and future trends in ablative and non ablative fractional laser. 9 th EADV Spring Symposium, Verona, Italy. 2012, P. 143.

Стратегия и тактика лечения диффузного поредения волос

Ю. А. Галлямова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: алопеция, диффузное поредение волос, облысение, ритм смены волос, гомеопатия, косметическая линия, препараты антиандрогенного действия, витамины, биологически активные добавки, дрожжи, наружные средства, улучшение микроциркуляции кожи.

Несмотря на многолетние исследования выпадения волос, патогенез этого распространенного заболевания по-прежнему не ясен до конца. Тем не менее, практикующим специалистам важно принимать определенные решения в выборе метода и тактики терапии, а также суметь оценить и применить вновь разработанные методики. Вопросы медикаментозного лечения выпадения волос сегодня активно изучаются. При всем многообразии современных средств во избежание полипрагмазии и для достижения наилучших клинических, эстетических и психологических результатов необходимо выбрать правильный алгоритм лечения с учетом этиопатогенеза. Стратегия терапии диффузного выпадения волос представляет собой конкретный план, охватывающий длительный период времени и определяющийся следующей тактикой:

- I. Патогенетическое лечение.
- II. Прием витаминов.
- III. Использование биологических активных добавок.
- IV. Улучшение микроциркуляции кожи волосистой части головы.
- V. Стимуляция роста волос.

I. Патогенетическое лечение. Этиология и патогенез диффузной потери волос до конца не раскрыт. Однако на сегодняшний день можно отметить, что при диффузной потере волос, в отличие от тяжелых форм алопеции — очаговой или рубцующейся, не происходит органических изменений в волосяном фолликуле, а нарушается только ритм смены волос. Следовательно, полного облысения не наступает и при правильном лечении восстановить густоту волос всегда возможно. Часто к диффузному облысению относят и андрогенетическую алопецию. Андрогенетическая алопеция (АА) принципиально отличается от диффузной алопеции (ДА). Во-первых, данная потеря волос имеет типичное разрежение волос или облысение в лобной и/или теменной областях. Во-вторых, при АА основными звеньями патогенеза являются избыточное содержание андрогенов в тканях организма или повышенная чувствительность к ним специфических рецепторов, а также локальное нарушение метаболизма андрогенов, обусловленное генетической предрас-

положенностью [1–3]. Поэтому при отсутствии признаков андрогенетического облысения волос врачу необходимо направить лечение на восстановление ритма смены волос. В данной ситуации альтернативным способом лечения могут стать гомеопатические препараты. Исследования последних лет свидетельствуют об эффективности гомеопатических препаратов в лечении различных видов алопеции. Дополняя традиционное лечение, гомеопатические лекарства расширяют возможности для оптимизации лечения. Общим для них является регулирующее и стимулирующее действие благодаря включению аутогенных механизмов в терапевтические процессы. Препаратом выбора является комплексный гомеопатический препарат Селенцин[®], назначается по 1 таблетке 3 раза в день за 30 мин до еды или через 1 час после еды в течение 2–4 месяцев. Практический опыт применения этого препарата доказал его высокую эффективность, которая отражена в научных трудах [4–6].

Терапия АА направлена на основные звенья патогенеза: регуляцию уровня андрогенов в тканях организма, снижение повышенной чувствительности к ним специфических рецепторов, а также регуляцию локальных нарушений метаболизма андрогенов [1–3].

Вопреки бытующему мнению о необходимости назначения пероральных антиандрогенов при АА, на наш взгляд, лечение нужно начинать с топических препаратов с антиандрогенным эффектом, особенно у женщин. У женщин, в отличие от мужчин, АА протекает более благоприятно. В теменной области у лиц женского пола отмечается миниатюризация волосяного фолликула, преобладание vellus-волос над стержневыми, что клинически проявляется расширением пробора. У мужчин постепенно происходит полная атрофия волосяных фолликулов, приводящая к окончательной и безвозвратной потере волос. Следовательно, у женщин, в отличие от мужчин, АА легче поддается лечению и восстановление волос всегда возможно.

Специализированными средствами для лечения АА и ДА является серия «Селенцин[®]», состоящая из комплекса препаратов наружного действия (спрей, шампунь, бальзам и маска для волос). Косметическая программа «Селенцин[®]» от выпадения волос — сочетание инновационных запатентованных французских компонентов и традиционных средств для лечения алопеции. Несомненным преимуществом данной программы является двухэтапность терапии, которая обеспечивает системный подход к решению про-

блемы выпадения волос. 1-й этап — подавление активности 5-альфа-редуктазы и активизация фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF, Vascular endothelial growth factor). 2-й этап — стимуляция роста волос за счет усиления микроциркуляции волосного фолликула.

Средства косметической линии «Селенцин®» разработаны совместно с ведущими французскими компаниями-разработчиками и производителями ингредиентов для косметической промышленности — Naturex S.A. и Silab. В состав комплекса включены запатентованные компоненты — новейшие разработки ведущих французских производителей: Anageline® и Seveov®. Anageline® (Silab, Франция) — ингредиент, получаемый из сладкого белого люпина. 0,25% раствор Anageline® обладает способностью подавлять активность 5-альфа-редуктазы на 18% (in vitro) и стимулировать VEGF на 17% (in vitro). Доказано, что 0,5% раствор Anageline® повышает метаболическую активность клеток на 21% (in vitro), благодаря чему сокращается выпадение, активизируется рост и увеличивается густота волос. Научные исследования продемонстрировали, что, благодаря запатентованному компоненту Anageline®, выпадение волос уменьшается на 17% за 3 месяца [7]. Косметические средства «Селенцин®» содержат максимально рекомендованное количество активного компонента Anageline® — до 9%.

Seveov® — активный ингредиент производства компании Naturex (Франция), получаемый из клубней растения маки перуанской. Мака выращивается на высокогорных плантациях в Перу. Этот компонент — новинка в области ухода за волосами. Seveov® активно влияет на ангиогенез сосудов, примыкающих к волосяной луковице, что способствует удлинению фазы анагена. Seveov® стимулирует рост волос на 93% (in vitro).

В состав препаратов входят и другие активные компоненты: кофеин, экстракт репейника, экстракт крапивы, гидролизат коллагена, биотин, ментол. Кофеин — природный стимулятор роста волос, мощный антиоксидант, нейтрализует влияние тестостерона. Высокая эффективность данных ингредиентов объясняется тем, что они могут проникать через эпидермодермальный барьер, достигая волосяного сосочка.

В производстве косметической линии «Селенцин®» используется высококачественное сырье ведущих поставщиков и компаний-разработчиков косметического сырья. В том числе CO₂-экстракты (крапивы, репейника, мяты и др.) — крайне насыщенные ингредиенты из растительного сырья, получаемые путем сверхкритической экстракции углекислым газом, которые на порядок активнее других видов экстрактов, не содержащие растворителей и различных примесей.

После окончания применения средств косметической линии «Селенцин®» нет эффекта отмены.

Системные препараты антиандрогенного действия, несмотря на выраженные побочные эффекты (снижение потенции и/или либидо, нарушение эякуляции, уменьшение объема эякулята, увеличение и болезненность молочных желез, повышение в крови уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона, снижение концентрации простатспецифического антигена (ПСА) и т.д.), широко применяются для лечения АА у мужчин.

Финастерид (Пропеция®) — самый популярный препарат в терапии АА. Это ингибитор 5-альфа-редуктазы II типа, который уменьшает преобразование тестостерона в дегидротестостерон. Эффективен при длительности приема от 6 до 12 месяцев при дозе 1 мг/сут [8, 9].

Клинические наблюдения показали, что через 5 лет приема препарата лишь 0,3% пациентов сообщили об ослаблении

полового влечения и нарушении эрекции. Поскольку финастерид снижает уровень ПСА на 30–50%, мужчинам старше 40 лет рекомендуют при указании уровня ПСА удваивать результаты (об этом указано в инструкции к препарату) [8].

Данный препарат официально не одобрен для использования в терапии женщин с алопецией, т.к. оказывает тератогенный эффект на эмбрионы мужского пола. Однако некоторые авторы рекомендуют прописывать финастерид женщинам в комбинации с пероральным противозачаточным средством [9]. Данный препарат наиболее эффективен при начинающемся выпадении волос, поэтому к лечению необходимо приступать при первых признаках поредения волос. Важно подчеркнуть, что отсутствие изменения густоты волос на фоне лечения не является неудачей терапии, а, наоборот, указывает на ее успех, т.к. продолжающееся выпадение волос должно привести со временем к значительному их прореживанию [8].

Дутастерид (Аводарт®), ингибирует I и II тип 5-альфа-редуктазы, пока не получил полного одобрения FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, США) для лечения АА и находится на стадии клинического изучения. В настоящее время используется только в лечении гиперплазии простаты. По данным современных исследований эффективность дутастерида в дозе 2,5 мг/день превосходила эффективность финастерид в дозе 5 мг/дней [9].

Эстрогены — косвенные антиандрогены, иногда используются для лечения АА у женщин в форме противозачаточных препаратов. С другой стороны, эстрогены выступают не только как антиандрогены, но и как естественные стимуляторы роста волос, поскольку в теменной области находятся эстрогенстимулируемые волосяные фолликулы [9]. Известно, что после 30–35 лет начинается постепенное снижение содержания некоторых половых гормонов у женщин. В период перименопаузы происходит угасание функции яичников и почти полностью прекращается производство эстрогенов фолликулярным аппаратом, но в строме яичников продолжается секреция их андрогенных предшественников. Так, суммарное количество эстрогенных гормонов у женщин после 40–45 лет снижается примерно в 13 раз по сравнению со средними значениями в норме. Это приводит к синдрому дефицита эстрогенов, но, в отличие от гипоестрогении, образование тестостерона и андростендиола в яичниках продолжается более длительное время [3]. Важным условием эффективности консервативных мероприятий при коррекции возрастной АА в период менопаузы считается назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ), базирующейся на современных представлениях об этиопатогенетической сущности климактерического периода. В отечественной дерматологии данное направление делает первые шаги, однако исследования ЗГТ в практике дерматовенерологов показали обнадеживающие результаты [3]. Следует учитывать, что, несмотря на широкое использование ЗГТ в гинекологической и геронтологической практике, имеется достаточно широкий спектр противопоказаний, препятствующих назначению этого вида лечения женщинам при наличии сопутствующей патологии, связанной с развитием климактерического синдрома [3].

II. Витамины — это сборная по химической природе группа органических веществ, объединенная по признаку абсолютной необходимости их для организма в качестве составной части пищи. Конечно, витамины не являются для организма поставщиком энергии и не имеют существенного пластического значения, однако они играют важнейшую

роль в обмене веществ, участвуют во множестве биохимических реакций, выполняя каталитическую функцию в составе разнообразных ферментов либо выступая регуляторными посредниками, выполняя сигнальные функции экзогенных прогормонов и гормонов. Нарастающий дефицит витаминов, нарушая обмен веществ, усугубляет течение любых болезней, препятствует их успешному лечению. Особенно чувствительны к дефициту витаминов делящиеся клетки волосяного фолликула. Какова же тактика в выборе витаминов при диффузной потере волос? Конечно, предпочтение нужно отдавать натуральным витаминам, полученным путем вытяжки из растений, а не синтезированным химическим путем на производстве. Натуральные витамины содержат целый комплекс веществ, обладающих сходной витаминной активностью, а не одно вещество, например, натуральный витамин Е может включать в себя все существующие в природе токоферолы, а не только один токоферол. Синтетический витамин С — это только аскорбиновая кислота и ничего больше. Натуральный витамин С, извлеченный из плодов шиповника, содержит целый комплекс витаминов С, а также биофлавоноиды (витамин Р). Натуральные витамины лучше усваиваются и медленнее выводятся, чем синтетические. При выпадении волос рекомендуются различные витамины С, РР, А, В₆, В₁, В₁₂, широко используются поливитаминные комплексы и биологические активные добавки, состав которых специально подобран для лечения волос (Ипнеов, «Алерана», «Доппельгерц» и т.д.).

III. Биологические активные добавки (БАД). Рацион человека в наши дни должен содержать более 600 различных веществ (нутриентов). Недостаточное поступление микронутриентов с пищей — общая проблема всех цивилизованных стран. Она возникла как неизбежное следствие снижения энерготрат и соответствующего уменьшения общего количества пищи, потребляемой современным человеком. Для того чтобы стержень волоса рос прочным, упругим и длинным, необходимы строительные материалы для него. Что обеспечивает упругость и прочность волосам? Стержень волоса состоит из белков, липидов, пигмента, воды и, конечно, микроэлементов, важнейшими из которых являются сера, кальций и магний. Существенным компонентом кератина является белок цистин (дисульфид цистеина). Именно цистин за счет дисульфидных связей плотно укрепляет между собой молекулы кератина. Поэтому наибольшее количество серы содержится в кератине волос и ногтей. Следовательно, для прочности и упругости волос необходимо достаточное количество потребления серы организмом. Группа риска для формирования дефицита серы — люди, питающиеся недостаточно и однообразно, при увеличении потребления фосфатов — лимонады, консервы, колбасы и др. [10].

Другим стратегически необходимым компонентом в лечении алопеций являются дрожжи («Дрожжи пивные сухие, очищенные с серой «Эвисент», «Дрожжи Мерц»). Дрожжи являются одним из самых эффективных комплексных природных витаминных препаратов. Они используются в медицине уже несколько десятилетий для поддержания естественного обмена веществ, укрепления иммунитета, повышения работоспособности, улучшения самочувствия.

Терапевтическая ценность пивных дрожжей определяется присутствием большого количества витамина D (в прошлом, до получения синтетического аналога, пивные дрожжи использовались в качестве сырья для получения витамина D); содержанием витаминов группы В; цинка, кальция, аминокислот; присутствием оротовой кислоты. Важным моментом является

то, что витамины, микро- и макроэлементы дрожжей находятся в белковых комплексах, что определяет постепенный характер их поступления в организм человека. Таким образом, дрожжи улучшают усвоение пищи, активируют транспортные функции кишечника, нормализуют обменные процессы, обладают иммуностимулирующим и дезинтоксикационным действием.

В лечении алопеций применяют «Дрожжи пивные сухие, очищенные с серой «Эвисент» (сера, витамины В₁, В₆, РР, В₂), при производстве которых используется уникальная технология: инкубирование (дорастивание) дрожжевых культур происходит на специальных обогащенных серой средах, что обеспечивает поглощение и сохранение микронутриентов дрожжевой клеткой и, следовательно, повышенное содержание и высокую биодоступность микронутриента (серы) в препарате. Все это дает возможность максимально усвоить организмом микронутриенты, находящиеся в БАДе. Низкотемпературная технология сушки на финальной стадии производства сохраняет повышенное содержание в дрожжах витаминов группы В.

IV. Улучшения микроциркуляции кожи волосистой части головы можно добиться с помощью:

- 1) лекарственных препаратов;
- 2) раздражающей терапии;
- 3) физиотерапии.

Дерматология имеет большой опыт применения сосудистых препаратов в лечении выпадения волос (ксантинола никотинат по 1 таблетке 2–3 раза в день, в течение 2 месяцев, пентоксифиллин (Трентал) по 1 таблетке 3 раза в день сразу после еды, в течение 3 недель; дипиридамола (Курантил) по 1 драже 3 раза в день за час до еды, в течение 1–3 месяцев; Троксевазин по 1 капсуле 2–3 раза в день 1–3 месяца).

В настоящее время большую популярность приобрели наружные средства, содержащие 2–5% спиртовой раствор миноксидила (Регейн, Алопекси, Прегейн, Азеломакс, Азелофелин, Алерана и др). Миноксидил — активатор калиевых каналов и вазодилатор, изначально был зарегистрирован в качестве гипотензивного средства, обладающего выраженным побочным эффектом в виде гипертрихоза. В 1988 году FDA выдало разрешение на местное применение 2% раствора препарата для лечения выпадения волос и в 1997 году позволило продавать без рецепта 5% раствор. Мужчинам рекомендуется использовать 5% раствор миноксидила 2 раза в сутки, женщинам следует применять 2% раствор также 2 раза в сутки. Спустя 4–8 недель после начала лечения возможно кратковременное выпадение волос. Пациента необходимо предупредить, что прекращать применение препарата при этом не следует. Рекомендательный курс лечения составляет 24 недели [8]. Имея большой опыт применения данного средства, можно с уверенностью говорить о его высокой терапевтической эффективности и побочных действиях: аллергический и контактный дерматит, гипертрихоз на лице, необходимость длительного лечения, отсутствие пролонгированного эффекта [8]. В последнее время широко используется структурный аналог миноксидила — аминексил, который входит в состав различных косметических средств (лосьонов, шампуней), но все же обладает теми же побочными эффектами.

Старинный способ, позволяющий улучшить микроциркуляцию кожи волосистой части головы, до сих пор с успехом применяется в дерматологии в виде раздражающей терапии. Препараты, способные оказать местно-раздражающее действие, хорошо известны практикующим врачам: настойка перца стручкового, Капситрин, линимент

перцово-камфорный, каша бодяги, 2% спиртовой раствор эфирного горчичного масла и др.

Физиотерапевтические методы, применяемые в терапии диффузной потери волос, это: местная дарсонвализация (тихий разряд), озокеритотерапия, массаж головы, ультратонотерапия, согревающий компресс. Данные методы вызывают продолжительный сосудорасширяющий эффект.

V. Стимуляция роста волос. По мнению большинства авторов, усилить рост волос можно с помощью фитотерапии (масло репейника, отвар ромашки, череды и т. д.). Все-таки практика показывает, что эти средства малоэффективны. Для получения желаемого результата необходимо назначать современные препараты, содержащие активные ингредиенты, к которым относятся Seveov[®], кофеин, бигтин (Селенцин[®]), способные действительно продлить фазу роста волос.

Препаратами выбора могут служить аналоги простагландина латанопрост и биматопрост, которые используются в лечении глазной гипертонии и глаукомы, но при этом отмечается побочный эффект в виде увеличения роста ресниц. На эту особенность обратили внимание косметологи и провели несколько мелкомасштабных исследований. В настоящий момент биматопрост (Латиссе[®]) используется для стимуляции роста ресницы. В зарубежной литературе упоминается об обширных исследованиях латанопроста (Ксалатан[®]) в стимуляции роста волос на голове [9].

В заключение необходимо отметить, что в мире насчитывается около 300 тысяч способов лечения облысения. При таком многообразии лекарственных средств и методов часто пациенты и врачи склонны к полипрагмазии, при которой сложно оценить эффективность терапии, увеличивается риск побочных эффектов, снижается приверженность пациента к лечению и повышается стоимость терапии. Нужно помнить и том, что количество волосяных фолликулов на голове нельзя увеличить никаким лекарством, поэтому в погоне за красотой не следует забывать главную заповедь «не навреди». ■

Литература

1. *Трищенко Ю. В.* Оптимизация диагностики и патогенетической терапии андрогенетической алопеции у женщин. Автореф. на соиск. канд. мед. наук. М., 2011. 30 с.
2. *Мареева А. Н.* Особенности клинических проявлений андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста // Вестник дерматологии и венерологии. 2011, № 1. С. 103–107.
3. *Морулис Ю. А.* Гормональная заместительная терапия в лечении себорейного дерматита, розацеа и преждевременного выпадения волос у женщин в периоде менопаузы. Автореф. на соиск. канд. мед. наук. М., 2010. 24 с.
4. *Баткаев Э. А., Галлямова Ю. А.* Комплексный гомеопатический препарат «Селенцин» в лечении Telogen effluvium // Вестник последипломного медицинского образования. М., 2002, № 3. С. 42–43.
5. *Баткаев Э. А., Галлямова Ю. А., Кантимирова Ю. А.* Гомеопатические препараты в практике дерматолога. Учебное пособие, 2006. 30 с.
6. *Хассан Халед.* Оптимизация терапии диффузной алопеции с учетом нарушения микроциркуляции и обмена микроэлементов. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М., 2011.
7. Tenseurs naturels: innovations, expertise et savoir-faire natural tensors: innovation, expertise and know-how expression cosmetique: guide des ingredients cosmetiques // Guide of cosmetic ingredients in November, 2011.
8. Трансплантация волос. Под ред. Роберта С. Хабера и Д. Б. Стау. М.: ООО «Ред Эсливер», 2009. 219 с.
9. *Kevin J., McElwee Ph. D., Jerry Shapiro.* Promising Therapies for Treating and/or Preventing Androgenic Alopecia // Skin Therapy Letter. 2012; 17 (6).
10. *Ребров В. Г., Громова В. А.* Витамины и микроэлементы. М.: «АЛЕВ-В», 2003. С. 670.

Селенцин[®]

Система остановки выпадения волос

Устранение причин

Восстановление волос

Активация роста

Лекарственный препарат СЕЛЕНЦИН[®] активизирует резервные силы организма для устранения внутренних причин, повлекших нарушение жизненного цикла волос.

- Останавливает выпадение волос за 2 месяца*
- Продлевает фазу анагена (роста)
- Увеличивает количество волос на 23-27%*

Специализированная косметическая программа против выпадения волос СЕЛЕНЦИН[®] Hair Therapy. Благодаря повышенному содержанию Anageline[®], активному ингредиенту лаборатории Sibal (Франция)

- Увеличивает густоту волосяного покрова на 17% за 12 недель
- Повышает клеточную активность
- Продлевает жизненный цикл волоса

Стимулирующий лосьон-спрей для роста волос СЕЛЕНЦИН[®] Active Pro.

- Инновационный компонент Seveov[™] стимулирует рост волос на 93%
- Разработан совместно с лабораторией Naturex S.A. (Франция)

То результат клинических испытаний IC Селенцин[®] в ГУ (2008) в М. Москва

Покупайте в аптеках вашего города

Консультация врача по телефону
8-800-333-999-1
Звонок по России бесплатный

Узнайте больше на сайте
www.selencin.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ



Болезнь Бурневилля–Прингля

Л. А. Юсупова, доктор медицинских наук

З. Ш. Гараева, кандидат медицинских наук, доцент

Е. И. Юнусова, кандидат медицинских наук, доцент

Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук

Л. А. Хаертдинова, кандидат медицинских наук, доцент

Э. Э. Галиханова, кандидат медицинских наук

В. Н. Рокицкая, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, Казань

Ключевые слова: болезнь Бурневилля–Прингля, наследственная болезнь, туберозный склероз, поражения кожи, гамартомы, соединительнотканье невусы, гипопигментированные пятна, фиброзные бляшки, системные изменения организма, судорожные пароксизмы, умственная отсталость, рабдомиома.

Болезнь Бурневилля–Прингля (туберозный склероз) — гетерогенное, генетически детерминированное заболевание, характеризующееся гиперплазией производных экто- и мезодермы, поражением кожи, нервной системы и наличием доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах. В 1880 г. описание болезни опубликовано Д. М. Бурневиллем и в 1890 г. Дж. Дж. Принглом.

Болезнь Бурневилля–Прингля наследуется по аутосомно-доминантному типу, отличается варьирующей экспрессивностью и неполной пенетрантностью. Развитие болезни определяется

сцеплением с локусами 9q34 (первого типа — TSC1), 11q23 и 16p13.3 (второго типа — TSC2). Имеются данные о наличии мутации гена на 12-й хромосоме. Предполагается, что гамартин (кодируется TSC1) является белком, подавляющим рост опухолей, а туберин (кодируется TSC2) регулирует эндцитоз. Возможен дефект в системе репарации ДНК, о чем свидетельствует повышенная чувствительность клеток к ионизирующей радиации. В 50–75% случаев заболевание может быть обусловлено новыми мутациями. Частота болезни Бурневилля–Прингля составляет 1:30 000 населения. Распространенность среди новорожденных варьирует до 5–7 случаев на 100 000 новорожденных [1, 2].

В ангиофибромах наблюдается разрастание соединительной

ткани, пролиферация мелких сосудов, преимущественно капиллярного типа, расширение их просветов. Соединительнотканье невусы при болезни Бурневилля–Прингля представлены коллагеномами. Эпителий обычно без особенностей, но может быть изменен по типу эпидермального невуса. Дерма утолщена за счет гипертрофированных коллагеновых волокон [1].

Клинические симптомы болезни Бурневилля–Прингля появляются в первые годы жизни, но могут существовать с рождения. Процесс постепенно прогрессирует, особенно в период полового созревания. Кожа поражена в 96% случаев [3]. Кожные проявления болезни Бурневилля–Прингля представлены ангиофибромами и фиброматозными очагами на лице, околоногте-

Диагностические критерии болезни Бурневилля–Прингля

Первичные признаки	Вторичные признаки
<ul style="list-style-type: none"> • Ангиофибромы лица, фиброзные бляшки на лбу • Нетравматические околоногтевые фибромы • Гипопигментные пятна (больше трех) • Участок «шагреновой кожи» • Множественные гамартомы сетчатки • Корковые туберы • Субэпидимальные узлы • Гигантоклеточная астроцитомы • Рабдомиомы сердца множественные или одиночные • Лимфангиомиоматоз легких • Множественные ангиомиолипомы почек 	<ul style="list-style-type: none"> • Многочисленные углубления в эмали зубов • Гамартоматозные ректальные полипы* • Костные кисты** • Миграционные тракты в белом веществе головного мозга • Фибромы десен • Гамартомы внутренних органов • Ахроматический участок сетчатой оболочки глаза • Гипопигментные пятна «конфетти» на коже • Множественные кисты почек*
<p><i>Примечание: * требуется гистологическое подтверждение, ** достаточно рентгенологического подтверждения.</i></p>	

выми фибромами, шагреновыми бляшками, гипомеланотическими пятнами, пигментными пятнами цвета «кофе с молоком». В 1998 г. были приняты диагностические критерии заболевания (табл.) [4].

По приведенным диагностическим критериям несомненный диагноз болезни Бурневилля–Прингля ставится в случае двух или одного первичного признака и двух вторичных признаков. Возможный диагноз: один первичный признак и один вторичный признак. Предположительный диагноз: или один первичный признак, или два (и более) вторичных признака (табл.).

Гипопигментированные пятна на коже существуют с рождения или появляются в грудном возрасте и являются одним из наиболее частых кожных проявлений болезни Бурневилля–Прингля. На первом году жизни их находят у 80% больных, на втором — у 100% [3, 5]. С возрастом наблюдается тенденция к увеличению их числа. Гипопигментные пятна при этом заболевании локализуются преимущественно на туловище и ягодицах. Характерной их особенностью является асимметричность расположения. Отмечена вариабельность числа, размера и формы пятен. Наиболее характерные из них имеют очертания листа, заостренного с одной стороны и закругленного с другой, бледно-серо-белой или молочно-белой окраски. На светлой коже их видно только с помощью лампы Вуда. С течением времени пятна могут медленно репигментироваться. Диагностическое значение имеют только множественные элементы, особенно при сочетании их с эпилептиформными припадками. С младенчества могут выявляться белые пряди волос, ресниц и бровей, которые, как и гипопигментные пятна, являются характерным признаком болезни Бурневилля–Прингля.

Наряду с гипопигментными пятнами при болезни Бурневилля–Прингля в 15,4% случаев встречается пигментные пятна цвета «кофе с молоком», которые не отличаются от таковых у здоровых лиц, но наличие их в сочетании с другими симптомами помогает в постановке диагноза.

В 47–90% случаев наблюдаются ангиофибромы, являющиеся облигатным признаком болезни Бурневилля–Прингля. Ангиофибромы на первом году жизни появляются только у 20% больных, к трем годам — у 50%, располагаются, как правило, симметрично

на крыльях носа, в носогубных складках и на подбородке. Они представляют собой мелкие полушаровидные плотноватые опухолевидные элементы, величиной 1–5 мм, телесного, желтовато-красного или красновато-коричневатого цвета. Их поверхность блестящая, гладкая, но может быть веррукозной, покрытой телеангиэктазиями (рис. 1, 2).

В области кожи лба, волосистой части головы, щек наблюдающиеся крупные опухолевидные фиброматозные очаги также являются облигатным признаком заболевания и встречаются у 25% больных болезнью Бурневилля–Прингля. Фиброматозные очаги могут быть как одиночными, так и множественными, имеют вариабельную окраску — от цвета нормальной кожи до светло-коричневого, несколько выступают над окружающей кожей, мягкой или плотноватой консистенции. Они часто появляются уже на первом году жизни и являются одним из первых клинических симптомов заболевания. Фиброзные бляшки чаще всего локализуются на лбу. Размеры и число их могут варьировать. Мягкие фибромы встречаются у 30% больных, представляют собой множественные или единичные мягкие

образования на ножках, мешотчатой формы, растущие на шее, туловище и конечностях. Другой вариант мягких фибром представляет собой множественные, несколько приподнятые над поверхностью кожи (и такого же цвета) мелкие образования, размером меньше 0,3 см в диаметре, располагающиеся на туловище и шее и напоминающие гусиную кожу.

Часто встречаются подногтевые и околоногтевые фибромы (опухоль Кенена), гипертрофические изменения десен. Околоногтевые фибромы, являющиеся облигатным признаком болезни Бурневилля–Прингля, представляют собой тусклые, красные либо мясного цвета папулы или узлы, растущие от ногтевого ложа или вокруг ногтевой пластинки. Опухоль Кенена появляется в позднем детском возрасте и встречается в 17–52% случаев. В большинстве случаев околоногтевые фибромы появляются на втором десятилетии жизни. Наиболее часто они локализуются на ногах. Размер их варьирует от 1 мм до 1 см в диаметре. Гистологически опухоль Кенена представляет собой ангиофибром.

Шагреновидные бляшки, или «шагреновая кожа», развиваются



Рис. 1. Болезнь Бурневилля–Прингля: ангиофибромы в области крыльев носа



Рис. 2. Болезнь Бурневилля–Прингля: ангиофиброма в области подбородка

в первое десятилетие жизни примерно у 40% больных и представляют собой соединительнотканые невусы. В большинстве случаев «шагреновая кожа» появляется на втором десятилетии жизни. Шагреновидные бляшки могут быть как единичными, так и множественными, от мелкого размера до 10 и более см в диаметре, с пористой поверхностью типа «лимонной корки». Участки «шагреновой кожи» наблюдаются преимущественно в пояснично-крестцовой области, имеют вид плоских, слегка возвышающихся очагов, располагающихся преимущественно в люмбосакральной области, цвета нормальной кожи или слабо пигментированные.

При болезни Бурневилля–Прингля встречаются разнообразные системные изменения организма. Неврологические симптомы могут быть самыми первыми признаками болезни, внезапно проявляющимися на фоне внешнего здоровья и благополучия у ребенка без заметных дисплазий и нарушений развития. Возникают они в возрасте 3–4 месяцев в виде судорожных приступов. Поражения нервной системы являются доминирующими в клинической картине болезни Бурневилля–Прингля. Наиболее характерны судорожные пароксизмы, умственная отсталость, нарушения поведения, изменения в цикле «сон–бодрствование».

Судорожные пароксизмы — один из наиболее значимых симптомов болезни Бурневилля–Прингля — наблюдаются у 80–92% больных [6] и чаще всего являются манифестным симптомом заболевания. Первые приступы бывают общими тоническими, затем они становятся полиморфными (общие, фокальные, большие, малые, кивки, закатывание глаз, замирания, судороги). Частые припадки в основном наблюдаются до 6–7-летнего возраста, а затем они могут пройти. У ряда больных приступы продолжают и в более старшем возрасте. У некоторых они имеют тяжелое течение, может развиваться эпилептический статус с летальным исходом [7]. Чем раньше начинается эпилепсия, тем тяжелее умственная отсталость [3]. Эпилептические пароксизмы при болезни Бурневилля–Прингля нередко резистентны к противосудорожной терапии, могут приводить к развитию нарушений интеллекта и поведения и являются одной из главных причин инвалидности у детей с болезнью

Бурневилля–Прингля. Среди факторов, детерминирующих резистентность к противосудорожной терапии, наибольшее значение имеют: дебют в возрасте до одного года, наличие нескольких типов приступов, высокая частота приступов, изменение характера приступов с течением заболевания [8].

Наиболее типичными поражениями головного мозга при болезни Бурневилля–Прингля являются корковые туберы, субэпендимальные узлы и аномалии белого вещества мозга. Кальцификация туберов отмечается в 54% случаев и увеличивается с возрастом больных. Большую значимость в верификации туберов при обследовании больных болезнью Бурневилля–Прингля имеет магнитно-резонансная томография (МРТ), которая позволяет визуализировать туберы в 95% случаев.

Субэпендимальные узлы встречаются в 95% случаев и выявляются как при компьютерном томографическом (КТ), так и при МРТ-исследованиях мозга. Субэпендимальные узлы в большинстве случаев множественные, прилежащие друг к другу. Локализуются, как правило, в стенках боковых желудочков, реже — в стенках III и IV желудочков мозга. Субэпендимальные узлы нередко трансформируются в гигантоклеточную астроцитому и выявляются у 10–15% больных [5]. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы манифестируют обычно между 5-м и 10-м годами жизни (средний возраст в момент выявления опухоли — 13 лет), как правило, имеют тенденцию к росту и всегда локализируются у межжелудочкового отверстия. У 10% больных при болезни Бурневилля–Прингля описаны поражения мозжечка.

Среди более редких неврологических симптомов встречаются центральные спастические параличи, пирамидные и экстрапирамидные симптомы, при росте опухоли в полость желудочков — внутренняя гидроцефалия. Могут быть обнаружены застойные соски зрительных нервов, их атрофия, в редких случаях — эндокринные расстройства в виде аденогипофизарного синдрома, нарушения со стороны черепно-мозговых нервов. В редких случаях наблюдаются спонгиобластомы, развивающиеся из очага болезни Бурневилля–Прингля, с соответствующей симптоматикой опухоли.

Развитие умственной отсталости замечается позже появления судорожного синдрома и регистрируется примерно у 49% больных, постепенно усугубляется вследствие деструкции мозга, пораженного болезнью Бурневилля–Прингля, и может достигать степени глубокой имбецильности. Отстает психическое развитие, разрушаются моторные навыки, нарушается речь. К пубертатному периоду нарушение интеллекта может достигать степени идиотии. Д. М. Бурневиллем (1880) описание этой болезни было опубликовано под названием «вклад в изучение идиотии». Однако при нерезко выраженном деструктивном процессе клинические проявления не столь тяжелы, эволютивная динамика развития нервной системы в известной степени перекрывает патологический процесс, и к психиатру этих детей приводят с олигофреническим интеллектуальным недоразвитием [3, 7].

Интеллектуальный дефект может резко углубляться при развитии психотических нарушений. Наблюдаются шизофреноподобные психозы со страхами, манией преследования, аномалии поведения с психопатическими чертами, изменениями личности по ограниченному типу с вязкостью, не критичностью, назойливостью. Даже при легких формах слабоумия, когда дефект нарастает медленно, годами, приходится помнить о том, что это заболевание имеет прогрессирующее течение и, следовательно, неблагоприятный прогноз. Однако у 30% больных не отмечают слабоумия. Но статистика не точна, так как приводятся данные по регистрации обратившихся больных.

Нередко при поражении глаз выявляют застойные соски, иногда атрофию зрительных нервов. При офтальмоскопическом обследовании более чем у 50% больных наблюдается патогномоничная картина ретиальной факомы. Эти невоидные образования бывают трех типов. При первом, наиболее распространенном варианте гамартомы имеют нежную, относительно плоскую и гладкую поверхность, оранжево-розовый цвет, округлую или овальную форму, локализируются преимущественно в поверхностных слоях сетчатки. При втором — гамартомы имеют узловатый вид и напоминают тутовую ягоду. Они белого цвета, кальцифицированные, светонепроницаемые. При третьем варианте гамартомы сочетают в себе признаки первых двух. Они имеют округлую форму с узловатым и кальцифицированным центром и полупрозрачной, гладкой перифе-

рией оранжево-розового цвета. Такие проявления имеют важное диагностическое значение из-за характерного вида. У некоторых больных это может быть одним из единственных проявлений болезни Бурневилля–Прингля. Значительно реже регистрируются другие изменения органа зрения: хориоретинит, зоны депигментации, врожденная катаракта, врожденная слепота. Встречаются также соединительнотканые узелки на конъюнктиве. Клинические проявления гамартом наблюдаются крайне редко. Основным симптомом является прогрессирующее снижение зрения [2, 7].

Опухоли во внутренних органах у многих больных не вызывают клинических симптомов, но часто обнаруживаются на аутопсии, особенно опухоли почек. Полагают, что опухоли почек выявляются у 40–50% больных. Это множественные билатериальные мелкие гамартмы из соединительнотканых волокон, жировой ткани, эпителия. Иногда встречаются крупные опухоли почек.

Изменения сердечно-сосудистой системы при болезни Бурневилля–Прингля проявляются развитием рабдомиом, которые нередко служат первым клиническим признаком болезни Бурневилля–Прингля наряду с гипопигментными пятнами. В 1863 г. Реклингхаузен описал сочетание поражения мозга с рабдиомиомой. Рабдиомиомы встречаются в 30–60% случаев и выявляются чаще у лиц мужского пола (соотношение 2:1). Наиболее высокая частота рабдиомиом сердца при болезни Бурневилля–Прингля наблюдается у новорожденных и детей грудного возраста. Рабдиомиомы сердца, как правило, быстро увеличиваются во время второй половины беременности, в основном достигают максимальных величин к моменту рождения, а затем постепенно уменьшаются в размерах. Большинство рабдиомиом исчезают бесследно. Спонтанная регрессия рабдиомиом может быть у детей младше шести лет. После шести лет опухоли обычно не исчезают, однако могут несколько уменьшаться в размере. Регресс опухолей может наблюдаться как в размере, так и в их числе [5].

Не являются большой редкостью и поражения легких в виде фиброзных опухолей, фибролейомиом, кистозных образований, интерстициального фиброза. У больных возникают приступы диспноэ, возвратный спонтанный пневмоторакс, кровохаркание,

легочная недостаточность. Описываются опухоли поджелудочной железы, печени, мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта и других органов. На слизистых оболочках встречаются фибромы десны, языка, глотки, гортани [7].

Дифференциальную диагностику при болезни Бурневилля–Прингля гипопигментированных пятен следует проводить с очаговой формой витилиго, анемическим невусом, отрубевидным лишаем, беспигментным невусом, послевоспалительной гипопигментацией. Ангиофибром следует дифференцировать с трихоломмой, сиригомой, внутридермальным невоклеточным невусом. Опухоль Кенена следует дифференцировать с простыми бородавками [3].

При диагностике кожных поражений не требуется дополнительных параклинических исследований, если больной обращается с псевдоаденомами и другими типичными хорошо видимыми поражениями. Они настолько патогномичны, что в рамках рутинной диагностики обычно нет необходимости прибегать к патоморфологическому исследованию. Но в то же время, зная о широком спектре проявления болезни Бурневилля–Прингля, нельзя останавливаться только на уровне дерматологической диагностики. Больному необходимо направить к психиатру, невропатологу, окулисту, терапевту, хирургу. Необходимо сделать электрокардиограмму, рентгенографию грудной клетки, черепа, кистей и стоп, электроэнцефалографию, КТ, МРТ, анализ мочи (гематурия при поражении почек). Может возникнуть потребность в осмотре кожи лампой Вуда при предположении о слабых проявлениях у родственников больных неясных белых пятнах. Можно сделать и патоморфологическое исследование белых пятен, если кожная симптоматика представлена только ахромическими поражениями. Лампу Вуда целесообразно использовать также при обследовании детей, родившихся от родителей, больных болезнью Бурневилля–Прингля. Это исследование особенно важно в том возрасте, когда еще типичные псевдоаденомы отсутствуют (до 3–5 лет). При тяжелой форме заболевания 30% больных не доживают до 5 лет; 50–75% умирают в детском и подростковом возрасте. Нередки злокачественные глиомы. Обязательно следует прово-

дить медико-генетическое консультирование [3].

Прогноз для выздоровления неблагоприятный. При тяжелых системных изменениях высока летальность в детском и молодом возрасте от эпилептического статуса, сердечной, почечной или легочной недостаточности. Выраженность кожных изменений не влияет на риск вовлечения в процесс внутренних органов.

При лечении наиболее крупные элементы удаляют электрокоагуляцией, криодеструкцией, лазерным излучением. Наблюдается уменьшение размеров ангиофибром от Тигазона (по 1 мг на кг массы тела) [1]. Может быть полезна дермабразия, которую следует проводить после стабилизации процесса. Длительно назначают антиконвульсивные препараты (Дифенин и др.), периодически — средства, снижающие внутричерепное давление, нормализующие сердечный ритм при рабдиомиоме сердца. Терапия выбора при опухолях головного мозга — хирургическое удаление. С целью пренатальной диагностики может быть использована эхокардиография для выявления у плода рабдиомиомы сердца. ■

Литература

1. Мордовцев В. Н., Мордовцева В. В., Мордовцева В. В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. Атлас. М.: Наука, 2004. С. 40–42.
2. Страхова О. С., Катыхиева О. В., Дорофеева М. Ю., Перминов В. С., Пивоварова А. М., Осипова Э. К., Добрынина М. В., Чумак О. И. Туберозный склероз // Российский медицинский журнал. 2004. № 3. С. 52–54.
3. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология: атлас-справочник. 1999. С. 460–466.
4. Roach E. S., DiMario F. J., Kandt R. S., Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: Recommendations for Diagnostic Evaluation // Journal of Child Neurology. 1999. V. 14. P. 401–407.
5. Дорофеева М. Ю. Туберозный склероз у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001. № 4. С. 33–41.
6. Curatolo P., Seri S. Seizures. In: Numerous Sclerosis complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes. Ed: Curatolo P. London, England: Mac Keith Press. 2003. P. 46–77.
7. Суворова К. Н., Куклин В. Т., Рукавишников В. М. Детская дерматовенерология. Казань, 1996. С. 50–56.
8. Curatolo P. Tuberous Sclerosis. In: Infantile Spasms and West Syndrome. Ed. by O. Dulac, H. T. Chugani, B. Dalla Bernardina. W. B. Saunders Company Ltd, London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokio. 1994. P. 192–202.

Гиперпигментация — современная проблема дерматокосметологии

Ю. А. Галлямова*, доктор медицинских наук, профессор

Я. З. Зайдиева**, доктор медицинских наук, профессор

К. М. Фурзикова*

*ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России,

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

Ключевые слова: нарушения пигментообразования, вторичные гиперпигментации, мелазма, хлоазма, фотостарение, меланциты, уменьшение выработки меланина, отшелушивание, пилинг, мезотерапия, криотерапия, фракционный фототермолиз, лазерное излучение.

В настоящее время интерес дерматологов и косметологов к заболеваниям с нарушением пигментообразования значительно возрос. С одной стороны, это связано с интересом исследователей к изучению меланоцитов как родоначальников самой злокачественной опухоли кожи — меланомы, с другой стороны, внешний облик человека является очевидным показателем здоровья и материального благополучия как для него самого, так и для окружающих, оказывая существенное влияние на качество жизни.

Избыточное накопление меланина может быть обусловлено различными факторами — генетическими, эндокринными, метаболическими, физическими, лекарственными, химическими, воспалительными. К гиперпигментациям можно отнести хлоазму, поствоспалительные гиперпигментации, токсические меланодермии (меланоз Рилля, токсическую меланодермию Габермана—Гоффмана, сетчатую пойкилодермию Сиватта), лекарственные меланодермии, лентиго, эфелиды, некоторые фотодерматозы, меланодермии, обусловленные метаболическими нарушениями или эндокринной патологией (болезнь Аддисона, опухоли, продуцирующие меланостимулирующий гормон, пеллагра, синдром мальабсорбции и др.). Гиперпигментации можно разделить на первичные (врожденные/приобретенные) и вторичные (постинфекционные/поствоспалительные), а также

по распространенности на локализованные и генерализованные [1].

Чаще всего к врачам обращаются пациенты с приобретенной гиперпигментацией от воздействия ультрафиолетового облучения (УФО) либо химических факторов или их комбинированного действия [2]. В структуре пигментосодержащих образований кожи доля очаговых неопухолевых пигментаций кожи составляет 22,3%, удельный вес таких наиболее значимых клинических форм, как лентиго, хлоазма и посттравматические пигментации кожи, достигает 25,5%, 15,3% и 29,5% соответственно [3].

Хлоазма — приобретенная неравномерная гиперпигментация темно-коричневого цвета с четкими границами в области лба, щек, реже подбородка. Основными факторами, способствующими развитию хлоазмы, являются УФО и генетически обусловленная повышенная чувствительность меланоцитов к эстрогенам. В связи с этим появляется хлоазма в период беременности, при приеме оральных контрацептивов. После прекращения приема препаратов гиперпигментация не всегда исчезает, остаточные явления могут сохраняться довольно длительное время [3, 4].

Веснушки (эфелиды) — наследственные гиперпигментации, встречаются у людей с I, II фототипами. Это мелкие обильные светло-коричневые пятна на лице, плечах, груди. Они усиливаются в весенне-летний период, с возрастом их количество уменьшается [4, 5].

Гормонально обусловленная меланодермия (меланоз кожи) локализуется на лице и представляет собой доброкачественное, но весьма неэстетичное явление. Заболевание связано с изме-

нениями уровня прогестерона и эстрогенов в организме, наблюдается чаще у брюнеток с кожей IV фототипа. Как и в случае хлоазмы беременных, пятна имеют неправильную форму и располагаются симметрично на лбу, щеках, висках, подбородке и в области верхней губы. Иногда на фоне сплошного пигментного пятна наблюдаются мелкие, более темные высыпания. Цвет пятен также зависит от полученной суммарной дозы УФО [6].

Наиболее часто дерматокосметологи диагностируют поствоспалительную гиперпигментацию после разрешения высыпаний при акне, так называемую пигментацию «постакне» [4]. Однако в практической медицине вторичные гиперпигментации (ВГП) часто встречаются как осложнение при проведении химических пилингов, лазерных шлифовок, дермабразии и других травмирующих кожу процедур, которые возникают вследствие воспаления и/или избыточного воздействия УФ-излучения. Именно поэтому необходимо избегать проведения срединных пилингов и шлифовок в летний период пациентам с IV—V фототипами. Поствоспалительную гиперпигментацию можно предотвратить при условии проведения предпилинговой подготовки кожи и грамотного ведения пациентов в реабилитационном периоде. Также данную проблему может спровоцировать использование косметических и лекарственных средств, обладающих фотосенсибилизирующим действием [7].

ВГП является одним из маркеров фотостарения кожи [4, 8]. Известно, что старение кожи определяется не только включением запрограммированных дистрофических изменений в клетках,

но и влиянием внешней среды, которое ускоряет процессы увядания кожи [9]. Наряду с другими клиническими признаками увядания кожи (отолщение, бугристость, желтоватый оттенок, грубая микротекстура и т.д.) наблюдаются лентигозные высыпания, крапчатая пигментация [10, 11]. Интересным является факт, что после достижения 30-летнего возраста отмечается уменьшение количества меланоцитов на 6–8% каждые 10 лет, но при этом абсолютная плотность меланоцитов в областях, постоянно подверженных солнечной радиации, приблизительно вдвое выше, чем в защищенных от УФО. Увеличение количества меланоцитов в облученной ультрафиолетом коже и одновременно нарушение транспортировки меланосом к кератиноцитам способствуют крапчатой пигментации — маркеру фотостарения [10, 12].

Меланогенез является одним из сложных феноменов приспособления животного организма к окружающей среде. Механизмы синтеза меланина, а также регуляция деятельности пигментных клеток до конца не ясен, существует много скрытых вопросов, однако на сегодняшний день четко установлено, что пусковым механизмом служат ультрафиолетовые лучи [13]. По данным современных авторов предрасполагающими факторами патологического пигментобразования являются: в 52–63% случаев избыточное ультрафиолетовое излучение, в 25–32% — гормональные нарушения, не связанные с беременностью, или воспалительные процессы и в 18–24% — беременность [14]. Длительное время считалось, что доля UVB-лучей в повреждающем действии ультрафиолета составляет 80%, поскольку именно этот спектр отвечает за возникновение эритемы солнечного ожога, на сегодняшний день известен целый ряд отрицательных эффектов солнечной радиации разных диапазонов ультрафиолета [13]. Потемнение меланина возникает под влиянием UVA-излучения уже через несколько часов и связано с фотоокислацией уже имеющегося меланина и его быстрым перераспределением по отросткам меланоцитов в эпидермальные клетки. UVA-лучи воздействуют опосредованно, способствуя продуцированию свободных кислородных радикалов, которые, в свою очередь, активизируют перекисное окисление липидов, факторы транскрипции и могут приводить к появлению разрывов в цепочках дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [10].

При этом UVB-лучи, также в некоторой степени способные продуцировать свободные формы кислорода, в основном оказывают прямое повреждающее действие на ДНК посредством прямой активации факторов транскрипции: активирующего белка (AP-1) и ядерного фактора (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-kB). Данные факторы запускают процесс наработки в клетке металлопротеиназ — ферментов, обладающих высокой протеолитической активностью в отношении строительных белков клетки [10].

Меланогенез один из сложных феноменов адаптации организма к окружающей среде, и, несмотря на то, что нарушение пигментации кожи исследуется уже давно, его механизм все-таки остается не до конца выясненным. Не уточнено, какие структуры меланоцита являются дефектными и что является причиной повреждения клетки [15].

В литературе значительное внимание уделяется проблемам регуляции меланогенеза, являющимся многоступенчатым процессом. Роль нервной системы в механизме меланогенеза общеизвестна. В литературе эти данные подтверждаются наблюдениями за нарушениями пигментобразования у людей на симметричных участках кожи и по ходу нервов [16]. В последние годы обращает на себя внимание свободнорадикальная теория регуляции меланогенеза. Согласно данной теории возникают участки повреждения митохондриальных ДНК, на фоне недостатка антиоксидантов [12].

Интересен, на наш взгляд, вопрос о влиянии гормонального фона женщин на меланогенез. Поскольку кожа гормонозависимый орган, то любые нарушения гормонального фона сразу отражаются на ее состоянии [6, 17, 18]. Под влиянием гормонов, прежде всего половых, находятся многие важные функции кожного покрова, такие как митотическая активность эпидермиса, деятельность сально-волосяных фолликулов, рост волос и т.д. [19]. Известно, что после 30–35 лет начинается постепенное снижение содержания некоторых половых гормонов в крови человека [10, 12]. В период пери- и постменопаузы происходит угасание функции яичников и почти полностью прекращается производство эстрогенов фолликулярным аппаратом, но в строме яичников продолжается секреция их андрогенных предшественников. Так, суммарное количество эстрогенных гормонов

у женщин после 40–45 лет снижается примерно в 13 раз по сравнению со средними значениями в норме. Снижение, а позднее и прекращение функции яичников в период пре- и постменопаузы приводят к синдрому дефицита эстрогенов, но, в отличие от гипоэстрогении, образование тестостерона и андростендиола в яичниках продолжается более длительное время [18, 20].

Колебания уровня половых гормонов у женщин наблюдаются на протяжении овуляторного цикла, во время беременности, при приеме контрацептивов и в период менопаузы. Так, около 30% женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы, страдают меланозом [9]. Тем не менее, прекращение приема препаратов не всегда приводит к исчезновению гиперпигментации. Другие гормоны, например адренокортикотропный, соматотропный и тиреотропный, также влияют на меланогенез [9]. Ученые отмечают, что гормонально обусловленная дисхромия хуже поддается терапии по сравнению с пигментацией, вызванной воздействием солнечного света или воспалительным процессом [18].

Нельзя не отметить, что до сих пор вопрос регуляции меланогенеза остается открытым.

Лечение вторичных гиперпигментаций.

Методы коррекции ВГП включают:

- 1) ежедневное использование лекарственных средств или средств лечебной косметики с отбеливающим эффектом на протяжении достаточно длительного времени;
- 2) регулярное использование фотозащитных средств, даже в условиях городского не очень солнечного дня;
- 3) профессиональные косметологические манипуляции, направленные на усиление десквамации эпидермиса;
- 4) деструкцию меланинсодержащих клеток [10].

По механизму воздействия мероприятия, направленные на борьбу с гиперпигментацией, можно разделить на уменьшающие выработку меланина (депигментирующие препараты, мезотерапия), отшелушивающие процедуры (пилинги, микродермабразия, лазерная шлифовка кожи, криотерапия), селективный фототермолиз (лазеротерапия, терапия IPL (Intense Pulsed Light, светоимпульсная)).

К средствам с отбеливающим эффектом относят азелаиновую кислоту, арбутин, экстракт солодки и другие вещества растительного происхождения, аскор-

биновую кислоту, гидрохинон, койевую кислоту, кортикостероиды (низкопотентные), ретиноиды [4, 10].

По механизму действия депигментирующие средства делятся на ингибиторы фермента тирозиназы (койевая и аскорбиновая кислоты, арбутин) и обратимо угнетающие синтез меланина (гидрохинон, азелаиновая кислота) [4, 10].

Койевая кислота (5-гидрокси-2-гидрометил-*g*-пирон) обладает отшелушивающими свойствами, связывает ионы металлов, в том числе тяжелых, в 60% случаев обеспечивает стойкий эффект отбеливания. При нанесении койевая кислота может вызвать легкое жжение и покраснение кожи. Однако ее применение противопоказано при беременности и лактации [4, 10].

Аскорбиновая кислота (витамин С) легко проникает в глубокие слои кожи, блокирует тирозиназу, нарушает образование ДОФА-хинона и ДОФА-хрома. Витамин хорошо справляется с отбеливанием веснушек и старческих пигментных пятен, активизирует синтез коллагена в коже [21].

Арбутин (β-D-глюкопиранозид гидрохинона). Экспериментально было установлено, что арбутин существенно снижает активность тирозиназы и тем самым угнетает синтез меланина. Есть данные, что при его использовании содержание пигмента в клетках уменьшается на 30–40%. В отличие от гидрохинона у арбутина есть ряд преимуществ: он нетоксичен, не повреждает клеток и не разрушается до гидрохинона в коже, поскольку в ней отсутствуют ферменты, необходимые для этого. Арбутин к тому же натуральный продукт, поскольку в очень значительном количестве содержится в толокнянке. Противопоказан при беременности и лактации [10].

Азелаиновая кислота (1,7-гептандикарбоновая кислота) давно применяется дерматологами в качестве средства для лечения угревой сыпи, но сравнительно недавно стали известны ее отбеливающие свойства. По механизму действия азелаиновая кислота подобна гидрохинону — она нарушает синтез ДНК и РНК в меланоцитах, препятствуя синтезу пигмента. Данный препарат эффективен при посттравматических гиперпигментациях, но довольно часто вызывает раздражение и покраснение кожи. Длительность применения при лечении гиперпигментации не менее 3 месяцев, при этом необходим повторный курс через 1,5–2 месяца. С осторожностью применяется при беременности и лактации [4, 10].

Длительное время в дерматокосметологии наиболее эффективным веществом считался гидрохинон, однако эфиры гидрохинона вызывают гибель меланоцитов и необратимую депигментацию, в связи с чем в настоящее время применение этого вещества существенно ограничено, а в Европе он запрещен в составе косметических средств [22]. Остальные средства при своей хорошей переносимости менее результативны по сравнению с гидрохиноном. В связи с этим постоянно ведется работа по созданию более действенного и безопасного наружного средства для лечения гиперпигментации [22].

В настоящее время существует множество препаратов лечебной косметики для домашнего ухода, однако их эффективность методики и профессиональные процедуры [4, 10]. Методом борьбы с вторичной гиперпигментацией являются химические пилинги. В настоящее время широко используются пилинги альфа-гидроксикислотами (АНА, alpha hydroxyl acids) — фитиновой, миндальной кислотами и ретиноидами. Все эти пилинги достаточно эффективны, хотя между ними есть некоторая разница: ретиноиды дают более выраженный и быстрый эффект, но требуют реабилитации (от 3 до 7 дней), в то время как АНА, миндальная кислота отшелушивают постепенно и мягко, но предполагают большее количество процедур [11]. Кроме того, необходима комплексная оценка кожи пациента, например, при фотостарении наиболее эффективным будет срединный ТСА (трихлоруксусная (TriChloroAcetic) кислота) пилинг, при наличии постакне — салициловый, а при мелазме — пировиноградный пилинг. Перед проведением пилинга ТСА (35%) необходимо в течение месяца использовать косметические средства, содержащие блокаторы тирозиназы. Процедура может быть разовой, при необходимости ее можно повторить, но не ранее чем через месяц [4, 10].

Противопоказанием для всех видов пилингов является свежий загар, беременность, лактация, герпес в остром периоде, лихорадочные состояния, склонность к образованию келоидных рубцов, индивидуальная непереносимость компонентов пилинга.

Одним из востребованных методов инъекционной косметологии является мезотерапия (внутридермальное введение различных витаминных коктейлей). С целью лечения гиперпигментации используются ингибиторы тирозиназы и препараты,

осветляющие меланин. Для коррекции пигментации применяют витамин С, экстракт плаценты, линолевую, альфа-линолевую, гликолевую кислоты, поливитаминные комплексы, эмоксипин [4, 10, 22].

Одной из аппаратных технологий, используемой при лечении гиперпигментации, является криотерапия жидким азотом. При вторичной гиперпигментации жидкий азот наносится непосредственно на область гиперпигментации. Его местное действие вызывает отшелушивание клеток эпидермиса, стимулирует процессы регенерации. Криотерапия может назначаться при эпидермальных (пигмент залегает в поверхностных слоях кожи) пигментных пятнах. Аппликатор накладывается на область пигментного пятна на 10–15 секунд. Повторно процедуру можно проводить через 3 недели. Параллельно используют косметические средства, блокирующие тирозиназу (кремы, эмульсии, сыворотки), или мезотерапию (от 3 до 8 процедур, интервал между процедурами — 1 неделя) [4].

Микродермабразия, или аппаратный пилинг, применяется для коррекции гиперпигментации возрастной кожи, склонной к гиперкератозу. Методика эффективна и при поствоспалительной пигментации после угревой болезни, где, как правило, имеется измененный рельеф кожи. Данный метод, к сожалению, имеет ряд недостатков: послеоперационное инфицирование, лейкодерма, формирование эпидермальных кист и рубцов. В последние годы наиболее успешными считаются комбинированные методы лечения: сочетание топических средств с различными косметологическими процедурами [4].

Современным высокоэффективным методом удаления пигмента являются лазерные технологии [23, 24].

Метод лазеротерапии ВГП основан на явлении фототермолиза: способности пигментных клеток поглощать энергию лазерного луча, что впоследствии приводит к их деструкции [24].

При лечении доброкачественных пигментных поражений лазер нацелен, в первую очередь, на содержащийся в них хромофор — меланин, находящийся в меланоцитах, кератиноцитах или макрофагах. Поэтому размер мишеней достаточно мелкий. Следовательно, согласно концепции времени термической релаксации, для минимизации сопутствующего теплового повреждения нормальных окружающих тканей, импульсные вспышки должны быть очень короткими. Таким образом, основой терапии ВГП являются лазеры

IKLEN®

КОЖА БЕЗ ПИГМЕНТНЫХ ПЯТЕН

Депигментирующие средства нового поколения на основе РУЦИНОЛА® – первого и единственного вещества, подавляющего два пути синтеза меланина и СОФОРА α – ингибитора α – МСГ



ИКЛЕН® СЫВОРОТКА

- Интенсивный уход
- Корректирует и способствует уменьшению пигментных пятен



ИКЛЕН® МЕЛАНО-ЭКСПЕРТ

- Концентрированный крем против пигментных пятен (для локального применения)



ИКЛЕН® КРЕМ

- Поддерживающий уход
- Предупреждает появление пигментных пятен
- Улучшает гидратацию верхних слоев эпидермиса
- Может использоваться в качестве дневного крема



ИКЛЕН® РАДИАНС АКТИВ

- Дневной антивозрастной уход против морщин и пигментных пятен
- Придает коже упругость, сокращает морщины
- Улучшает цвет лица
- Защищает кожу от агрессивного воздействия солнечных лучей (SPF 15)

спрашивайте в аптеках

noreva
LABORATOIRES

Официальный дистрибьютор в России ООО «А-ФАРМ»
Тел. (495) 721-36-65, факс (495) 721-36-67
E-mail: info@afarm.ru, www.afarm.ru

с модулируемой добротностью и продолжительностью импульсов, лежащей в диапазоне наносекунд [23]. Для эстетической коррекции ВГП у пациентов со светлой кожей применяются эрбиевый лазер (532 нм) или рубиновый лазер (694 нм) с модулируемой добротностью. Для всех типов кожи подходит неодимовый лазер (1064 нм) с модулируемой добротностью [24].

Для удаления лентигоза, по мнению Дж. Голдберг (2010), у пациентов со светлой кожей наиболее безопасным и эффективным из имеющихся лазеров является Nd: YAG-лазер с модулируемой добротностью и длиной волны 532 нм, а у темнокожих пациентов с длиной волны 1064 нм [23]. Согласно данным научных исследований, более чем у 45% пациентов ВГП исчезли, более чем у 35% пациентов пятна осветлились [25].

При сочетании ВГП с признаками фото- и хроностарения используют лазерную шлифовку кожи лица (CO₂-лазер, эрбиевый лазер) с абляцией или без. Как показывает практика, лучшие клинические результаты отмечаются после применения фракционного эрбиевого (1550 нм) лазера и CO₂ (10600 нм), при этом применяют низкую энергию и высокую плотность покрытия [24].

В современной медицине широкую популярность приобрел метод фракционного фототермолиза, при котором подача лазерного излучения на ткань осуществляется путем фракционирования (распределения) на сотни микролучей, проникающих на достаточно большую глубину (до 2000 микрон). Такое воздействие позволяет снизить энергетическую нагрузку на ткани, что в свою очередь способствует быстрой регенерации и позволяет избежать осложнений [24]. Фракционный лазер очень широко применяется для борьбы с рубцами после автомобильных аварий, травм либо постакне. Данных по использованию их при гиперпигментациях в зарубежной литературе не так много, отечественных исследований практически не проводилось [26].

Похожим образом действуют аблятивные методики (лазерная шлифовка), однако при шлифовке полностью уничтожается обширный слой кожи, жизнеспособных клеток остается мало, поэтому необходим длительный реабилитационный период. К тому же частичное или полное удаление защитного слоя кожи — эпидермиса — в случае лазерной шлифовки сопряжено с высоким риском инфицирования [26].

Хотя в большинстве случаев эффективность лазеротерапии ВГП достаточно

высокая и бывает достаточно 1–3 сеансов для полного удаления пятен, однако постоянное воздействие УФО на кожу лица приводит к тому, что через 3–4 года после успешного лечения ВГП могут появиться снова [23].

Эстетическая медицина, функционально объединяющая врачей различных специальностей, активно развивается сегодня, в том числе и в отношении совершенствования имеющихся и разработки новых консервативных методик коррекции внешних данных человека. Попытки разработать универсальную методику лечения гиперпигментаций кожи продолжают до сих пор. Многолетняя история терапии эстетических проблем нарушенных пигментаций накопила многочисленные методы коррекции данных состояний, включающие в себя широкий спектр средств от наружных аппликаций и мазей до высокотехнологичных инвазивных процедур с использованием хирургических методов дермабразии и высокоинтенсивного лазерного излучения. ■

Литература

1. Cho S. B., Kim J. S., Kim M. J. Melasma treatment in Korean women using a 1064-nm Q-switched Nd: YAG laser with low pulse energy // Clin Exp Dermatol. 2009; 34: e847–e850.
2. Pandya A. G. et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method // JAAD. 2011, 64: 78–83.
3. Селиванова О. Д. Применение высокоинтенсивного лазерного излучения в лечении неопухолевых пигментаций кожи. Автореф. на соиск. канд. мед. наук. СПб, 2011. 17 с.
4. Руководство по дерматокосметологии / Под ред. Е. Р. Аравийской и Е. В. Соколовского. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. 632 с.
5. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. М.: Практика, 2007.
6. Jang Y. H., Lee J. Y., Kang H. Y., Lee E. S., Kim Y. C. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis // J Eur Acad Dermatol Venereol. Forthcoming. 2010.
7. Kang H. Y., Valerio L., Bahadoran P., Ortonne J. P. The role of topical retinoids in the treatment of pigmentary disorders: an evidence-based review // Am J Clin Dermatol. 2009; 10 (4): 251–260.
8. Jo H. Y., Kim C. K., Suh I. B., Ryu S. W., Ha K. S., Kwon Y. G. et al. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma // J Dermatol. 2009; 36: 10–16.
9. Imokawa G. Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders // Pigment Cell Res. 2004; 17: 96–110.
10. Марголина А., Эрнандес Е., Зайкина О. Новая косметология. М.: Косметика и медицина, 2002.
11. Ortonne J. P., Arellano I., Berneburg M., Cestari T., Chan H., Grimes P. et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 23: 1254–1262.
12. Должникова Э. М. Патогенетические аспекты старения кожи // Expo Beauty Esthetic Forum. М., 2003.
13. Kim N. H., Lee C. H., Lee A. Y. H19 RNA downregulation stimulated melanogenesis in melasma // Pigment Cell Melanoma Res. 2010; 23: 84–92.
14. Goodman G. J., Baron J. A. The management of postacne scarring // Dermatol Surg. 2007; 33: 1175–1188.
15. Бежанидзе З. Гормональные и иммунологические показатели при дисхромиях кожи. Автореф. на соиск. канд. мед. наук. Тбилиси, 2006. 17 с.
16. Yokota T., Nishio H., Kubota Y., Mizoguchi M. The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation // Pigment Cell Res. 1998; 11: 355–361.
17. Мурзоева П. Н. Коррекция инволюционных изменений кожи при сочетанном применении заместительной гормональной терапии и топических фитоэстрогенов. Автореф. на соиск. канд. мед. наук. М., 2008. 19 с.
18. Моргулис Ю. А. Гормональная заместительная терапия в лечении себорейного дерматита, розацеа и преждевременного выпадения волос у женщин в периоде менопаузы. Автореф. на соиск. канд. мед. наук. М., 2010. 24 с.
19. Balkrishnan R., Kelly A. P., McMichael A., Torok H. Improved quality of life with effective treatment of facial melasma: the pigment trial // Drugs Dermatol. 2004, Jul-Aug; 3 (4): 377–381.
20. Berlin A. L., Paller A. S., Chan L. S. Incontinentia pigmenti: A review and update on the molecular basis of pathophysiology // J Am Acad Dermatol. 2002, Aug; 47 (2 Pt 1): 169–187.
21. Hwang S. W., Oh D. J., Lee D., Kim J. W., Park S. W. Clinical efficacy of 25% l-ascorbic acid (C'ensil) in treatment of melasma // J Cutan Med Surg. 2009; 13: 74–81.
22. Cook-Bolden F. E., Hamilton S. F. An open-label study of the efficacy and tolerability of microencapsulated hydroquinone 4% and retinol 0.15% with antioxidants for the treatment of hyperpigmentation // Cutis. 2008; 81 (4): 365–371.
23. Голдберг Дж. Лазеро- и светолечение. Т. 1. М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. 187 с.
24. Потеева Н. Н., Круглова Л. С. Лазер в дерматологии и косметологии. М.: МВД, 2012. 280 с.
25. Todd M. M., Rallis T. M., Gervels J. W., Hata T. R. A comparison of 3 lasers and liquid nitrogen in the treatment of solar lentigines // Arch Dermatol. 2000; 136: 841–846.
26. Graber E. M., Tanzi E. L., Alster T. S. Side effects and complications of fractional laser photothermolysis: experience with 961 treatments // Dermatol Surg. 2008; 34: 301–305.

Парапсориаз: современное состояние проблемы

А. Б. Яковлев, кандидат медицинских наук, доцент

ФГБУ УНМЦ Управления делами Президента РФ, Москва

Ключевые слова: дерматоз, парапсориаз каплевидный, лихеноидный, бляшечный, пойкилодермия, лимфома, паракератоз, лимфогистиоцитарный инфильтрат, экзематиды, анетодермия, грибвидный микоз.

Термин «парапсориаз» предложен французским дерматологом Л. Броком (L. Brocq, 1856–1928) в 1902 г. Под этим названием были объединены в одну группу три малоизученных дерматоза. Основанием для их объединения было наличие между этими нозологиями переходных форм и общих признаков. Каплевидный, бляшечный, лихеноидный парапсориазы вначале рассматривались как самостоятельные нозологии, а затем — как варианты парапсориаза. Вместе с тем Брок не исключал и самостоятельности этих нозологий [1].

Поскольку этиология и патогенез этих заболеваний не до конца изучены, они до сих пор остаются вместе под групповым названием. Позже в эту группу был отнесен острый вариолиформный парапсориаз Габермана–Муха, который многие авторы считают вариантом каплевидного парапсориаза. Отдельные наблюдения свидетельствуют о возможности появления сочетанных форм у одного больного: каплевидный и лихеноидный, каплевидный и бляшечный (parapsoriasis mixta) и т. п. (рис. 1).

Классификация по МКБ-Х:

- L-41 — парапсориаз:
- L-41.0 — лихеноидный и оспенноподобный;
- L-41.3 — мелкобляшечный;
- L-41.3 — крупнобляшечный;
- L-41.5 — сетевидный;
- L-41.8 — другой парапсориаз.
- L-41.2 — лимфоматоидный папулез.

Возможность трансформации этих заболеваний в лимфому, особенно дискутировавшаяся ранее в отношении бляшечного парапсориаза, в настоящее время ставится под сомнение большинством авторов [2].

Парапсориаз каплевидный (ПК). Встречается чаще в молодом возрасте — от 10 до 30 лет, но может быть и у детей от 1 года, и у стариков.

Синоним: дерматит псориазиформный нодулярный, хронический лихеноидный лишай, parapsoriasis guttata Brocq. ПК впервые описан Ядассоном (1894). Последний термин предложил Юлиусберг (1899).

Природа заболевания, вероятно, инфекционно-токсическая. Большинство авторов характеризуют данный процесс как поверхностный васкулит. Болезни нередко предшествуют ангина, грипп, обострение хронического тонзиллита, детские вирусные инфекции (корь, ветряная оспа, эпидемический паротит), пневмония, пиелонефрит, глистная инвазия). Имеются сообщения о ПК как паранеоплазии [1, 3].

У больных каплевидным парапсориазом наблюдается снижение резистентности капилляров и повышение проницаемости сосудистой стенки [4].

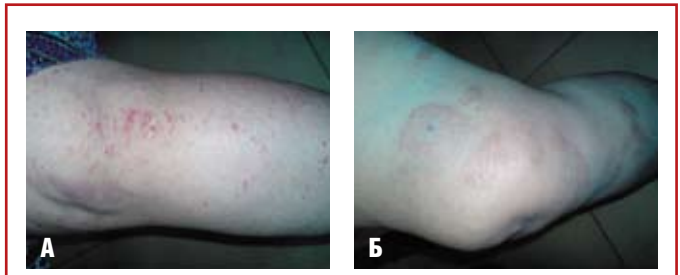


Рис. 1. Парапсориаз подострый, одновременно каплевидный (А) и бляшечный (Б) варианты у пациентки 55 лет

Возникает чаще весной и осенью. Выделяют острую, подострую и хроническую формы заболевания.

Хронический ПК встречается наиболее часто: появляются уплотненные полусферические папулы размером 3–4 мм, розово-красные, плотноватые на ощупь; преимущественно на внутренних поверхностях плеч, предплечий, боковой поверхности грудной клетки, груди, около сосков, в нижней части живота, верхней части спины, в области крестца, бедер, подколенных ямках. Высыпные элементы обычно не группируются, не сливаются. Волосистая часть головы, лицо, ладони, подошвы обычно не поражаются [1, 5].

Поверхность папул гладкая. При хронической форме определяются симптомы [4, 5]:

- 1) в период развернутой клинической картины — «скрытого шелушения» и точечного кровоизлияния, пурпуры (определяются при поскабливании), а также ложного полиморфизма элементов, когда они находятся на разных стадиях развития; иногда в процесс вовлекаются слизистые оболочки (мелкие единичные серовато-белые папулы);
- 2) в период угасания симптоматики, возможного разрешения процесса — симптом «облатки»;
- 3) при полном разрешении папулы и рассасывания инфильтрата — симптом «коллоидной пленки».

После разрешения папул может оставаться псевдолейкодерма. Высыпания на слизистых при хроническом ПК встречаются редко [5].

Зуда не бывает. Каждый из высыпных элементов проходит описанные выше стадии в течение 3–4 недель. Разные высыпные элементы могут находиться одновременно на разных стадиях развития [6, 7].

Заболевание может длиться годами. Общее состояние обычно не нарушается. Выражена сезонность обострений: улучшение наблюдается летом, ухудшение в осенне-зимний период.

Подострый ПК. Симптоматика та же, что и при хронической форме, но геморрагический компонент более выражен. После разрешения папул в равном проценте случаев остается или пигментация, или псевдолейкодерма. Несколько чаще

регистрируются высыпания на слизистых, представленные белесоватыми папулами размером до 2–3 мм [1, 8].

Субъективные ощущения на коже и слизистых отсутствуют.

Острый ПК. Чаще возникает внезапно. Локализация сыпи такая же, как при других формах. Выражен ложный полиморфизм элементов, преобладают отечные геморрагические папулы размером до 1 см. К отмеченной выше симптоматике добавляются некроз в центре папул и оспенновидные пустулы. Элементы, характерные для хронического ПК, располагаются на внутренней поверхности плеч [5, 8].

Слизистые оболочки полости рта и половых органов поражаются при остром ПК несколько чаще, чем при хроническом: папулы белесоватые, резко очерченные. При остром ПК на слизистых могут формироваться различные варианты эфлоресценций, преобладание которых характеризует остроту процесса [4]:

- везикулезный, когда на слизистой в области папулы появляется везикула;
- пурпурозный — по-видимому, наиболее острый, протекающий с выраженным геморрагическим компонентом;
- атрофический — наиболее благоприятный, проявляющий тенденцию к быстрой обратной эволюции элементов.

После разрешения сыпи могут оставаться пигментация (чаще), депигментация, оспенновидные рубчики [5, 8].

Общее состояние при остром ПК нарушается, повышается температура. Возможно увеличение лимфоузлов.

Заболевание протекает циклически, в течение нескольких недель, с рецидивами [6, 7].

Гистопатология. В папулах, типичных для хронической формы: паракератоз, умеренный акантоз, отек клеток шиповатого слоя с признаками вакуолизации, диффузный межклеточный отек, умеренный экзоцитоз; в дерме — отек сосочков и ее подсосочковой части. Лимфогистиоцитарный инфильтрат заполняет сосочки, в подсосочковом слое он располагается периваскулярно, спускаясь в центральной части папулы вглубь дермы [3, 7].

При подострой форме более выражены отек шиповатого слоя и экзоцитоз, отек верхней части дермы.

При острой форме наблюдаются: резкий отек шиповатого слоя, выраженная вакуолизация клеток, их ретикулярная дистрофия, некробиоз, значительный экзоцитоз лимфоцитами, эозинофилами, эритроцитами. Интерстициальные геморрагии.

Формой ПК считается острый вариолиформный параспориоз Габермана–Муха (1916). Синоним: pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA). Заболевание регистрируется в любом возрасте, чаще в юношеском. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой, дети болеют редко [2, 5, 9].

Почти всегда наблюдается продромальный период, как при инфекции: общая слабость, повышение температуры; затем приблизительно в 2/3 случаев увеличиваются лимфоузлы [8].

Имеется точка зрения, что эта форма параспориоза представляет собой аллергический васкулит [1, 10].

Характерно наличие одновременно истинного и ложного полиморфизма элементов: папулы размером до 5–8 мм, с пузырьком с геморрагическим содержимым. Везикулы и пустулы, как правило, находятся на поверхности папул и представляют собой одну из стадий развития элемента [7]. Часть папул некротизирована. Элементы ссыхаются в корочки, после отторжения которых остаются оспенновидные рубчики и пигментация. Одновременно у больных можно наблюдать высыпания, характерные для ПК [3, 5].

Слизистые оболочки при остром вариолиформном параспориозе поражаются наиболее часто из всех форм параспориоза. Высыпания представлены белесоватыми папулами, которые располагаются на щеках, небе, языке [2, 11].

Процесс часто распространенный, симметричный, локализуется на коже туловища и конечностей, иногда — на волосистой части головы, лице, ладонях, подошвах. Слизистые поражаются крайне редко. Высыпания очень вариабельны по количеству, без тенденции к группировке. У некоторых больных повышается СОЭ, возникает гипергаммаглобулинемия.

Разрешение сыпи происходит в сроки 1–1,5 месяца, иногда до 6 месяцев. В этих случаях процесс можно считать уже хроническим [4].

Дифференцировать ПК следует от красного плоского лишая, вторичного сифилиса, токсикодермии, псориаза, розового лишая, аллергического васкулита [4]. Для формы Габермана–Муха к этому списку добавляется ветряная оспа. Основным отличительным моментом можно считать наличие при «ветрянке» высыпаний на волосистой части головы, чего практически не бывает при остром вариолиформном параспориозе. Тем не менее, такие диагностические ошибки встречаются: мы наблюдали случай, когда мальчику 7 лет выставляли диагноз ветряной оспы в течение 4 (!) месяцев.

Лечение ПК. Антибиотики: пенициллин на курс 12–15 млн ЕД. Хлорид кальция 10% — 10 мл, внутривенно через день, 10–12 дней. Тиосульфат натрия 30% — 10 мл, внутривенно, 10 инъекций через день. Кальция глюконат 10% — 10 мл, внутримышечно, через день, 10 инъекций [1, 5, 10].

Новокаин 0,5%, по 2–5 мл внутримышечно.

ПАСК, Фтивазид. Фотохимиотерапия [7].

Витамин D₂ по 16 000–40 000 МЕ/сут, 4–6 недель.

Аскорутин. Никотиновая кислота, по 0,1 г 3 раза/сут, 2–3 недели. Ксантинола никотинат (Теоникол) по 0,15 г 3 раза/сут, 2–3 недели.

При хронической и подострой форме можно назначать ПУВА-терапию (PUVA = Psoralens + UltraViolet A) [10]. Вместе с тем от солнечных ванн и ультрафиолетового излучения (УФО) следует воздержаться.

Антигистаминные препараты применяются по показаниям, при сильном зуде. По-видимому, предпочтительно применение препаратов цетиризина.

Антималарийные препараты — Делагил по 0,25 г — по 1 таблетке 1–2 раза/сут. Витамины группы В. Ангиопротекторы (Пармидин, Продектин).

Кортикостероиды показаны при остром вариолиформном параспориозе: преднизолон по 15–20 мг/сут, с постепенным снижением дозы (по 1/2 табл. в 7 дней) после достижения эффекта (обычно 0,5 мг/кг/сут на 10–15–20 дней). Дексаметазон по 1,5–2 мг/сут [1, 4]. Обычно при параспориозе Муха–Габермана кортикостероиды назначают в комбинации с тетрациклином или эритромицином [3].

Наружно: кортикостероидные мази, кремы; аэрозоли Оксикорт, Полькортолон, 2% линкомициновая, 1% эритромициновая пасты.

Параспориоз бляшечный (ПБ). Синоним: болезнь Брока, лишай пятнистый хронический, стойкая ксантоэритродермия, питириазиформная диссеминированная эритродермия, parapsoriasis en plaques [2, 5, 11].

У большинства больных выявляются заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочеполовой системы, причем отмечается даже положительная динамика со стороны кожного процесса после лечения заболеваний этих органов. Патогенетическим моментом является токсическое влияние на кожу, приводящее к нейровегетативным нарушениям. Иммуные механизмы играют, по-видимому, второстепенную роль.

Болеют чаще лица старше 30 лет (до 1/3 в возрасте 60–70 лет), мужчины в 8 раз чаще [1, 8].

Появляется одно или несколько мономорфных пятен, которые, существенно не меняясь, существуют от нескольких недель до 1–3 лет, постепенно формируя слабо инфильтрированные бляшки желтовато-розового цвета, величиной 2–10 см, овальных, округлых или неправильных очертаний. Располагаются они чаще на грудной клетке параллельно ребрам, на нижних конечностях — параллельно длиннику. На поверхности бляшек часто имеется мелкопластинчатое шелушение, наблюдается симптом «папиросной бумаги». Феномен точечного кровоизлияния отсутствует. Редко поражается кожа волосистой части головы, и тогда может возникнуть алопеция [4].

Отсутствуют и субъективные ощущения.

У единичных больных отмечается увеличение периферических лимфоузлов. Кожа волосистой части головы, ладоней, подошв обычно не поражается. Не часто наблюдается и распространенная сыпь.

Выделяют следующие формы ПБ [1, 4]:

- 1) параспориоз мелкобляшечный доброкачественный (пальцевидный) — высыпания многочисленные, мелкие, преимущественно на боковых поверхностях туловища, красновато-желтые, иногда группируются в виде полос (рис. 3);
- 2) параспориоз крупнобляшечный воспалительный (parapsoriasis en grandes plaques Broque) — как правило, хронического течения (до нескольких десятков лет), периодически беспокоит зуд (рис. 2);
- 3) параспориоз крупнобляшечный пойкилодермический — форма с соответствующими изменениями кожи (как при пойкилодермии).

Пойкилодермия — изменение кожи, характеризующееся обязательным наличием в очагах поражения атрофии, в комбинации с хотя бы двумя из следующих симптомов [1, 8]:

- сетчатая гиперпигментация;
- телеангиэктазии;
- участки депигментации;
- пурпура;
- шелушение;
- фолликулярный кератоз.

Могут наблюдаться одновременно 3, 4, иногда даже все эти симптомы.

Крупнобляшечный параспориоз, по мнению отдельных авторов, может трансформироваться в лимфому.

Течение заболевания длительное, иногда годами. Зимой чаще наблюдается появление свежих высыпаний, летом — либо частичная ремиссия, либо полное разрешение высыпаний [1, 8].

Описаны случаи трансформации ПБ в премикотическую стадию грибовидного микоза. Другой точки зрения придерживались А.А. Каламкарян и соавт. (1989): если имела место трансформация ПБ в лимфому, то это с самого начала была премикотическая стадия лимфомы, а не бляшечный параспориоз [1].

Гистопатология. В эпидермисе: сглаженность сосочков, истончение зернистого слоя, отечность шиповатого. В верхней части дермы — выраженный отек и умеренная пролиферация фибробластов, расширение кровеносных сосудов, вокруг которых — умеренная инфильтрация из лимфоцитов, гистиоцитов и тучных клеток (лаброцитов), при обострениях наблюдается примесь эозинофилов. Характерно расширение лимфатических капилляров в сочетании с клеточной инфильтрацией вокруг них [5].

Дифференциальный диагноз. Дифференцировать ПБ надо в первую очередь от Т-лимфомы кожи (полиморфно-клеточная — грибовидный микоз, либо мономорфно-клеточная). Мысль

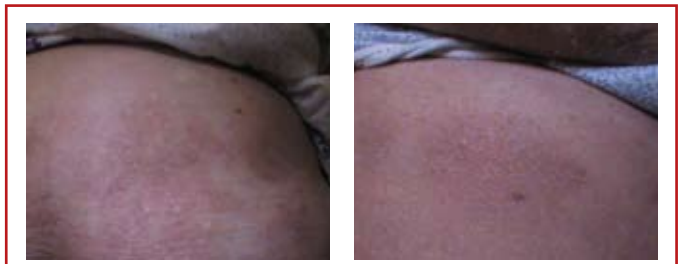


Рис. 2. Параспориоз крупнобляшечный воспалительный у пациентки 69 лет



Рис. 3. Параспориоз мелкобляшечный пальцевидный у больного 55 лет

о возможности перехода параспориоза в лимфому возникла именно из-за сходства ПБ с мономорфно-клеточной лимфомой в ее экзематозно-эритематозной стадии (форма Алибера–Базена). Однако лимфома с самого начала все же отличается от ПБ гистологически. Если полосовидный инфильтрат в очаге еще не сформирован, проводится цитологическое исследование — анализ состава клеток и особенностей их строения. При ПБ отсутствует зуд, столь характерный для лимфомы [1, 4].

Экзематиды — под этим названием Дарье (1906) объединил эритематозно-сквамозные поражения кожи: 1) фигурные, 2) пиртириазиформные, 3) псориазиформные. Вторую и третью формы Брок отнес к так называемому псориазиформному паракератозу [2, 5].

По сути, это формы одного состояния — экзематиды как abortивной формы микробной экземы. Представлены экзематиды бывают круглыми или овальными пятнами с мелкопластинчатым или отрубевидным шелушением. Локализуются на коже туловища и конечностей. Субъективно отмечается зуд. Чаще экзематид возникает у больных, страдающих пиодермиями, микробной экземой, дерматофитиями; толчком могут послужить грипп, ангина, тонзиллит. Дифференцируют экзематиды от псориаза, розового лишая, ПБ. От ПБ они отличаются острым началом, розовыми пятнами, наличием после поскрабливания эрозий (а не точечных кровоизлияний), зудом [4].

Себорейная экзема и себорейды отличаются от ПБ прежде всего локализацией высыпаний [4], приуроченностью их при соответствующих процессах к себорейным участкам. Задняя область шеи и межлопаточная область при ПБ поражаются редко. При себорейной экземе более выражены воспалительные явления.

Анетодермия (пятнистая атрофия кожи) — дерматоз неясной этиологии; возникновение атрофических явлений на коже (чаще у молодых женщин) связывают с эндокринопатиями (щитовидная железа, яичники): участки атрофии диаметром 1–2 см, округлые, с морщинистой поверхностью («папиросная бумага») и иногда грыжеподобно выбухающие, чаще на коже верхней половины туловища, лица, рук, без субъективных ощущений [2, 4]:

- тип Ядассона — на месте предшествующей эритематозной стадии;
- тип Пеллицари — на месте уртикарно-отечных элементов;
- тип Швенингера–Буцци — на клинически неизменной коже.

Распространенный фолликулярный муциноз: бледно-розовые бляшки, состоящие из фолликулярных папул телесного цвета, дающих при пальпации ощущение терки (симптом «терки»). Кардинальным клиническим признаком является отсутствие волос в очагах поражения. Гистологически определяется муцинозная дистрофия сальных желез и волосяных фолликулов.

Лечение ПБ представляет трудности. Необходимо исследование для выявления патологии внутренних органов и ЖКТ и соответствующее лечение [3]. Назначают метаболические и сосудистые средства: витамины В₁, В₆, В₁₂ по 20–30 инъекций каждого препарата (в виде последовательных курсов); аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, ксантинола никотинат. Наружно — кортикостероидные мази, ПУВА-терапия [1, 2, 10].

УФО в субэритемных дозах следует применять с осторожностью!

В комплексе с сосудистыми средствами (Пармидин, Продектин) возможно назначение антималярийных препаратов, липотропных средств (Липоевая кислота, Полиспонин).

Парапсориаз лихеноидный (ПЛ). Впервые описан Крокером (1901) — *lichen variegatus*. Синоним: лишай пестрый, паракератоз пестрый, паракератоз сетчатый, парапсориаз лихеноидный хронический Юлиусберга.

Этиология и патогенез не изучены [1].

Среди всех форм парапсориаза ПЛ встречается наиболее редко. Болеют лица обоего пола с одинаковой частотой в возрасте от 20 до 40 лет.

Первичные элементы — плоские миллиарные, розовые или буровато-красные папулы, покрытые чешуйками, которые, сливаясь, образуют сетчатые структуры или бляшки на туловище и конечностях. Со временем в очагах развивается атрофия с телеангиэктазиями на поверхности, что создает картину сосудистой атрофической пойкилодермии Якоби (сравните с приведенным выше определением пойкилодермии). Субъективные ощущения отсутствуют. При поскабывании появляется незначительная пурпура. Со временем процесс становится распространенным, после чего стабилизируется и существует несколько лет [4–6].

Процесс обостряется весной.

Отдельные авторы считают ПЛ стадией пойкилодермии Якоби. В то же время ПЛ напоминает и красный плоский лишай. На лице папулы располагаются преимущественно на выступающих частях, рассеянно или группами, местами в виде полос [3, 5].

На боковых поверхностях туловища высыпания могут располагаться по линиям натяжения кожи Лангера в виде полосок шириной 2–3 мм, длиной 5–6 см, очень напоминающих изоморфную реакцию при красном плоском лишае.

На нижних конечностях высыпания чаще без тенденции к слиянию.

В результате обратного развития высыпаний остаются буроватая пигментация, телеангиэктазии, поверхностная атрофия [3, 5].

На красной кайме губ папулы близко расположены, иногда сливаются, серо-белые. На слизистой щек и в углах рта, по линии смыкания зубов папулы бывают редко. Отдельные элементы на слизистых могут изъязвляться [4].

Гистология. В эпидермисе гиперкератоз, паракератоз, гранулез, межклеточный и внутриклеточный отек росткового слоя, микроабсцессы. В дерме сосочки расширены, удлинены, инфильтрированы; сосуды аневризматически расширены,

их стенки разрыхлены, эндотелий гипертрофирован. Вокруг сосудов имеется инфильтрат из лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток [1, 6].

Дифференциальный диагноз. Пойкилодермическая лимфома кожи характеризуется сочетанием лихеноидных элементов с эритемато-сквамозными очагами поражения; лихеноидные элементы со временем эволюционируют в бляшки. Гистология лимфомы: в дермальном инфильтрате определяются лимфоидные клетки с ядрами различной величины и формы. Это клетки с начальными признаками нарушения дифференцировки [1].

Красный плоский лишай имеет излюбленные места локализации: сгибательные поверхности запястий, поясница, голени (чаще гипертрофические элементы с ороговением), волосистая часть головы, веки, головка полового члена. Актиническая форма красного плоского лишая располагается на открытых участках кожи [1, 5].

Пойкилодермия Якоби: по сравнению с ПЛ атрофические изменения более выражены. Встречается в любом возрасте, в т. ч. и у детей. Имеются атрофические пятна, до 3–5 см, окруженные узким красноватым ободком, множественные телеангиэктазии, петехии. Кожа легко собирается в складку, пушковые волосы отсутствуют (картина «рентгеновской кожи»). Могут возникать нарушения общего состояния, боли в суставах, субфебрилитет, иногда зуд. Решающее значение в диагностике придается гистологическому исследованию: эпидермис истончен, вакуольная дистрофия базальных клеток; в дерме на ранних стадиях — расширение сосудов, периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов, меланофагов, в поздних стадиях — фрагментация и исчезновение эластических волокон [4].

Лечение ПЛ. Курсы витаминотерапии В₁, В₆, В₁₂ по 20–25 инъекций каждого, никотиновая кислота. Определенный положительный эффект оказывает УФО. Наружное лечение мазями малоэффективно [6].

В старых руководствах имеются указания на положительное влияние инъекций 1% раствора арсената натрия или водного раствора Дуплекс (раствор стрихнина нитрата (0,1%) и натрия арсената (1%) в ампулах по 1 мл) по 0,2 мл, с постепенным увеличением дозы до 1 мл, на курс 25–30 инъекций. ■

Литература

1. Каламкарян А. А., Мордовцев В. Н., Трофимова Л. Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Ереван, 1989. С. 357–361.
2. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей в 2 т. Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1, 720 с. Т. 2, 928 с.
3. Справочник дерматолога. Под ред. В. Н. Мордовцева, Ю. К. Скрипкина. СПб: «Гиппократ», 1999. С. 180.
4. Дифференциальная диагностика кожных болезней. Рук-во для врачей. Под ред. Б. А. Беренбейна, А. А. Студничина, 2-е изд. М., 1989. С. 105–171.
5. Разнатовский И. М. Парапсориазы. В кн.: Кожные и венерические болезни. Рук-во для врачей. Под ред. Ю. К. Скрипкина, В. Н. Мордовцева. М., 1996. Т. 2, гл. 5. С. 157–170.
6. Елькин В. Д., Митрюковский Л. С. Избранная дерматология. Пермь, 2000. С. 335–338.
7. Суколин Г. И. Иллюстрированная клиническая дерматология. М., 2009. 122–123 с.
8. Скрипкин Ю. К., Зверькова Ф. Ф., Шаропова Г. Я., Студницин А. А. Рук-во по детской дерматовенерологии. М., 1983. С. 200–208.
9. Фитцпатрик Д. Е., Элинг Д. Л. Секреты дерматологии. М.: «БИНОМ»; СПб: «Невский диалект», 1999. С. 358–359.
10. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии. М., 2003. С. 730–731.
11. Кей Шу-Мей Кэйн, Лио П. А., Стратигос А. Дж. и др. Детская дерматология. Цветной атлас и справочник. Пер. с англ. Под ред. О. Л. Иванова, А. Н. Львова. М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ, 2011. С. 248–260.

Влияние сочетанных урогенитальных инфекций на клинико-серологическое течение раннего манифестного сифилиса

Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук
Л. А. Юсупова, доктор медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, Казань

Ключевые слова: кожа, слизистые оболочки, ранний манифестный сифилис, инфекции, передаваемые половым путем, признаки сифилиса, общие пути передачи, ассоциированные инфекции, шанкр, верификация возбудителя, серологические тесты.

Сифилис — заболевание, представляющее одну из серьезных проблем медицины, характеризующееся достаточно высоким числом регистрируемых больных, медико-социальной значимостью, трудностями в диагностике и лечении. В последние годы отмечается увеличение числа больных сифилисом, одновременно инфицированных другими инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), относящиеся к одному из современных признаков сифилиса, что объясняется общими путями передачи, ведущими к заражению несколькими возбудителями [1–7]. При смешанных инфекциях, как правило, отмечается повышение патогенности возбудителей, поэтому у больных сифилисом, имеющих ассоциированные с ним инфекции, изменяется клиническое течение заболевания [1, 4, 5, 8].

Уровень сочетанных форм ИППП, сопровождающих сифилис, менялся в зависимости от исторического периода. В XIX — начале XX веков сифилис наиболее часто сочетался с мягким шанкром. В результате двойной инфекции (бледная трепонема и дукреевская стрептобацилла) развивался смешанный шанкр — гибридное поражение, в котором в различных сочетаниях комбинировались клинические симптомы первичной сифиломы и мягкого шанкра. В 70-е годы прошлого века сопутствующие ИППП у больных сифилисом выявлялись в 36% случаев, из них гонорея регистрировалась в 2,4%, трихомониаз — в 31%, обе инфекции вместе — в 2,6% случаев [10]. По наблюдениям Е.Л. Фридмана (1971) при сочетании сифилиса и трихомониаза в 40% случаев развивались атипичные шанкры, причем наиболее часто — в варианте баланита

Фольмана. В 90-е годы сопутствующая урогенитальная инфекция выявлялась у больных сифилисом в 79,7% случаев [12–14]. По данным современных авторов, проявления сифилиса в виде микстинфекции варьируют от 60,0% до 72,7% случаев [15–18]. Несмотря на довольно большое количество публикаций о росте числа больных сифилисом в ассоциации с другими инфекциями, фундаментальных исследований, посвященных изменениям клинических проявлений при смешанной инфекции, нет. Имеются лишь отдельные высказывания об укороченной или пролонгированной инкубации, атипичном и/или злокачественном течении, раннем поражении нервной системы и внутренних органов, ложноположительных серологических тестах [1, 2, 18]. По данным многих авторов смешение инфекций затрудняет верификацию возбудителей, поэтому приоритетными являются методы молекулярной биологии и культуральной диагностики [6, 9, 18].

Цель работы: изучить влияние сочетанных урогенитальных инфекций на клинико-серологическое течение раннего манифестного сифилиса.

Материалы и методы

Нами проведено проспективное исследование 204 пациентов с диагнозом раннего манифестного сифилиса кожи и слизистых, из них 95 больных сифилисом, протекающим в ассоциации с другими ИППП (22,1% с первичным и 77,9% вторичным сифилисом кожи и слизистых). Диагноз сифилиса устанавливался с учетом клинических симптомов заболевания на основании международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра. Серологические исследования больным сифилисом проводились в соответствии с действующими инструк-

циями и методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации. Диагноз ИППП устанавливался с помощью данных клинического осмотра и определения возбудителя лабораторными методами. При регламентированном обследовании больных сифилисом (микроскопия мазков из уретры, цервикального канала, влагалища и прямой кишки и обследования на антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусу гепатита С (ВГС)) регистрировались возбудители других ИППП и условно-патогенной флоры у 72 (35,3%) пациентов. При более тщательном обследовании (культуральная диагностика трихомониаза и выявление хламидий методами прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) и полимеразной цепной реакцией (ПЦР)) удалось выявить дополнительно 23 (24,3%) больных, из них 8 случаев урогенитального трихомониаза (34,8%) и 15 — урогенитального хламидиоза (65,3%). Инфекционный индекс определяли как степень ассоциации выявленных ИППП за период заболевания сифилисом. Статистическая, математическая и графическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета статистических программ, Statistica 6.0, Biostat, программ Microsoft Office Excel 2007 и Microsoft Office Word 2007.

Результаты и обсуждение

В результате проспективного исследования больных сифилисом, ассоциированным с другими ИППП, нами были выявлены 21 пациент первичным (22,1%) и 74 пациента вторичным сифилисом кожи и слизистых (77,9%). Анализ проведенных результатов исследования показал, что инфекционный индекс, равный двум, определялся у 49 больных, при этом сифилис сочетался с трихомониазом в 34,7% случаев, урогенитальным



Рис. 1. Баланит Фольмана у больного первичным сифилисом в сочетании с урогенитальным кандидозом

кандидозом — в 20,8% (рис. 1), бактериальным вагинозом — в 22,2%, гонорей — в 16,7%, хламидиозом — в 5,6% случаев. У 35 больных инфекционный индекс был кратным трем. Сочетания — сифилитическая, кандидозная, трихомонадная инфекция; сифилитическая, гонорейная, трихомонадная инфекция; сифилитическая, трихомонадная инфекция и бактериальный вагиноз выявлены в 15,7% случаев соответственно; сифилитическая, гонорейная инфекция и бактериальный вагиноз — в 12,3% соответственно; сифилитическая, кандидозная инфекция и бактериальный вагиноз; сифилитическая, кандидозная инфекция в сочетании с ВИЧ (рис. 2); сифилитическая, кандидозная и гепатит С; сифилитическая инфекция в сочетании с ВИЧ и гепатитом С; сифилитическая, кандидозная инфекция и остроконечные кондиломы — в 6,2% случаев соответственно. У 11 больных инфекционный индекс был равен четырем с преимущественным преобладанием сочетания сифилитической, гонорейной, трихомонадной инфекцией и бактериальным вагинозом — в 72,9% случаев; в 17,0% — определялась ассоциация сифилитической, кандидозной инфекции, ВИЧ

и гепатита С; в 10,1% — сифилитическая, кандидозная инфекция, бактериальный вагиноз и генитальный герпес (рис. 3). Нам также показалось интересным, что в 9,5% случаев у пациентов данной статистической группы обнаружено раннее специфическое поражение нервной и сердечно-сосудистой системы.

Результаты проведенного проспективного анализа показали, что у больных первичным сифилисом возбудители ассоциированных половых инфекций выявлены у 21 (47,7%) больного, из них у семи пациентов твердый шанкр достоверно чаще сопровождался зудом, чем при моноинфекции ($p < 0,05$). У 1 больного имелся комбустиформный первичный аффект. Осложненные склерозы не встречались. Клинические проявления твердого шанкра у больных сифилисом, сочетанным с ИППП, представлены на рис. 1. Больные были разделены на две группы. Первую группу составили больные первичным сифилисом, ассоциированным с ИППП (36 человек). Вторую, контрольную, группу составили 38 больных с наличием твердого шанкра, у которых не были выявлены ассоциированные ИППП. Проведенный анализ частоты регистрации отдельных вариантов первичного сифилиса показал, что у больных со смешанной инфекцией по сравнению с пациентами, у которых не были обнаружены возбудители других ИППП, достоверно выше было число язвенных ($p < 0,05$) и экстрагенитальных ($p < 0,01$) первичных аффектов. Базальный инфильтрат и регионарный лимфаденит определялись значительно реже ($p < 0,05$). Обнаружение бледной трепонемы с поверхности твердого шанкра составило 54,5% случаев, что в 1,6 раза реже (82,0%) в сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$).

Среди обследуемых больных вторичным сифилисом кожи и слизистых ассо-

циированные ИППП были выявлены у 74 (56,8%) пациентов. Клинические проявления вторичного сифилиса у больных с сочетанными ИППП представлены нами на рис. 4. Больные были разделены на две группы. Первую группу составили больные вторичным сифилисом с ассоциированными ИППП (74 человека). Вторую, контрольную, группу составили 86 больных вторичным сифилисом кожи и слизистых, у которых возбудители ассоциированных ИППП не определялись. В ходе проведенного исследования установлено снижение числа пациентов с розеолезными высыпаниями ($p < 0,05$) и эритематозной ангиной ($p < 0,0001$) и повышение — с сочетанием розеолезных элементов с папулезными ($p < 0,01$) и симптомами Пинкуса и Григорьева-Фурнье ($p < 0,01$), в сравнении с контрольной группой. У больных с микст-инфекцией в 2,4 раза реже поражались конечности ($p < 0,05$), определялись атипичные варианты розеолезных элементов (по 1 случаю уртикарной розеола и элементов в области лица) (рис. 4). Несмотря на то, что эрозивные папулы регистрировались чаще в 1,7 раза, а вегетирующие элементы и опаловые бляшки — в 1,4 раза, достоверность этих различий не установлена. Однако обнаружены значительные изменения локализации. Папулезные высыпания в области спины, груди и живота располагались в 1,3 раза, в области ладоней — в 1,8 раза, подошв — в 2,2 раза, полости рта — в 1,4 раза реже, в сравнении с моноинфекцией ($p < 0,01$). Хотя область гениталий поражалась с одинаковой частотой, в перианальной зоне при смешанной инфекции папулы регистрировались чаще в 6,4 раза ($p < 0,0001$), в аногенитальной — почти в 3 раза чаще ($p < 0,01$). Также чаще обнаруживалась папулез-



Рис. 2. Множественные и биполярные шанкры в сочетании с урогенитальным кандидозом у ВИЧ-инфицированной пациентки



Рис. 3. Сочетание множественных твердых шанкров со вскрывшимися пузырьками генитального герпеса

ная сыпь на голове (в 1,8 раза, $p < 0,05$) и на лице — (в 2,7 раза, $p < 0,05$). Полиаденит у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых, ассоциированных с ИППП, определялся в 1,5 раза реже ($p < 0,01$).

В ходе исследования сравнительный анализ результатов серологических тестов показал более высокую чувствительность микрореакции преципитации у больных сифилисом с сопутствующими ИППП. У больных сифилисом с сочетанными ИППП отрицательные результаты микрореакции преципитации регистрировались значительно реже ($p < 0,05$), а рез-коположительные — чаще ($p < 0,0001$), в сравнении с больными моноинфекцией. При этом в результатах иммуноферментного анализа (ИФА), реакции иммунофлюоресценции (РИФ) и реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) достоверные различия по сравнению с основной группой не были обнаружены.

По результатам нашего исследования также установлено достоверное повышение числа диагностических ошибок в отношении больных сифилисом с сочетанной инфекцией ($p < 0,05$). Причинами могли быть достоверное снижение результативности метода прямой детекции бледной трепонемы в сравнении с пациентами без сопутствующих ИППП ($p < 0,05$). Немаловажным фактором являлось также увеличение числа пациентов с экстрагенитальными, атипичными и злокачественными сифилидами. В некоторых случаях обнаружение возбудителей ИППП прекращало диагностический маршрут, направленный на дальнейшее выявление сифилиса.

Таким образом, установлено, что у 1/2 больных ранним манифестным сифилисом повышен инфекционный индекс, а регламентированное обследование позволяет обнаружить только 1/3 сочетанной урогенитальной инфекции. В результате пропускается, по крайней мере, четверть случаев микст-инфекций, что является недопустимым, так как препараты пенициллина, являющиеся основой терапии сифилиса, не обеспечивают элиминацию возбудителей других ИППП из организма больного. Ассоциация сифилиса с другими ИППП приводит к злокачественному и атипичному течению, росту диагностических ошибок, затруднению верификации *Treponema pallidum* методом темнопольной микроскопии, повышению чувствительности нетрепонемных, отборочных тестов и снижению — трепонемных.

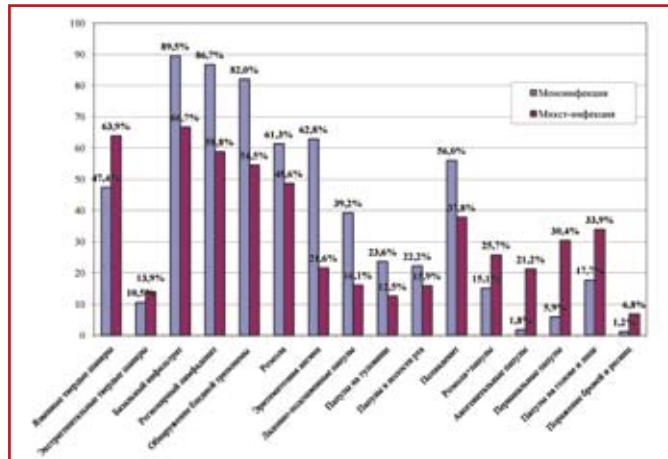


Рис. 4. Клинические проявления сифилиса, ассоциированного с инфекциями, передаваемыми половым путем

При этом наличие сопутствующих инфекций не изменяет результаты РИФ, ИФА и РПГА, что является весьма актуальным в условиях постоянного роста инфекционного индекса у больных сифилисом.

Выводы

1. Проведенный анализ результатов обследования больных ранним манифестным сифилисом, ассоциированным с ИППП, показал преимущественное сочетание сифилиса с трихомониазом (34,7%), урогенитальным кандидозом (20,8%), бактериальным вагинозом (22,2%), гонореей (16,7%), урогенитальной хламидийной инфекцией (5,6%).
2. При наличии сочетанной инфекции у больных сифилисом результативность иммуноферментного анализа, реакции иммунофлюоресценции и реакции пассивной гемагглютинации не изменяется.
3. У больных сифилисом с сочетанными ИППП отрицательные результаты микрореакции преципитации регистрировались достоверно реже ($p < 0,05$) в сравнении с больными моноинфекцией, а резкоположительные выявлялись достоверно чаще ($p < 0,0001$), что можно объяснить наличием перекрестно реагирующих антител по типу так называемых «кросс-реакторов». ■

Литература

1. Чеботарев В. В. Сифилис. Монография. Ставрополь: ООО «Седьмое небо», 2010. С. 60–63.
2. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR, 2006; Vol 55: P. 94.
3. Lewis D. A., Young H. Syphilis // Sex Transm. Infect., 2006, 82 (Suppl IV): P. 13–15.
4. Young A., Mc Millan A. Syphilis and the endemic treponematoses. In: McMillan A.,

Young H., Ogilvie M. M., Scott G. R. Clinical Practice In: Sexually Transmissible Infections. Elsevier Science Limited, London, 2002, P. 395–459

5. Norris S.J., Pope V., Johnson R. E., Larsen S. A. Treponema and other human host-associated spirochetes. In: Murray P. R., Baron E. J., Jorgensen J. H., Pfaller M. A., Tenover F. C., White O., eds. Manual of Clinical Microbiology. Washington DC: American Society for Microbiology, 2003. 995. P. 71.

6. Herring A., Ballard R., Mabey D., Peeling R. W. WHO/TDR Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative. Evaluation of rapid diagnostic tests: syphilis // Nat Rev Microbiol. 2006, 4 (12 Suppl): S. 33–40.

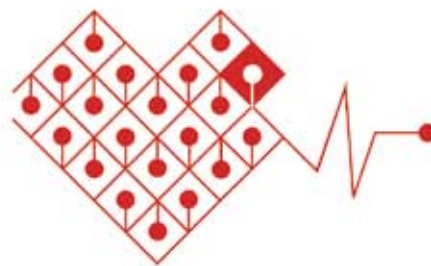
7. Hoek A. R. Increase of infectious syphilis among heterosexuals in Amsterdam: its relationship to drug use and prostitution // Ibid. 1990. V. 66. P. 31–32.
8. Lan C. Sexually transmitted diseases and enteric infection in the male homosexual population // Semin Dermatol. 1990. V. 9 (2). P. 178–184.
9. Musher D. M. Syphilis, neurosyphilis, penicillin, and AIDS // J. Infect. Dis. 1991. V. 163 (6). P. 1201–1206.
10. Частикова А. В., Старостина З. Д., Шахверди И. Г. Современные аспекты активного выявления гонореи и мочеполового трихомониаза у больных сифилисом // Вестник дерматологии и венерологии. 1979. № 11. С. 71–73.
11. Фридман Е. Л. К вопросу о сочетании первичного сифилиса с трихомонадными баланопоститами // Вестник дерматологии и венерологии. 1971. № 3. С. 69.
12. Борисенко К. К., Делекторский В. В., Баркая М. К. и др. Смешанные урогенитальные инфекции у больных сифилисом // Вестник дерматологии и венерологии. 1988. № 5. С. 32–35.
13. Борисенко К. К., Делекторский В. В., Шакиров М. Т. и др. Частота выявления хламидий у мужчин-гомосексуалистов // Вестник дерматологии и венерологии. 1990. № 6. С. 52–54.
14. Хилькевич Н. Д. К вопросу о микст-инфекциях у больных сифилисом // Тез. докл. 7 Российского съезда дерматологов и венерологов. Казань, 1996. Ч. 3. С. 85–86.
15. Исмаилова Г. А., Рахимова М. А., Шарипова Н. Р. Некоторые инфекции урогенитального тракта у больных сифилисом // Тез. докл. 8 Всероссийского съезда дерматовенерологов. М., 2001. Ч. 2. С. 163–164.
16. Афонин А. В., Лебедева Е. В. Хронический простатит в сочетании с урогенитальной инфекцией у больных сифилисом // Вестник дерматологии и венерологии. 2004. № 1. С. 57–58.
17. Маеров И. И. Половые болезни. Издательство «Факт», 2005. С. 476–480.
18. Дмитриев Г. А., Глазко И. И. Диагностика инфекций, передаваемых половым путем. М.: Бино, 2007, С. 120–122.

Противоэпидемические мероприятия при орнитозе*

Мероприятия	Содержание
1. Мероприятия в отношении больного	
1.1. Выявление	Врачи и средний медицинский персонал ЛПУ, независимо от их ведомственной принадлежности и форм собственности, обязаны выявлять людей, больных орнитозом и с подозрением на это заболевание
1.2. Сбор эпидемиологического анамнеза	Устанавливается связь заболевшего с домашними, сельскохозяйственными и дикими птицами, сельскохозяйственными животными, степень контакта, употребление контаминированных продуктов
1.3. Диагностика	Осуществляется на основании: <ul style="list-style-type: none"> • клинических данных; • эпидемиологических данных; • данных лабораторных исследований (ПЦР, иммунологические методы)
1.4. Учет и регистрация	Первичные документы учета информации о заболевании: карта амбулаторного больного (ф. № 025/у); история развития ребенка (ф. № 112/у), медицинская карта ребенка (ф. № 026/у). Каждый случай заболевания орнитозом подлежит регистрации и учету в журнале учета инфекционных заболеваний (ф. № 060/у) по месту выявления больного
1.5. Экстренное извещение в ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии»	Информацию о случае заболевания или подозрении на него врач либо представитель среднего медицинского персонала передает в территориальный ФГУЗ по телефону или письменно в виде экстренного извещения (ф. № 058/у) в течение 12 ч после выявления заболевания в городе, 24 ч — в сельской местности
1.6. Изоляция	Госпитализация проводится по клиническим показаниям (тяжелые, среднетяжелые формы, рецидивы заболевания). Изоляция больных не требуется ввиду отсутствия их эпидемиологической опасности для окружающих
1.7. Лечение	Проводится в соответствии с протоколами (стандартами) обследования и лечения больных инфекционными и паразитарными болезнями до клинического выздоровления
1.8. Выписка	Проводится на основании клинических данных о выздоровлении
1.9. Диспансерное наблюдение	Не регламентировано. Необходимость, кратность и объем определяются лечащим врачом
2. Мероприятия, направленные на механизм заражения	
2.1. Санитарно-гигиенические мероприятия	Создание условий для соблюдения правил личной гигиены лицами, работающими на птицеводческих фермах, в животноводческих хозяйствах. Содержание птицы/животных в благоприятных с гигиенической точки зрения условиях
3. Мероприятия в отношении лиц, имеющих аналогичный с больным риск заражения	
3.1. Выявление	В ходе эпидемиологического обследования выявляются лица, находившиеся в равных с заболевшим орнитозом условиях заражения. Устанавливаются контакты с больными (подозреваемыми) птицами/животными, употребление контаминированных пищевых продуктов
3.2. Сбор эпидемиологического анамнеза	Выясняются: <ul style="list-style-type: none"> • дата и характер контакта с больной птицей/животным; • контаминированные продукты и дата их употребления в пищу
3.3. Медицинское наблюдение	За людьми, подвергшимися риску заражения, устанавливают медицинское наблюдение в течение 1 месяца
3.4. Экстренная профилактика	Экстренная профилактика проводится антибиотиками тетрациклинового ряда или макролидами
3.5. Лабораторное обследование	Не регламентировано
3.6. Санитарное просвещение	Ознакомление с мерами профилактики орнитоза
4. Ветеринарно-санитарные мероприятия	
4.1. Оздоровление эпизоотологического очага	На хозяйство, где выявлено заболевание животных, птиц орнитозом, накладывается ограничение на 6 месяцев, а больных животных уничтожают. В очаге проводят заключительную дезинфекцию

* Н. И. Брико. Хламидиозы // Лечащий Врач. 2011. № 10.

импульс из Польши



Польша – это страна, документально подтвержденные традиции которой в производстве медицинского оборудования уходят корнями в XIX столетие. Польские врачи и инженеры одними из первых разработали ряд решений, которые в начале XX века дали основу быстрому развитию техники получения рентгеновского изображения.

Сложившиеся традиции, а также инженерное обеспечение, усиленное появлением после Второй мировой войны многочисленных научно-исследовательских учреждений, способствовали тому, что польская технологическая база стала востребованной. Невзирая на принадлежность к социалистическому лагерю и отсутствие рыночной конкуренции Польша стала крупным производственным центром для стран Восточной Европы.

Сегодня, постоянно развиваясь, страна предлагает целый ряд проверенных и новых решений в каждой области медицинской технологии, выдерживая все более сильную конкуренцию. Польские производители представляют свои изделия на крупнейших выставочных мероприятиях и присутствуют почти в каждом сегменте рынка. С успехом завершились также проекты международных концернов, предусматривающие создание производственных предприятий и сервисных центров на территории Польши. Это дало возможность выпускать изделия местных производителей, а также

продукцию известных международных концернов. Так как польское законодательство приведено в соответствие с европейскими стандартами, это гарантирует производство медицинского оборудования, которое использует исключительно проверенные и безопасные решения.

Гибкость польских производителей дает неограниченные возможности учитывать на практике многообразные требования заказчика. Экономичные расходные материалы, используемых при эксплуатации медицинского оборудования, возможность применения различных аксессуаров и качественных аналогов позволяют прогнозировать и оптимизировать эксплуатационные затраты. Солидная инженерная (более десятка высших технических учебных заведений, готовящих инженеров в области медицинских технологий) и логистическая база обеспечивает постоянную сервисную поддержку, а также уверенность в том, что клиент не будет предоставлен самому себе, независимо от того, где это оборудование используется.

Польские фирмы по производству медицинского оборудования и аппаратуры будут присутствовать на **22-ой Международной выставке „Здравоохранение 2012”, которая будет проходить в Москве 3-7 декабря 2012г.**

Приглашаем Вас посетить наш стенд „Polska Medical” - № 1K30

**Balton / HTL-Strefa / PZ Cormay / ChM /
Medgal / Metrum Cryoflex**



Polska
MEDICAL

www.polskamedical.pl



Современные тенденции заболеваемости коклюшем, лечение и профилактика

Е. А. Северина

А. Я. Миндлина, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: *Bordetella pertussis*, коклюшный токсин, бессимптомные формы инфекции, специфическая профилактика, адсорбированная вакцина, антитоксический противокклюшный иммуноглобулин.

Коклюш — острая антропонозная инфекция, вызываемая бактериями коклюша (*Bordetella pertussis*), сопровождаемая катаральными явлениями в верхних дыхательных путях и приступообразным спазматическим кашлем.

Первое описание этой болезни было сделано в 1578 г. Гийомом де Байю во время эпидемии коклюша в Париже, сопровождавшейся высокой летальностью. Сиденгам в 1679 г. назвал это заболевание «pertussis», что в переводе с латинского означает «сильный кашель» и отражает его самый яркий симптом. Само название «коклюш» отражает еще одно характерное проявление заболевания — реприз, или глубокий «вскрикивающий» вдох, следующий за серией кашлевых толчков (от французского «соқ» — петух).

В России коклюш был впервые описан М. Максимович-Амбодиком (1784 г.) и более подробно — педиатром Хотовицким (1847 г.).

В настоящее время по данным ВОЗ в мире ежегодно заболевает коклюшем около 60 млн человек, умирает около 1 млн детей, преимущественно в возрасте до одного года.

Этиология

Возбудителем коклюша является палочка *B. pertussis*, относящаяся по современной классификации к роду *Bordetella*, включающему в себя *B. pertussis*, *B. parapertussis* и некоторых других представителей рода *Bordetella*. Для бактерий этого рода характерен

тканевой тропизм к цилиарному эпителию респираторного тракта соответствующего хозяина. Паразитами для человека являются *B. pertussis* и *B. parapertussis*.

В многолетней динамике наблюдается смена ведущих антигенных вариантов возбудителя. Имеются данные, что наиболее вирулентна разновидность, содержащая антиген 2, особенно вариант 1.2.0. Вирулентность циркулирующих штаммов подвергается постоянному изменению. Различают четыре сероварианта коклюшной палочки, которые определяют с помощью реакции агглютинации на стекле со специфическими моноклональными сыворотками к антигенам (агглютиногенам), обозначенными цифрами 1, 2, 3. По сочетанию факторных антигенов различают сероварианты коклюшного микроба, обозначенные как (1.2.3); (1); (2.0); (1.0.3); (1.0.0).

С середины 60-х годов начался процесс изменения серотипового пейзажа возбудителя коклюша. На смену сероварианту (1.2.3) пришел серовариант (1.0.3), который в 70-е и 80-е годы составил до 93% всех выделенных штаммов. Серовариант (1.0.3) обладает менее выраженными вирулентными свойствами, чем штаммы сероварианта (1.2.3). Происходящие изменения, по-видимому, являются одним из этапов эволюции возбудителя коклюша, начавшейся до введения прививок. Циркуляция микроба в условиях массовой иммунизации способствовала усилению ранее начавшегося процесса. Несмотря на ослабление вирулентности возбудителя коклюша, он остается достаточно патогенным, чтобы вызвать

инфицирование и заболевание с выраженными клиническими проявлениями болезни [3].

Изменение свойств возбудителя болезни стоит в прямой зависимости от величины иммунности детского населения. В 80-е годы при сохранении преимущественного распространения сероварианта (1,0,3) отмечается существенное усиление токсичности возбудителя коклюша. В отличие от 70-х годов, когда высокотоксичные штаммы не выделялись от больных коклюшем, в 80-е годы удельный вес таких штаммов составил около 8%. Возросло также число среднетоксичных штаммов с 55,6% до 77,8% при уменьшении числа слаботоксичных штаммов с 45,4% до 14,8%.

Изменение биологических свойств коклюшного микроба оказывает влияние на развитие эпидемического процесса, воздействуя на клинические проявления инфекции [13].

Качественно новым этапом в развитии представлений о коклюше стало появление концепции о доминирующей роли экзотоксина коклюшного микроба в патогенезе инфекции и формировании иммунитета. Коклюшный токсин является основным фактором патогенности коклюшного микроба, обладает высокой иммуногенностью.

B. pertussis продуцирует несколько биологически активных субстанций, которые играют определенную роль в развитии болезни и формировании защиты от нее — это филаментозный гемагглютинин, пертактин, трахеальный токсин, а также аденилатциклаза, которая подавляет вместе с токсином антибактериальные антиоксидантные

функции нейтрофилов, моноцитов и естественных киллеров.

Возбудитель паракоклюша, по-видимому, также имеет значение в патологии, вызывая заболевания, клинически сходные с коклюшем, однако в последние годы заболеваемость паракоклюшем значительно снизилась. Коклюшные микробы очень чувствительны к внешним воздействиям, и устойчивость их во внешней среде крайне незначительна. Быстро разрушается под действием дезинфектантов, антисептиков и других факторов. Чувствительны к ультрафиолетовому излучению. При 50–55 °С погибают за 30 мин. При кипячении мгновенно.

Эпидемиология

До настоящего времени коклюш остается серьезной проблемой не только для России, но и для всего мира. По данным ВОЗ, в мире ежегодно заболевает коклюшем около 60 млн человек, умирает около 1 млн детей, преимущественно в возрасте до одного года. Как показывает отечественная и зарубежная практика, основным сдерживающим фактором развития эпидемии коклюша является вакцинопрофилактика [6].

До введения активной иммунизации коклюш являлся широко распространенным заболеванием во всем мире и по показателям заболеваемости занимал одно из первых мест среди воздушно-капельных инфекций.

На территории Российской Федерации заболеваемость коклюшем распределена неравномерно. Наиболее высокая заболеваемость регистрируется в Санкт-Петербурге (22,6 на 100 тыс. населения), Новосибирской области (16,3 на 100 тыс. населения), Орловской области (16,1 на 100 тыс. населения), Москве (15,7 на 100 тыс. населения), Тюменской области (15,5 на 100 тыс. населения) и Республике Карелия (13,7 на 100 тыс. населения). Это можно объяснить наличием в этих регионах крупных городов, где скученность населения облегчает распространение инфекций, передающихся воздушно-капельным путем, а также низким охватом прививками в некоторых регионах (охват в Карелии 80–90%).

В многолетней динамике во всех регионах наблюдается тенденция к снижению заболеваемости, а также

синхронность колебаний заболеваемости в годы подъема и годы спада. Однако темп снижения более выражен в регионах с высоким уровнем заболеваемости и менее выражен в регионах с низким уровнем.

Как и в других регионах мира, в допрививочный период (до 1959 г.) заболеваемость коклюшем на территории Российской Федерации регистрировалась на уровне 360–390 на 100 тыс. населения, достигая в годы периодических подъемов более высоких цифр (475,0 случаев на 100 тыс. населения в год в 1958 г.). Наиболее высокие показатели заболеваемости имели место в крупных городах (в 1958 г. в Москве — 461 на 100 тыс. населения, в Ленинграде — 710 на 100 тыс. населения, а в отдельных районах более 1000 на 100 тыс. населения) [5].

Если рассматривать заболеваемость коклюшем в России с 1937 по 1959 гг., то можно выделить достоверную тенденцию к снижению заболеваемости с 1937 по 1946 гг. За этот период заболеваемость снизилась более чем в 2 раза. В последующие годы (1947–1958 гг.) наблюдалась достоверная тенденция к подъему заболеваемости с темпом прироста 23,8 (на 100 тыс. населения в год). Это привело к увеличению заболеваемости к 1958 г. более чем в 3 раза и составило 475,0 на 100 тыс. населения.

После начала массовой иммунизации детского населения России в 1959 году заболеваемость коклюшем резко снизилась. Так, за 10 лет произошло снижение заболеваемости практически в 20 раз до 21,0 (на 100 тыс. населения в год) в 1969 году. В последующие годы темп снижения заболеваемости несколько замедлился — с 30,0 (на 100 тыс. населения в год) (1959–1969 гг.) до 2,0 (на 100 тыс. населения в год) (1969–1979 гг.).

Аналогичное положение после начала активной иммунизации против коклюша отмечалось и в других странах: в Венгрии показатель заболеваемости снизился до 18,7 (на 100 тыс. населения); Чехословакии — до 58,0 (на 100 тыс. населения). В США заболеваемость уменьшилась на 70%, в Англии — в 8–12 раз [11].

В 1980 г. увеличение необоснованных медицинских отводов детей от вакцинации привело к снижению охвата прививками населения до 60% и, как следствие, к росту заболеваемости

коклюшем с 1979 по 1993 гг. [9]. В этот период заболеваемость ежегодно увеличивалась на 1,0 (на 100 тыс. населения в год) и составила 26,6 случая (на 100 тыс. населения в год) в 1993 г. Увеличение охвата иммунизацией детского населения свыше 95% к 2000 году привело к снижению заболеваемости на 1,6 случая (на 100 тыс. населения в год), и в 2006 году заболеваемость составила 5,7 случая на 100 тыс. населения. Однако в последние годы наблюдается некоторое замедление темпа снижения заболеваемости — до 0,5 случая на 100 тыс. населения в год [9, 10].

Подобные проявления эпидемического процесса наблюдались при снижении охвата прививками в других странах мира (Англия, ФРГ, Япония, США, Канада). К примеру, в Англии заболеваемость увеличилась более чем в 2 раза и составляла до 125 случаев на 100 тыс. населения в годы подъема заболеваемости (1978, 1982 гг.), последующее увеличение охвата вакцинацией детского населения способствовало снижению заболеваемости до 1,7 на 100 тыс. населения к 2000 г.

Благодаря успехам вакцинопрофилактики заболеваемость коклюшем в Российской Федерации к 2007 г. приблизилась к уровню заболеваемости в Европейском регионе (в 2007 г. заболеваемость составила 5,7 на 100 тыс. населения в России и 5,5 в Европейском регионе), хотя еще остается несколько выше.

В многолетней динамике заболеваемости коклюшем наблюдаются выраженные циклические колебания с периодом 3–4 года. Это объясняется изменением вирулентности циркулирующих возбудителей, усиление которой неизбежно при возрастании частоты пассажей среди людей с повышенной восприимчивостью [14].

В допрививочный период в России наблюдались выраженные циклические колебания — в годы подъема заболеваемость увеличивается в среднем на 130 случаев на 100 тыс. населения или на 45–120% по сравнению с годами спада заболеваемости.

После введения вакцинаций с 1958 по 1973 гг. на фоне снижения заболеваемости эпидемиологически значимых колебаний не наблюдалось, но с 1973 г. вновь стали отмечаться циклические колебания с периодом 3–4 года. В годы подъема заболеваемость увеличивает

ся в 1,9–3 раза по сравнению с годами спада заболеваемости [12].

Наблюдались синхронные циклические колебания заболеваемости во всех возрастных группах. В годы подъема заболеваемость в группах «дети 1–2 года» увеличивалась на 49%, в остальных группах в 2–2,4 раза и более чем в три раза среди взрослых.

При анализе динамики заболеваемости коклюшем в различных контингентах населения России за последние 10 лет следует отметить, что тенденции к снижению отмечается только среди детского населения. Причем темп снижения заболеваемости наиболее выражен в группах «дети 1–2 года» и «дети 3–6 лет» (8,2 и 13,5 соответственно). В данных группах заболеваемость снизилась в 4 и 4,5 раза и составила 30,4 на 100 тыс. населения в группе «дети 1–2 года», 36,6 на 100 тыс. населения в группе «дети 3–6 лет». Менее выражен темп снижения заболеваемости в группах «дети до года» и «дети 7–14 лет» (6,5 и 1,0 соответственно) — заболеваемость снизилась в 2,4 и 2 раза и составила 79,8 на 100 тыс. населения в группе «детей до года», 27,7 на 100 тыс. населения в группе «дети 7–14 лет». Заболеваемость коклюшем взрослых за последние 10 лет возросла практически в 2 раза и составляет на данный момент 0,4 на 100 тыс. населения.

Суммарный ранг различных возрастных групп в начале и в конце периода наблюдения существенно различается. В 1992 году наиболее эпидемиологически значимой являлась группа «дети 3–6 лет», так как именно среди этого контингента регистрировалась высокая заболеваемость, и доля этой группы в структуре заболеваемости коклюшем была наибольшей. Группы «дети до года» и «дети 1–2 года» по суммарному рангу находились на втором месте. Наименее эпидемиологически значимыми являлись группы «дети 7–14 лет» и «взрослые». В конце периода наблюдения наиболее эпидемиологически значимыми являются группы «дети до года» и «дети 7–14 лет», поскольку среди них регистрируется наиболее высокий уровень заболеваемости и суммарная доля этих групп составляет 73,7%. Благодаря эффективности проводимой вакцинопрофилактики группы «дети 3–6 лет» и «дети

1–2 года» по суммарному рангу находятся на втором и третьем месте соответственно. Взрослые остаются наименее эпидемиологически значимой группой вследствие низкой заболеваемости маленькой доли (1,9%) в структуре заболеваемости.

Таким образом, несмотря на успешную проводимую вакцинопрофилактику, среди возрастных групп «дети до года» и «школьники» регистрируется наиболее высокий уровень заболеваемости и увеличивается их доля среди всех зарегистрированных случаев коклюша. Кроме того, для этих групп характерны выраженные циклические подъемы. Рост заболеваемости взрослых и слабо выраженное снижение заболеваемости школьников способствует распространению инфекции и поддерживает циркуляцию возбудителя.

Одной из характеристик эпидемического процесса коклюша является сезонность.

Современной эпидемиологической особенностью коклюшной инфекции можно считать осенне-зимнюю сезонность, которая является одним из показателей развития его эпидемического процесса и тесно связана с социальными факторами общественной жизни. Проявление этого характерного для эпидемического процесса коклюша признака прослеживается на территориях, где она лучше выявляется и регистрируется.

В среднем подъем заболеваемости начинался в сентябре, длился около 8 месяцев и оканчивался в апреле. Месяц максимальной заболеваемости приходился на декабрь.

Однако наблюдается значительный разброс времени начала, окончания и продолжительности сезонного подъема от того, был ли это год спада или год подъема.

Так, в годы подъема заболеваемости сезонное увеличение заболеваемости начиналось раньше (в августе), длилось дольше — продолжительность сезонного подъема составляла от 7 до 11 месяцев, тогда как в годы спада сезонный подъем начинается позже (в сентябре-октябре), длится меньше (около 4–8 месяцев) и оканчивался в феврале-апреле. Межсезонный период составляет в среднем 4 месяца (от 1–2 месяцев в годы подъема заболеваемости до 6 месяцев в годы спада).

Сезонные подъемы заболеваемости коклюшем характерны для всех возрастных групп, однако имеют различную выраженность. Наиболее выражен сезонный подъем в группах «дети 3–6 лет организованные» и «дети 7–14 лет» — он длился с сентября по июнь и составлял 10 месяцев. Месяц максимальной заболеваемости приходился на декабрь. В эпидемический процесс первыми вовлекаются «дети 3–6 лет неорганизованные» — сезонный подъем в этой группе начинается в июне и заканчивается в феврале. Затем вовлекаются неорганизованные дети 1–2 лет (сезонный подъем с августа по февраль). Дети 3–6 лет, посещающие ДОУ, и школьники вовлекаются в эпидемический процесс в сентябре, что связано со временем формирования организованных коллективов. В группах «дети до года» и «дети 1–2 лет организованные» сезонный подъем начинается в октябре, заканчивается в январе-феврале. В группе взрослых сезонный подъем наименее выражен — с ноября по сентябрь.

Резервуар и источник инфекции

Источниками инфекции являются больные клинически выраженными формами инфекции, больные стертыми формами и бактерионосители. Коклюш характеризуется циклическостью течения. Выделяют инкубационный период от 3 до 14 дней (в среднем 7–8 дней), катаральный период — от 3 до 14 дней (в среднем 7–10 дней), период спазматического кашля — от 2–3 до 6–8 недель и более и период реконвалесценции — от 2–4 недель до 6 месяцев.

В катаральный период больной представляет наибольшую опасность для окружающих. В стадию судорожного кашля больной еще заразен, но чаще всего не более 2 недель. Бактериовыделение длится 4 недели, причем в конце этого срока опасность, исходящая от больного, уже невелика.

Механизм передачи — аэрозольный. Путь и факторы передачи — воздушно-капельный. Несмотря на массивное выделение возбудителя во внешнюю среду, благодаря крупнодисперсному характеру выделяемого аэрозоля передача микроба возможна только при тесном общении с больным. При этом заражение происходит на расстоянии не более 2 м от источника инфекции. Из-за нестойкости возбудителя

во внешней среде передача через предметы обихода, как правило, не происходит.

Диагностика

Наряду с ярко выраженными типичными формами инфекции встречаются легкие, атипичные формы болезни (абортивная и стертая) и бессимптомные формы инфекции — носительство (главным образом у взрослых, чаще у матерей больных детей и работающих в детских дошкольных учреждениях — до 10% по отношению к больным).

Принимая во внимание неблагоприятную эпидемическую ситуацию во многих регионах России, преобладание стертых форм инфекции среди больных, трудности клинического распознавания болезни в течение наиболее заразного периода, лабораторная диагностика является важным звеном в диагностике инфекции и системе противоэпидемических мероприятий.

Лабораторно диагноз можно подтвердить тремя методами.

1. **Посев.** Забор материала производят двумя способами: методом «кашлевых пластинок» и «заднеглоточного тампона». В первые две недели посев дает положительные результаты у 70–80% детей и у 30–60% взрослых. В дальнейшем его диагностическая ценность снижается. Через 4 недели после начала заболевания возбудителя уже, как правило, выделить не удается. Однако в реальных условиях процент бактериологического подтверждения у больных коклюшем не превышает 20–30%. Неудачи при выделении возбудителя связаны с особенностями микроорганизма и его медленным ростом, сроков бактериологического обследования (лучшая высеваемость достигается при обследовании больных в течение первых двух недель от начала болезни), правил взятия посева материала, кратности обследования, сроков и условий доставки материала, качества питательных сред и др.

2. **Полимеразная цепная реакция (ПЦР).** Определение ДНК *V. pertussis* в содержимом носоглотки с помощью ПЦР расширяет возможности лабораторной диагностики коклюша, особенно у больных, получающих антибиотики, но на поздних сроках заболевания редко дает положительные результаты.

3. **Серология.** Подтвердить диагноз коклюша на 2–3 неделе заболевания позволяют только серологические методы. С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяют IgG- и IgA-антитела к коклюшному токсину и волокнистому гемагглютинину. У неиммунных лиц диагностическое значение имеет сероконверсия (повышение титра антител в 2–4 раза). Однократный высокий титр антител (на 2 и более стандартных отклонения выше среднего для соответствующей группы населения) — ценный диагностический признак. Чувствительность однократного определения антител составляет 50–80% [2].

Дифференциальная диагностика. Коклюш дифференцируют от острых респираторных вирусных заболеваний, бронхитов, пневмоний, а также стриктур бронхов различной этиологии, бронхиальной астмы, инородных тел в бронхах. Основу дифференциальной диагностики составляет характерный для коклюша судорожный приступообразный кашель с чередованием кашлевых толчков и репризов, чаще возникающий в ночное время или под утро на фоне нормальной температуры тела.

Лечение

Лечение преимущественно амбулаторное. Эффективно способствуют снижению частоты и облегчению приступов кашля свежий увлажненный воздух (частое проветривание помещения), полноценное питание с частыми приемами пищи малыми порциями, уменьшение воздействия внешних раздражителей. При нормальной температуре тела полезны прогулки на свежем воздухе (зимой при температуре не ниже минус 5 °С). Рекомендуют назначение антигистаминных средств с седативным эффектом и транквилизаторов (детям — Пипольфен в возрастных дозировках, взрослым — Пипольфен, Седуксен, Реланиум, Сибазон).

Антибиотики (ампициллин, левомицетин, аминогликозиды, макролиды в средних терапевтических дозах) эффективны при их применении в катаральный период и в начале периода приступов кашля. Противокашлевые препараты малоэффективны. Для улучшения бронхиальной проходимости, а также для понижения венозного давления в малом круге кровообращения в лечении коклю-

ша используют эуфиллин внутрь или парентерально. При тяжелом коклюше с выраженной гипоксией показаны оксигенотерапия, гидрокортизон в суточной дозе 5–7 мг/кг или преднизолон по 2 мг/кг в сутки на протяжении 2–3 дней с последующим постепенным снижением доз. При развитии энцефалопатии с судорожным синдромом может потребоваться перевод пациентов в отделение реанимации.

Прогноз при своевременном лечении обычно благоприятный. Летальные исходы наблюдают крайне редко у лиц пожилого возраста.

Осложнения. Возможно развитие разнообразных осложнений: пневмонии, бронхиты, плевриты, эмфизема легких, гнойный отит.

В особо тяжелых случаях возможны (редко) пневмоторакс, ателектаз легких, кровоизлияния в мозг и другие органы, разрывы мышц живота и барабанных перепонок, выпадение прямой кишки и др. В детском возрасте частым осложнением бывает развитие ложного крупа, у детей раннего возраста последствием коклюша может быть бронхоэктатическая болезнь.

Восприимчивость и иммунитет. Восприимчивость к инфекции высокая — индекс контагиозности колеблется от 0,7 до 1,0. Различие восприимчивости населения обусловлено генетическими особенностями людей, характером формируемого иммунитета в результате прививок, а также особенностями в вирулентности возбудителя и величине заражающих доз. После перенесения коклюша в клинически выраженной форме развивается достаточно напряженный иммунитет, если в формировании его принимали участие все составные части коклюшного возбудителя, особенно типовые антигены. Но повторные случаи наблюдались даже в допрививочное время. Материнский иммунитет сохраняется не более 4–6 недель.

Профилактические мероприятия

В современных условиях профилактика коклюша обеспечивается активной иммунизацией. В России специфическая профилактика осуществляется с помощью ассоциированного препарата — адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной

вакцины (АКДС). Прививки проводятся с 3-месячного возраста трехкратным введением препарата с 1,5-месячным интервалом. В 18 месяцев проводится однократная ревакцинация.

В течение 6–12 лет после завершения курса иммунизации уровень защиты снижается на 50%. Продолжительность защиты определяется схемой вакцинации, количеством полученных доз и уровнем циркуляции возбудителя в популяции (вероятность естественного бустирования) [6].

Поствакцинальный иммунитет не предохраняет от заболевания. Коклюш в этих случаях протекает в виде легких и стертых форм инфекции. За годы специфической профилактики их количество увеличилось до 95% случаев. Недостатками цельноклеточной вакцины являются высокая реактогенность, из-за риска осложнений нельзя вводить вторую и последующие ревакцинирующие, что не решает вопрос элиминации коклюшной инфекции, поствакцинальный иммунитет непродолжительный, протективная эффективность различных цельноклеточных АКДС-вакцин значительно варьирует (36–95%). Протективная эффективность цельноклеточных вакцин зависит от уровня материнских антител (в отличие от бесклеточной вакцины).

Коклюшный компонент вакцины АКДС обладает достаточной реактогенностью; после прививок наблюдаются как местные, так и общие реакции. Зарегистрированы реакции неврологического характера, которые являются прямым следствием прививок. Эти обстоятельства привели к тому, что педиатры с большой осторожностью подходят к проведению прививок АКДС-вакциной, этим объясняется большое количество необоснованных медицинских отводов [1].

Учитывая новую концепцию, сначала в Японии, а затем в других развитых странах была создана и введена бесклеточная коклюшная вакцина, на основе коклюшного токсина и новых факторов защиты. В настоящее время в промышленных масштабах выпускаются семейства комбинированных педиатрических препаратов на основе 2-, 3- и 5-компонентной коклюшной вакцины. В развитых странах уже в течение нескольких лет доступны: четырехкомпонентные (АаКДС + инактивированная

полиомиелитная вакцина (ИПВ) или вакцина против гемофильной инфекции (ХИБ)), пятикомпонентные (АаКДС + ИПВ + ХИБ), шестикомпонентные (АаКДС + ИПВ + ХИБ + гепатит В) вакцины.

Противоэпидемические мероприятия

Мероприятия, направленные на раннее выявление больных

Выявление больных коклюшем проводят по клиническим критериям в соответствии со стандартным определением случая с дальнейшим обязательным лабораторным подтверждением. Дети в возрасте до 14 лет, не болевшие коклюшем, независимо от прививочного анамнеза, общавшиеся с больным коклюшем, при наличии кашля допускаются в детский коллектив после получения двух отрицательных результатов бактериологического обследования. За контактными лицами устанавливают медицинское наблюдение в течение 7 дней и проводят двукратное бактериологическое обследование (два дня подряд или с интервалом один день).

Мероприятия, направленные на прерывание путей передачи

Изоляции (госпитализации) подлежат дети первых месяцев жизни и дети из закрытых детских коллективов (домов ребенка, детских домов и т. п.). Все больные коклюшем (дети и взрослые), выявленные в яслях, яслях-садах, домах ребенка, родильных домах, детских отделениях больниц и других детских организованных коллективах подлежат изоляции сроком на 14 дней от начала заболевания. Также подлежат изоляции бактерионосители до получения двух отрицательных результатов бактериологического исследования. В очаге коклюшной инфекции заключительную дезинфекцию не проводят, осуществляют ежедневную влажную уборку и частое проветривание.

Мероприятия, направленные на восприимчивый организм

Общавшимся с больными коклюшем непривитым детям в возрасте до одного года, детям старше одного года, непривитым или с незаконченными прививками, а также ослабленным хроническими или инфекционными заболеваниями целесообразно вводить антитоксический противококлюшный

иммуноглобулин. Иммуноглобулин вводят независимо от сроков, прошедших со дня общения с больным. Экстренную вакцинацию в очаге не проводят. ■

Литература

1. *Иоффе В. И., Осипова П. В., Склярова И. М., Козлова Н. А.* Коклюш (микробиология, иммунология, специфическая профилактика). М.: Медицина, 1964.
2. *Ларишутин С. А., Смирнов В. Д., Сюндюкова Р. А., Просвирина Т. Д.* Лабораторная диагностика коклюша // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 1998; (4): 50–52.
3. *Мазурова И. К., Борисова О. Ю., Комбарова С. Ю.* Динамика изменчивости основных генов патогенности штаммов *V. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в г. Москве.
4. *Свиридов В. В., Селезнева Т. С., Буркин М. А.* и соавт. Бактериологическая диагностика коклюша с использованием моноклональных антител // *Материалы VII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов.* 28–31 января 1997. М., 1997, с. 492–493.
5. *Селезнева Т. С.* Мониторинг иммуноструктуры детского населения к коклюшу в современных условиях // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2009, № 2.
6. *Селезнева Т. С., Попова О. П.* Коклюш: современные проблемы и пути их решения // *Сестринское дело.* 1999, № 1.
7. *Селезнева Т. С., Чистякова Г. Г., Заргарьянц А. И.* Актуальные проблемы эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней / *Материалы Всероссийской конференции.* М., 2004.
8. *Селезнева Т. С., Борисова И. Э.* ФГУН «Практические и научные аспекты эпидемиологии коклюшной инфекции». М.
9. *Сигаева Л. А., Кузнецова Л. С., Окиншевич Е. А.* и др. // *Журн. микробиол.* 1986, 5.
10. *Сигаева Л. А., Кузнецова Л. С., Петрова М. С.* Здравоохранение РФ. 1993. № 1.
11. *Тимченко В. Н., Бабаченко И. В., Ценева Г. Я.* Эволюция коклюшной инфекции. СПб, 2005.
12. *Ценева Г. Я., Курова Н. Н.* Микробиологическая характеристика возбудителя коклюша и лабораторная диагностика коклюша // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2003, № 4, т. 5.
13. *Шинкарев А. С., Мерцалова Н. У., Мазурова И. К., Борисова О. Ю.* и соавт. Современные штаммы *Bordetella pertussis*. Иммунологические свойства совершенствования вакцин // *Микробиология.* 2007, № 4.

Хронические инфекции: инновационные идеи в области патогенеза, лечения, вакцинации

А. В. Симонова*, доктор медицинских наук, профессор
Л. Г. Кузьменко**, доктор медицинских наук, профессор
И. С. Лебедева*
И. Д. Баранова*, кандидат медицинских наук
В. В. Арязмова**, кандидат медицинских наук

Медицинский центр «СМ-Клиника»,
ГОУ ВПО РУДН Минобрнауки России, Москва

Ключевые слова: инфекция, хроническое заболевание, рецидивирующее, бактериально-вирусные процессы, микроорганизм, иммунитет, ген, воспаление, комплексная оценка аутоиммунитета, вакцинация.

Нерешенные проблемы патогенеза, лечения хронических заболеваний встают все острее. В настоящее время показано, что при большинстве хронических заболеваний, ранее считавшихся неинфекционными, выявляются латентные или активные бактериально-вирусные процессы [1, 2].

Хронические инфекционные заболевания, как правило, являются сочетанными (микст-инфекции). Все чаще они трудно поддаются лечению, носят рецидивирующий характер, в ряде случаев отмечается их непрерывное течение.

Многokrатно проводимая антибактериальная терапия оказывается не всегда эффективной, часто имеет место иммуносупрессивное, выраженное побочное действие антибиотиков. То есть иммуносупрессивная терапия при хронических инфекционных процессах и хронических заболеваниях патогенетически не всегда обоснована. Есть ли альтернатива?

При проведении вакцинации также могут отмечаться побочные эффекты, в том числе выраженные. Введение вакцин в ряде случаев вызывает развитие слабого специфического иммунного ответа, или, наоборот, выявляется гиперреактивность, при этом могут активироваться очаги хронической инфекции, нарушаться механизмы иммунорегуляции, приводящие к развитию аутоиммунных процессов [3].

К решению данных вопросов можно подойти с позиций современных знаний в области иммунофизиологии и иммунопатологии [1–3, 5–7].

Все болезни являются инфекционными, если не доказано другого [1]

Колонизация микроорганизмами слизистых начинается еще внутриутробно (во время беременности, от матери). После рождения микроорганизмы поступают во внутреннюю среду через дыхательные пути, пищеварительный тракт с пищей, по мере взросления этот процесс ассимиляции увеличивается.

Факторами, усиливающими поступление микроорганизмов, являются вредные привычки (например, курение), поездки в различные страны, заболевания желудочно-кишечного тракта.

Один из механизмов воздействия генов микроорганизмов на геном человека следующий. Гены микроорганизмов участвуют в активации ключевого ядерного фактора транскрипции NF-каппа-би, который запускает продукцию ряда белков, поддерживающих воспалительные процессы (ферменты, медиаторы, цитокины).

В настоящее время исследованиями, проведенными в различных странах [1–3, 5–7], убедительно показано, что в патогенезе большинства хронических заболеваний имеется «инфекционная составляющая» (при сердечно-сосудистых, эндокринных, психических, аутоиммунных и др. заболеваниях).

T. Marshall в своих исследованиях показал, что при аутоиммунных заболеваниях в клетках различных органов, в крови выявляются геномы вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, вируса гепатита С, *Chlamydia trachomatis*, грибов.

То есть геном микроорганизмов (в настоящее время обнаружено более 1 миллиона генов микроорганизмов по сравнению с 25 тысячами генов человека) при большинстве хронических заболеваний выявляется во многих клетках организма.

Феномен антигенной молекулярной мимикрии

В патогенезе хронических заболеваний, в том числе при хронических инфекционных заболеваниях, большое значение имеет феномен антигенной молекулярной мимикрии. Антигены микроорганизмов [2] стимулируют иммунный ответ, который направлен не только на элиминацию вирусов, бактерий, но и на «сходные» органнне и тканевые белки (антигены). Так, у 80% людей имеются аутоантитела к тиреоглобулину, антигенам миокарда и др. без клинических признаков заболевания.

При частых обострениях хронических инфекционных процессов, определенном генотипе (особенности HLA-системы), нарушениях в регуляции иммунного ответа может возникнуть аутоиммунный процесс.

Комплексная оценка аутоиммунитета — инновационный подход к диагностике при хронических заболеваниях

В настоящее время хорошо известно, что все основные события, связанные с воспалительными процессами, развиваются в органах, т. е. местно. Изменения в периферической крови указывают на системность, распространенность, наличие выраженной активности воспалительного процесса.

В течение 20 последних лет активно развивается инновационный подход к диагностике различных заболеваний: появился иммунологический метод, позволяющий оценивать наличие и степень выраженности воспалительного процесса в основных органах и системах [5, 6].

При этом осуществляется комплексная оценка аутоиммунитета — «Иммунная карта» (производство тест-систем — МИЦ «Иммункулус», международный сертификат CE). В нашей клинике в течение 7 лет проводится данное обследование (более 15 000 пациентов). Показано его высокое клинико-диагностическое значение [7].

Данное исследование основано на последних достижениях науки. Показано, что аутоантитела выполняют в организме здоровых лиц важнейшие физиологические функции: они — «мусорщики», удаляют продукты физиологической гибели (апоптоза) из органов и тканей, переносчики, защищают активные молекулы (например, гормоны) от действия ферментов. Аутоантитела первыми «выступают на защиту органа» от вирусов, бактерий при обострении инфекционного процесса (так, при ОРВИ имеет место поликлональная активация аутоиммунитета — транзиторно повышается уровень практически всех аутоантител).

Новые подходы к лечению хронических инфекционных процессов

В клетках человека, в лимфоцитах присутствует ядерный рецептор (VDR-рецептор), который участвует в синтезе Toll-подобных рецепторов, распознающих общие детерминанты многих микроорганизмов. Этот механизм участвует в подавлении активности различных патогенов (бактерий, вирусов).

При хронических инфекционных процессах VDR-рецептор заблокирован, инактивирован микроорганизмами.

В настоящее время обнаружено [1], что препарат олмесартана медоксомил (Кардосал) обладает высокой противовоспалительной активностью при различных заболеваниях, в том числе аутоиммунных, он способен восстанавливать активность VDR-рецептора. При этом прием данного препарата должен осуществляться длительно, практически постоянно. Этот препарат относится к группе сартанов (антагонисты рецепторов ангиотензина II) (Диован, Лозап и др.), которые применяются для лечения артериальной гипертензии.

Противовоспалительным эффектом, основанным на новом механизме действия, обладают экстракты босвеллиевой кислоты (из ладанного дерева), экстракты семян сибирской кедровой сосны. При применении данных препаратов происходит блокада активности ядерного фактора NF-каппа-би [4], при этом подавляется синтез провоспалительных цитокинов и др. (интерлейкина-1, фактор некроза опухолей альфа, бета, ряда металлопротеиназ).

При лечении хронических бактериально-вирусных инфекций нами используется инновационный метод диагностики «Иммунная карта», позволяющий выявлять новые звенья патогенеза, подбирать и оценивать эффективность терапии.

В комплексную терапию включается специфическое лечение активной, преобладающей в данный момент бактериально-вирусной инфекции с последующей длительной реабилитацией, которая может осуществляться в течение нескольких месяцев. При этом показали свою высокую эффективность препараты — Глицирам 2 табл. 3 раза в день, производные бетулина — Суперантитокс 50 мг 1 раз в день, экстракты из босвеллиевой кислоты 10 мг 1 раз в день.

В комплексном лечении и реабилитации пациентов с хроническими инфекционными (воспалительными) процессами нами обязательно применяется коррекция состояния кишечника (важнейшего органа иммунитета) и органов желудочно-

кишечного тракта, билиарной системы. В частности, пробиотики рекомендуется применять длительно: 2 и более месяцев.

Указанный выше комплексный подход к лечению и реабилитации хронических бактериально-вирусных процессов приводит к нормализации исходно нарушенного аутоиммунного звена иммунитета (часто исходно сниженного «среднего уровня аутоантител», нормализации содержания в сыворотке «органных аутоантител»), это сочетается со стойкой ремиссией хронических инфекционных процессов, с ремиссией хронических заболеваний: удается «снять» резистентность к базисным препаратам при тяжелых заболеваниях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит), уменьшить дозировку базисных препаратов.

«Ядром» хронических заболеваний является синдром кишечной дисфункции

Немного фактов: более 60% всех иммунокомпетентных клеток находится в кишечнике, площадь которого в 10 раз больше площади кожных покровов и составляет более 300 м², кишечник имеет большую метаболическую активность, чем печень, он синтезирует три четверти всех нейротрансмиттеров, в кишечнике находится клеток в 10 раз больше, чем во всем остальном организме.

Желудочно-кишечный тракт — это главные «входные ворота» нашего организма. В течение жизни человек съедает от 30 до 100 тонн пищи. Эта пища содержит бактерии, вирусы, грибы, гельминты, токсины, другие повреждающие факторы, которые могут вызывать развитие аллергических реакций, системных воспалительных процессов у предрасположенных индивидуумов.

Состояние иммунитета кишечника ослабляется наличием дисбиоза (синдрома избыточного бактериального роста, повышенной проницаемости, пищевой непереносимости).

Нарушенное состояние кишечника невозможно восстановить без нормализации работы вышележащих органов — желудка, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы. Поэтому в комплексную терапию хронических инфекционных заболеваний входит лечение патологий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Вакцинация. Спорные вопросы. Предлагаемые решения

Вакцинация вызывает споры даже среди специалистов. С одной стороны, профилактическая вакцинация необходима прежде всего в «группах риска» у лиц со сниженным иммунитетом. Но именно в этих группах ответа на вакцинацию может не быть, а «живые» вакцины могут вызывать специфические воспалительные процессы (например, вакциноассоциированный полиомиелит, «БЦЖиты»).

Известные иммунологи (академик РАН Черешнев В. А., Shoenfeld Y., 2012) указывают, что введение комплексных вакцин не всегда согласовывается с основными законами функционирования иммунитета: силы, конкуренции антигенов, интервалов, суммации раздражений.

При использовании вакцин описана еще одна достаточно новая проблема — синдром ASIA [3]. Адьюванты, используемые в вакцинах для усиления действия антигенов, могут вызывать у лиц с особенностями генотипа (HLA) повышенную предрасположенность к развитию аутоиммунных процессов. Подобный эффект могут оказывать латекс, силикон.

В наших работах [8, 9] убедительно показано, что у детей с увеличенной вилочковой железой, регистрируемой в момент вакцинации, или имевших гиперплазию тимуса в анамнезе у 60% не вырабатывался защитный титр антител к дифтерийному компоненту вакцин АКДС и АДС (независимо от фирмы-производителя вакцин и лабораторий, в которых

контролировался уровень антител). После проведения иммунотропной терапии содержание специфических антител достигло защитного уровня.

В связи с этим мы рекомендуем перед вакцинациями, прежде всего у детей первых месяцев и первых лет жизни, определять величину тимуса (по УЗИ).

Можно ли избежать осложнений при проведении вакцинаций?

В настоящее время существуют лабораторные методы, позволяющие проводить вакцинацию с минимальным риском осложнений, что особенно важно в «группах риска».

Для профилактики осложнений перед вакцинацией в настоящее время в «СМ-Клиника» проводится иммунологическое обследование «Иммунная карта — вакцина». В данном исследовании одновременно определяется комплекс показателей, указывающих на наличие или отсутствие признаков системной активации (или супрессии) иммунитета (уровень аутоантител к ДНК, бета-2-гликопротеину, к интерферонам альфа и гамма, ревматоидный фактор).

Заключение

Для более эффективного лечения хронических инфекционных заболеваний нами используются инновационные подходы, включающие: диагностику — оценку аутоиммунитета («Иммунная карта» — 24 показателя), комплексную терапию, направленную на элиминацию возбудителей, восстановление иммунитета, в том числе иммунитета кишечника, лечение заболеваний органов ЖКТ, последующую реабилитацию.

В настоящее время существует лабораторное обследование «Иммунная карта — вакцина», позволяющая снизить риск появления осложнений при вакцинации до минимума, что особенно важно в «группах риска».

Рекомендуется перед проведением первой вакцинации детям первых месяцев жизни проводить УЗИ тимуса (диагностика тимомегалии или гипоплазии тимуса) для определения дальнейшей тактики ведения ребенка. ■

Литература

1. Marshall T. Микробно-человеческий метагеном как ключ к предикции и превенции хронических заболеваний человека. Труды 3-й Московской международной научно-практической конференции «Имунофизиология. Аутоиммунитет в норме и патологии и вопросы превентивно-предиктивной медицины». С. 193–196.
2. Rose N.R. Autoimmunity // Infection and adjuvants. Lupus. 2010, 19, 354–358.
3. Shoefeld Y. FSIA — Autoimmune (autoinflammatory) syndrome induced by adjuvants: a new syndrome // J. Autoimmunity. 2011, 36, p. 4–8.
4. Бадалов Н. Г., Дергачева Л. И., Эфендиева М. Т. и др. Комплексная терапия гонартроза с включением экстрактов босвеллиевой кислоты // Лечащий Врач. 2012, 4, с. 105–107.
5. Полетаев А. Б. Иммунофизиология и иммунопатология. М.: МИА, с. 207.
6. Zlatko D. The immune system maintains integrity of an organism. Труды 3-й Московской международной научно-практической конференции «Имунофизиология. Аутоиммунитет в норме и патологии и вопросы превентивно-предиктивной медицины». С. 64–85.
7. Симонова А. В., Лебедева И. С. Инновационные методы диагностики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний // Лечащий Врач. 2012, 4, с. 16–20.
8. Кузьменко Л. Г., Арязмова В. В. Особенности синтеза противодифтерийных антител у детей с тимомегалией при иммунизации отечественной вакциной АКДС // Детские инфекции. 2004, 2, с. 24–26.
9. Кузьменко Л. Г., Арязмова В. В., Лопушанская Н. А., Киселева Н. М. Ближайшие и отдаленные результаты лечения препаратами тимуса у детей с различными заболеваниями // Детские инфекции. 2005, 4, с. 42–45.



Дюфалак®
Лактулоза

- ▶ Мягко устраняет запор и восстанавливает нормальную работу кишечника
- ▶ Способствует росту собственной микрофлоры кишечника
- ▶ Может применяться у детей с первых дней жизни, а также у беременных и кормящих женщин



Дюфалак® — мягкое слабительное для взрослых и детей

реклама

Дюфалак® (Duphalac®)

МНН: лактулоза, Регистрационный номер: П N01171/02

Лекарственная форма: сироп. **Фармакологические свойства:** оказывает гиперосмотическое слабительное действие, стимулирует перистальтику кишечника, улучшает всасывание фосфатов и солей Са 2+, способствует выведению ионов аммония. **Показания к применению:** запор; регуляция физиологического ритма опорожнения толстой кишки; размягчение стула в медицинском целях (геморрой, состояние после операции на толстой кишке и в области анального отверстия); печеночная энцефалопатия; лечение и профилактика печеночной комы или прекомы; Протектокология: гастростомия, кишечная непроходимость; повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. **С осторожностью:** непереносимость лактозы; пациенты с печеночной (пре)комой, страдающие сахарным диабетом; ректальные кровотечения недиагностированные; колостомия, илеостомия. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Дюфалак® можно назначать во время беременности и в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** препарат предназначен для приема внутрь. Необходимо сразу проглотить принятую однократную дозу, не задерживая во рту. Все дозировки должны подбираться индивидуально. В случае назначения однократной суточной дозы, ее необходимо принимать в одно и то же время, например, во время завтрака. **Дозировка при лечении запора или для размягчения стула в медицинском целях:** суточную дозу лактулозы можно принимать однократно, либо разделить ее на два, используя мерный стаканчик. Начальная доза может быть скорректирована до поддерживающей дозы в зависимости от реакции на прием препарата. **Взрослые и подростки:** начальная доза — 15–45 мл, поддерживающая — 15–30 мл; **дети 7–14 лет:** начальная доза — 15 мл, поддерживающая — 10–15 мл; **дети 1–6 лет:** начальная и поддерживающая доза — 5–10 мл; **дети до 1 года:** начальная и поддерживающая доза — до 5 мл. **Дозировка при лечении печеночной комы и прекомы:** начальная доза 3–4 раза в день по 30–45 мл. Затем переходят на индивидуально подобранную поддерживающую дозу так, чтобы мягкий стул был максимально 2–3 раза в день. **Побочное действие:** в первые дни приема лактулозы возможно появление метеоризма. Как правило, он исчезает через несколько дней. **Полная информация о побочных эффектах представлена в инструкции по применению.** **Передозировка:** симптомы; при приеме очень высокой дозы возможна боль в животе и диарея. Лечение: прекращение приема препарата или уменьшение дозы и коррекция электролитного дисбаланса в случае большой потери жидкости вследствие диареи или рвоты. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** исследование по взаимодействию с другими лекарственными препаратами не проводилось. **Особые указания:** лактулоза должна назначаться с осторожностью пациентам с непереносимостью лактозы. При лечении печеночной (пре)комы обычно назначают более высокие дозы препарата, и содержание в нем сахара должно учитываться в отношении пациентов с сахарным диабетом. Пациенты с редкими врожденными нарушениями, такими как непереносимость галактозы или фруктозы, дефицит лактазы лопарей (саамов) или мальабсорбция глюкозы-галактозы, не должны использовать данный лекарственный препарат. **Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами:** применение препарата Дюфалак® не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и механизмами. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.** ИМПГ от 30.05.2012

ООО «Эбботт Лабтораториз»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 1, 6 этаж
Тел. +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

www.duphalac.ru
www.gastrosite.ru
www.abbott-russia.ru

Abbott
A Promise for Life

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Современные возможности профилактики и лечения острых респираторных заболеваний

О. В. Зайцева, кандидат медицинских наук, доцент

ФГБУ НКЦ оториноларингологии ФМБА России,
ГБУЗ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Ключевые слова: респираторные вирусные инфекции, грипп, симптоматическая терапия, лихорадка, кашель, насморк, иммунитет, вакцинация, витамин С, эхинацея.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) составляют около 90% среди всех инфекционных заболеваний. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), взрослый человек переносит ОРВИ дважды в год. Временная нетрудоспособность взрослого населения вследствие ОРВИ в России ежегодно составляет 25–30% от общей временной нетрудоспособности. Наиболее подвержены заболеваемости ОРВИ и гриппом дети, пожилые люди, лица, страдающие хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей и бронхолегочной системы, пациенты с иммунодефицитными состояниями [1]. Высокая частота заболеваний респираторного тракта объясняется многообразием этиологических факторов (риновирусы, вирусы респираторно-синцитиальной инфекции, гриппа и парагриппа, аденовирусы, коронавирусы, а также вирусы ЕСНО и Коксаки (тип А и В)), высокой изменчивостью возбудителя и легкостью передачи (воздушно-капельный путь) [2–4].

Среди всех респираторных вирусных заболеваний наиболее тяжело, с высоким риском развития осложнений, протекает грипп.

Грипп — острая вирусная инфекция, легко распространяемая от человека человеку разных возрастных групп, циркулирующая во всех регионах мира. Ежегодно сезонные эпидемии гриппа, пик которых в районах с умеренным климатом приходится на зиму, приводят примерно к 3–5 миллионам случаев тяжелой болезни и примерно к 250–500 тысячам случаев смерти. Существует три типа сезонного гриппа — А, В и С. В разные годы циркулирует тот или иной подтип вируса А. Так, «испанка» (пандемия гриппа 1918 года) была вызвана вирусом А (H1N1), пандемия 1957 года «азиатский грипп» вызвана вирусом А (H2N2), в 1968 году причиной пандемии явился вирус А (H3N2), а в 1977 году на эпидемическую арену вернулся грипп А (H1N1) [5]. Среди множества подтипов вирусов гриппа А в настоящее время среди людей наиболее активно циркулируют подтипы гриппа А (H1N1) и А (H3N2). Для сезонного гриппа характерно острое начало, сопровождающееся подъемом температуры до фебрильных цифр, сухим кашлем, мио- и артралгией, симптомами интоксикации, острым фарингитом и ринитом. Большинство людей выздоравливает в течение недели, не прибегая к обращениям в медицинские учреждения.

Вирусы гриппа типа В выделены только от людей. В целом это менее патогенный тип вируса. И хотя эпи-

демии гриппа В возникают в среднем 1 раз в 3–4 года, они не достигают масштабов пандемии. Нередко отмечается одновременная циркуляция вирусов типов А и В. Однако убедительных данных о возможности комбинированного инфицирования человека сразу двумя типами вируса до сих пор не получено [5].

Вирус гриппа типа С резко отличается от двух предыдущих не только по своему строению (он не имеет нейраминидазы), но и по эпидемической значимости. Так, если грипп типов А и В наблюдается в любом возрасте, то к вирусу типа С в наибольшей степени восприимчивы дети. Заболевание возникает, как правило, на фоне локальной эпидемической вспышки других ОРВИ в детских коллективах или в виде изолированных случаев. Эпидемий гриппа С до сих пор ни разу не наблюдалось [5].

Симптомы ОРВИ и гриппа доставляют заметный дискомфорт пациентам, особенно в первые дни болезни. Несмотря на активно проводимую во всем мире санитарно-просветительскую работу, рекомендации своевременного обращения к врачам, проведения противовирусного лечения и своевременной профилактики, в т. ч. вакцинации, по-прежнему наиболее востребованной остается симптоматическая терапия ОРВИ. Основная задача симптоматической терапии при ОРВИ — облегче-

ние состояния больного (уменьшение выраженности клинических проявлений заболевания), в первую очередь купирование лихорадки, кашля и насморка.

Современные комбинированные препараты для симптоматического лечения ОРВИ способны одновременно влиять на весь симптомокомплекс болезни.

С целью достижения жаропонижающего, обезболивающего и противовоспалительного эффекта используют, как правило, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП являются неселективными ингибиторами фермента циклооксигеназы, участвующей в образовании простагландинов из арахидоновой кислоты. Простагландины способствуют активности центров теплопродукции и теплоотдачи, повышают чувствительность нервных окончаний к брадикинину и другим веществам, вызывающим боль.

Среди НПВП для борьбы с лихорадкой и болевым синдромом при ОРВИ наиболее часто применяют парацетамол [6]. Парацетамол появился на фармакологическом рынке США в 1950-х гг. в составе комбинированного обезболивающего средства, а спустя 5 лет стал использоваться в широкой клинической практике как самостоятельное средство [7, 8]. Парацетамол хорошо переносится и обладает низким риском развития нежелательных реакций.

В состав комбинированных средств от простуды и гриппа включают системный деконгестант фенилэфрин — единственный, разрешенный для безрецептурного отпуска в РФ. Фенилэфрин эффективно улучшает носовое дыхание при инфекционном рините за счет заметного сокращения слизистой оболочки носа. В небольших дозах он не влияет на артериальное давление и не имеет центрального стимулирующего эффекта. Кроме того, системное применение фенилэфрина не приводит к возникновению сухости слизистой оболочки носа и формированию медикаментозного ринита.

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов I поколения (фенирамин, хлорфенирамин, прометазин) — еще одна составляющая современных комбинированных средств для купирования симптомов простуды

и гриппа — потенцируют антиэкссудативное действие стимуляторов альфа-1-адренорецепторов, улучшают сон, а иногда именно боли, першение и саднение в глотке являются первыми симптомами заболевания.

В последние годы для профилактики и лечения гриппа применяют противовирусные препараты двух групп: 1) адамантаны (амантадин и римантадин) и 2) ингибиторы нейраминидазы гриппа (осельтамивир и занамивир). Однако по данным ежегодного мониторинга эффективности противовирусных препаратов ВОЗ некоторые штаммы вирусов гриппа устойчивы к ним. Самым эффективным путем профилактики болезни или ее тяжелых последствий считается вакцинация, применяемая более 60 лет. По данным ВОЗ среди здорового взрослого населения вакцинация способна снизить заболеваемость гриппом на 70–90%, а среди пожилых людей уменьшить вероятность развития осложнений на 60%, случаев смерти — на 80%. Глобальная сеть ВОЗ по эпиднадзору за гриппом (GISN), партнерство Национальных центров по гриппу во всем мире проводят ежегодный мониторинг вирусов гриппа и рекомендуют состав вакцины, учитывающий три наиболее распространенных из циркулирующих штаммов.

ВОЗ рекомендует ежегодную вакцинацию для следующих групп населения (в порядке убывания значимости): 1) жители домов престарелых и домов инвалидов; 2) пожилые люди; 3) люди с хроническими болезнями; 4) другие группы, такие как беременные женщины, работники здравоохранения, люди, занимающие ответственные посты, а также дети в возрасте от шести месяцев до двух лет [1].

В России лицензированы следующие противогриппозные вакцины:

1. Гриппол (Россия) — субъединичная вакцина с иммуностимулятором полиоксидонием.
2. Агриппал S1 (Германия) — субъединичная вакцина.
3. Бегривак (Германия) — сплит-вакцина.
4. Ваксигрип (Франция) — сплит-вакцина.

5. Инфлювак (Нидерланды) — субъединичная вакцина.

6. Флюарикс (Англия) — сплит-вакцина.

Осложнения ОРВИ и гриппа наиболее часто регистрируются в период эпидемии у детей, лиц пожилого и старческого возраста, людей с ослабленным иммунитетом. Термин «иммунитет» употребляли лекари еще до нашей эры, характеризуя «незатронутый болезнью» организм, устойчивый к «заразным заболеваниям». Негативное влияние на иммунитет оказывают:

- перепады температуры и неблагоприятная экологическая обстановка;
- недостаточное и несбалансированное питание (в частности, диеты для снижения веса);
- неверное дозирование физических нагрузок и недостаток сна и отдыха;
- стрессы и негативные эмоции, приводящие к повышению содержания в крови кортизола — гормона, разрушающего иммунные клетки;
- длительное пребывание на солнце (избыток ультрафиолетовых лучей довольно часто вызывает сбой в работе иммунной системы, у любителей бронзового загара, например, проявляется *Herpes zoster*).

Современная медицина не только расширила понятие «иммунитет» и выявила факторы, неблагоприятные для иммунной системы, но и смогла определить средства, способные улучшить ее работу.

Более 10 лет российскими педиатрами применяется препарат Иммунал® для неспецифической профилактики респираторных заболеваний.

Так, метаанализ клинических исследований, проведенный R. Schoor и соавт., показал что вероятность клинических проявлений простуды при профилактическом назначении эхинацеи достоверно снижалась на 55% по сравнению с таковой при приеме плацебо [16].

Отличительной особенностью препарата Иммунал® является то, что он содержит в своем составе сок свежесобранной эхинацеи.

Качество и стабильность содержания активных компонентов строго контролируется производителем и сопровождается сертификатом качества.

В этом году на рынке появилась новинка — препарат Иммунал® плюс С.

Иммунал® плюс С является иммуностимулирующим препаратом, изготовленным из лекарственного растительного сырья. Препарат содержит в своем составе витамин С и эхинацею — два натуральных компонента, направленных на активизацию защитных сил организма. 1 мл раствора для приема внутрь содержит: эхинацеи пурпурной травы сок высушенный — 46,50 мг; аскорбиновой кислоты — 20,00 мг.

Иммунные клетки нуждаются в витаминах А, С, Е и В, а также в таких микроэлементах, как селен, цинк, железо (их недостаток замедляет деление этих клеток, снижает их активность). Витамин С нормализует процессы перекисного окисления липидов, укрепляет сосудистую стенку, уменьшая ее проницаемость, и восполняет повышенную во время простуды и гриппа потребность организма в аскорбиновой кислоте. Витамин С обладает антиоксидантными свойствами, стимулирует выработку лейкоцитов и антител в крови, преобразует аминокислоты в биологически активные формы белка, стимулирует выработку эндогенного интерферона, что в совокупности укрепляет иммунную систему и повышает сопротивляемость организма различным инфекциям. Интерфероны — естественные факторы защиты, вырабатываются самим организмом при его контакте с инфекциями различного происхождения (вирусами, бактериями, грибами и др.). Интерфероны являются универсальными защитниками, они эффективны в отношении всех вирусов.

Эхинацея оказывает противомикробное, противовирусное и противогрибковое воздействие, а благодаря высокой концентрации полисахаридов обладает выраженной иммуностимулирующей активностью. Эхинацея укрепляет защитные силы организма, увеличивает количество лейкоцитов [9], стимулирует производство в организме интерферона [10] — специфического белка, защищающего клетки от проникновения вирусов. Обладает противовоспалительным действием.

Многочисленные двойные слепые исследования подтвердили эффективность эхинацеи при простудных заболеваниях и гриппе [11–15]. Препарат эхинацеи эффективен при лечении простуды и способствует более быстрому выздоровлению (сокращает дли-

тельность заболевания на 72 часа) [15]. При включении препаратов эхинацеи при первых признаках респираторной инфекции заболевание протекает в более легкой форме (смягчаются основные симптомы) [17].

Иммунал® плюс С принимается внутрь независимо от приема пищи для укрепления иммунитета в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта для ускорения процесса выздоровления и смягчения симптомов, а также в качестве источника витамина С, необходимого при острых респираторных заболеваниях:

- взрослые и дети старше 12 лет — по 2–3 мл 3 раза в день;
- дети в возрасте от 4 до 12 лет — по 1–2 мл 3 раза в день;
- дети в возрасте от 1 года до 4 лет — по 1 мл 3 раза в день.

Для достижения терапевтического эффекта Иммунал® плюс С следует принимать в течение 7–10 дней. Повторные курсы возможны после 14-дневного перерыва.

В заключение хотелось бы напомнить, что выбор комплексного лечения ОРВИ и гриппа должен быть дифференцированным, учитывающим клиническую картину заболевания, уровень безопасности, сопутствующие заболевания, условия нахождения пациента. ■

Литература

1. Информационный бюллетень ВОЗ № 211 (апрель 2009 г.).
2. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 69 с.
3. Тимофеева Г.А., Антипова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции. В кн.: Инфекционные заболевания детей первого года жизни. Л.: Медицина, 1985. С. 106–124.
4. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М.: Гэотар Медицина, 1998. 700 с.
5. Смирнов В.С. Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. СПб: ФАРМиндекс, 2008. 48 с.
6. Жаркова Н.Е. Симптоматическое лечение ОРВИ: будущее за комбинированными препаратами // Русский медицинский журнал. 2007. № 22. С. 1636.

7. Bertin L. et al. Randomised, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children // Journal of Pediatrics. 1991; 119 (5): 811–814.
8. Bertin L. et al. A randomised, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children // Fundam Clin Pharmacol. 1996; 10: 387–392.
9. See D. M., Broumand N., Sahl L., Tilles J. G. In vitro effects of echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients // Immunopharmacol. 1997. № 35. P. 229–235.
10. Leuttig B., Steinmuller C., Gifford G. E. et al. Macrophage activation by the polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of Echinacea purpurea // J Natl Cancer Inst. 1989. № 81. P. 669–675.
11. Melchart D., Linde K., Worku F. et al. Immunomodulation with Echinacea—a systematic review of controlled clinical trials // Phytomedicine. 1994. № 1. P. 245–54.
12. Hoheisel O., Sandberg M., Bertram S. et al. Echinacea shortens the course of the common cold: a double-blind, placebo-controlled clinical trial // Eur J Clin Res. 1997. № 9. P. 261–268.
13. Braunig B., Dorn M., Knick E. Echinacea purpurea root for strengthening the immune response to flu-like infections // Zeitschrift Phytotherapie. 1992. № 13. P. 7–13.
14. Brikenborn R. M. Shah D. V., Degenring F. H. Echinaforce® and other Echinacea fresh plant preparations in the treatment of the common cold. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial // Phytomedicine. 1999, № 6. P. 1–5.
15. Schulten B., Bulitta M., Ballering-Bruhl B., Koster U., Schafer M. Efficacy of Echinacea purpurea in patients with a common cold. A placebo-controlled, randomised, double-blind clinical trial // Arzneimittelforschung. 2001. № 51 (7). P. 563–568.
16. Schoop R., Klein P., Suter A., Johnston S. L. Echinacea in the prevention of induced rhinovirus colds: a meta-analysis // Clin Ther. 2006. № 28 (2). P. 174–183.
17. Goel V. Efficacy of a standardized echinacea preparation (Echinilin™) for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2004, 29, 75–78.

ИММУНАЛ®

ПЛЮС (C)

НАТУРАЛЬНАЯ ЗАЩИТА ИММУНИТЕТА

- Содержит сок свежесобранной эхинацеи и суточную норму **витамина С***
- Активизирует защитные силы организма, ускоряя выздоровление
- Обладает противовирусным и антибактериальным действием

ИММУНАЛ®
плюс (C)
Раствор для приема внутрь

ИММУНАЛ®
плюс (C)
Раствор для приема внутрь

ИММУНАЛ®
плюс (C)
Повышает устойчивость
организма против
вирусов гриппа
50 мл

НОВИНКА

a Novartis company

 **SANDOZ**

ЗАО "Сандоз", 123317 Москва, Пресненская набережная дом 8, строение 1
комплекс "Город столиц", 8-9 этаж, тел.: (495) 660-75-09
www.sandoz.ru

* Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, Методические рекомендации, МР 2.3.1.2432-08

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ,
ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Вирусный гепатит E

Г. К. Аликеева, кандидат медицинских наук

С. Л. Максимов, доктор медицинских наук

Н. Х. Сафиуллина, кандидат медицинских наук

А. В. Сундуков, доктор медицинских наук, профессор

Г. М. Кожевникова, доктор медицинских наук, профессор

Р. Ф. Максимова

Н. Д. Ющук, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздравоохранения России, Москва

Ключевые слова: вирусный гепатит, вирус гепатита E, инфекционная болезнь, механизм передачи, возбудитель, источник инфекции, инкубационный период, постинфекционный иммунитет, печеночная недостаточность, гепатит E при беременности, профилактика заболевания.

Вирусный гепатит E — острая вирусная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, которая характеризуется преимущественно водным путем передачи, острым циклическим течением и частым развитием острой печеночной энцефалопатии у беременных [7]. Код болезни по МКБ-10: B17.2.

Этиология. Вирус гепатита E (HEV) имеет сферическую форму, диаметр около 32 нм, геном представлен однонитевой РНК, по своим свойствам близок к калицивирусам (семейство Caliciviridae). Хлорсодержащие дезинфицирующие средства разрушают вирус. Вирус гепатита E в окружающей среде менее устойчив, чем вирус гепатита A [6, 7].

Эпидемиология. Источником инфекции являются больные с любой формой гепатита, как стертой, так и безжелтушной. Вирус в крови больного выявляют через 2 недели после заражения, а в фекалиях — за неделю до начала болезни и первую неделю болезни. Вирусемия продолжается около 2 недель.

Основной путь передачи заболевания — водный, чаще болеют лица мужского пола в возрасте 15–40 лет, у детей заболевание регистрируется реже. Эпидемические вспышки, чаще водные, регистрируются

в странах Центральной Азии, Африки и Латинской Америки. Эндемичные страны — Боливия, Мексика, Китай, Тайвань, Индия, Туркмения, Казахстан, Таджикистан, Узбекистан. Доля гепатита E (ГЕ) в структуре острых вирусных гепатитов (ОВГ) во время вспышек колеблется от 64,7% до 80%, в условиях спорадической заболеваемости — от 10% до 18,8%. Показатель заболеваемости ГЕ варьирует в пределах 50,9–357,0 на 100 000 населения в Индии и от 0,8% до 25% в республиках Средней Азии [1, 5, 7–10]. Частота обнаружения антител к вирусу ГЕ среди жителей этих регионов составляет 23,8–28,7%, а в странах с умеренным и холодным климатом частота обнаружения антител — 5,2% [12]. Доля ГЕ в структуре ОВГ составляет от 0,5% в странах Европы и до 12,6% на отдельных территориях России. Но в последние годы среди населения, проживающего не в эндемичных регионах, увеличилось количество случаев ГЕ, которые не связаны с выездом в эндемичные регионы (автохтонный (греч. autochthon — местный, коренной) гепатит E). В научной литературе представлены случаи автохтонного ГЕ в Германии, Дании, Франции, Нидерландах, Японии [12].

Исследования, проведенные в шести регионах России (Московская и Свердловская области, г. Ростов-на-Дону, Республики Тыва и Якутия, Хабаровский край) в различных воз-

растных группах (по 1000 и более обследованных в каждом регионе), выявили наличие антител к вирусу ГЕ (2,1–7,5%). В старших возрастных группах частота обнаружения антител к вирусу гепатита E (анти-HEV) в некоторых регионах составляет 25–28%. Все эти данные свидетельствуют о скрытой циркуляции вируса на территории России, так как официальная регистрация ГЕ в России не проводится. Вспышка ГЕ была зарегистрирована в г. Коврове Владимирской области у 12 больных (5 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 31 до 81 года. При выяснении эпидемического анамнеза было установлено, что никто из заболевших не выезжал за пределы Владимирской области и не был в контакте с лицами, прибывшими из южных регионов, но все они употребляли некипяченую воду, в т.ч. из-под крана. Диагноз ГЕ был подтвержден также на основании клинических и лабораторных данных. У всех заболевших отсутствовали маркеры вирусных гепатитов A, B и C и инфицирование вирусом Эпштейна–Барр и цитомегаловирусом, но были выявлены антитела класса IgM и IgG к вирусу гепатита E, а также РНК вируса ГЕ. В Нижнем Новгороде показатель заболеваемости ГЕ составил 6,9 на 100 000 взрослого населения [3, 4]. Вирус ГЕ обнаружен у животных (кабанов, свиней, птиц, диких крыс и т.д.), и доказана роль гепатита E животных в возникновении острого гепатита E у человека. Животные поддерживают циркуля-

цию вируса гепатита Е в природе, т.е. гепатит Е является зооантропонозной инфекцией [6].

К группам повышенного риска инфицирования ГЕ относятся работники животноводческих хозяйств, осуществляющие уход за свиньями, сотрудники предприятий мясоперерабатывающей промышленности, которые заняты первичной обработкой туш и работающие в убойных цехах [3, 4, 8, 9, 11, 13]. У животных (свиней, крупного рогатого скота и других) и птиц с бессимптомным течением вирусного ГЕ маркеры вируса выявляются от 0,5% до 70% [2–4, 8, 11]. Контактным путем от человека к человеку гепатит Е передается редко, так как основной путь передачи водный, чаще болеют лица 15–29 лет, дети заболевают реже. Есть данные о передаче гепатита Е при переливании крови от бессимптомного донора с вирусемией, что может способствовать передаче инфекции парентеральным путем в эндемичных регионах. Вирус гепатита Е может передаваться от беременной плоду в III триместре беременности. Данных о передаче вируса половым путем нет. Выявлена сезонность заболеваемости гепатитом Е: подъем заболеваемости обусловлен началом или окончанием сезона дождей в Юго-Восточной Азии, а в странах Центральной Азии пик инфекции приходится на осень.

Подъемы заболеваемости в эндемичных регионах регистрируются каждые 7–8 лет. Описаны повторные случаи заболевания гепатитом Е, что, возможно, связано с антигенной неоднородностью вируса гепатита Е [6, 7].

История и распространение. Вспышка гепатита Е, документально подтвержденная, зарегистрирована в 1955 году в Индии в Нью-Дели, когда заболели около 29 тыс. человек, которые употребляли воду, загрязненную неочищенными сточными водами, несмотря на хлорирование воды. Такие же вспышки гепатита были зарегистрированы в Ахмадабаде (Индия) в 1975, 1976 гг. Все эти вспышки рассматривались как эпидемии гепатита А, однако при ретроспективном анализе сывороток переболевших пациентов (Wong D. et al., 1980) не были выявлены антитела класса IgM к вирусу гепатита А (анти-HAV-IgM) [6]. Учитывая эпидемиологические и клинические особенности вспышки, исключение этиологической роли вируса ГА, предположили о наличии неизвестного ранее возбудителя вирусного гепатита. Многие исследова-

тели, занимавшиеся изучением гепатитов, не смогли обнаружить новый вирус под микроскопом. Это удалось сделать академику М.С.Балаяну из НИИ вирусологии в 1983 году, который совершил поступок самозаражения. Принимая участие в ликвидации вспышки вирусного гепатита в Туркмении, он выпил материал от больного вирусным гепатитом, на 37-й день заражения у него появилась боль в животе, тошнота, рвота, повысилась температура. На 43-й день заражения появилась желтуха. Желтушный период длился 25 дней. После появления симптомов гепатита он стал собирать материал от себя для исследования. Таким образом, был выделен новый вирус, который вызывал гепатит у лабораторных животных, был виден в электронном микроскопе и позднее был назван вирусом гепатита Е.

До недавнего времени хроническое носительство вируса Е исключалось, но появились данные о прогрессировании острого ГЕ в хроническое течение и цирроз печени у больных, получавших иммунодепрессанты.

Патогенез. Патогенез изучен недостаточно. По-видимому, вирус ГЕ обладает прямым цитопатическим действием и повреждает инфицированные гепатоциты. Особенностью ГЕ является тяжелое течение болезни у беременных в III триместре, однако причины этого феномена не ясны. Для тяжелых форм заболевания характерен массивный некроз гепатоцитов с развитием гемолиза и острой печеночной недостаточности. Причиной смерти в этих случаях является развитие печеночной или печеночно-почечной недостаточности [6, 7].

Клиническая картина. Инкубационный период болезни варьирует от 15 до 45 дней, но в большинстве случаев заболевания длится около 1 месяца. В период эпидемических вспышек чаще регистрируются безжелтушные и стертые формы болезни. Желтушные формы чаще протекают в легкой форме, и для них характерна цикличность развития заболевания [1, 3, 4, 8, 15]. Начало болезни может быть острым и постепенным. Преджелтушный период, продолжительность которого составляет 3–5 дней, протекает по диспепсическому синдрому — тошнота, рвота, снижение аппетита, тяжесть или боль в правом подреберье различной интенсивности. Появляется и прогрессирует слабость. Лихорадка (чаще субфебрильная) регистрируется у 10–20% больных. У 20%

больных болезнь начинается с изменения цвета мочи и кала, появления желтухи. Желтушный период длится от нескольких дней до 1 месяца (в среднем 2 недели), возможно развитие холестатической формы с длительной желтухой, кожным зудом. В отличие от гепатита А с появлением желтухи состояние больных не улучшается, сохраняются диспепсические симптомы, интоксикация, боль в правом подреберье, значительное увеличение печени, увеличение селезенки. Общая продолжительность клинических проявлений заболевания около 2–3 недель. У большинства больных при отсутствии отягощенного преморбидного фона (хронические заболевания печени) заболевание заканчивается выздоровлением. После перенесенного заболевания формируется длительно сохраняющийся постинфекционный иммунитет.

В 2011 и 2012 гг. в гепатитном отделении инфекционной клинической больницы № 2 (ИКБ № 2) на стационарном лечении находились больные с вирусным гепатитом Е. Представляем собственное наблюдение больного с вирусным гепатитом Е.

Больной Р., 55 лет, поступил в стационар 21.02.2012 г. с направительным диагнозом вирусный гепатит.

Заболел 12.02.12 г., когда появилась тошнота, слабость, снизился аппетит. 13.02.12 г. присоединился озноб, сохранялись тошнота, слабость, плохой аппетит. С 14.02.12 г. заметил изменение цвета мочи и кала (моча темная, кал ахоличный). 15.02.12 г. повысилась температура тела до 38,5 °С, нарушился сон (бессонница ночью и сонливость днем). 18.02.12 г. появилась желтушность кожи и склер. Направлен на госпитализацию в ИКБ № 2.

Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что больной живет в отдельной квартире, контакт с инфекционными больными отрицает. За пределы г. Москвы не выезжал. Воду пьет некипяченую, из-под крана.

Состояние при поступлении средней тяжести. Желтушность кожи и склер яркая. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 84 удара в 1 минуту, АД 120/70 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное. Язык обложен белым налетом, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется на 2 см ниже реберной дуги, селезенка не пальпируется. Общий анализ крови при поступлении в стационар от 22.02.12 г.: лейкоциты — $8,6 \times 10^9$ г/л, эритроциты — $4,88 \times 10^{12}$ г/л, гемогло-

бин — 148 г/л, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 64%, эозинофилы — 3%, лимфоциты — 25%, моноциты — 7%, СОЭ — 5 мм/ч.

Общий анализ мочи от 22.02.12 г.: удельный вес — 1015, реакция pH — 7,5, билирубин ++, лейкоциты — 0–1 в поле зрения, эритроциты 0–1 в поле зрения.

Биохимический анализ крови от 22.02.12 г.: общий белок 70 г/л, мочевина — 3,8 ммоль/л, креатинин — 90 мкмоль/л, билирубин — 152/82 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 1094 ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) — 204 ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) — 279 ммоль/л, холестерин — 4,7 ммоль/л, глюкоза — 7,8 ммоль/л, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) — 269 ед/л.

Протромбиновый индекс от 22.02.12 г. — 100%. ИФА от 24.02.12 г.: HBsAg — отрицательно, Anti-Hbcog-IgM — отрицательно, Anti-HAV-IgM — отрицательно, Anti-HCV — отрицательно; RNK HCV, RNK HGV от 3.03.12 г. — не обнаружено, Anti-HEV-IgM — обнаружено.

УЗИ от 24.02.12 г. Умеренное увеличение и диффузные изменения в паренхиме печени и селезенки. Эхо-признаки гемангиомы правой доли печени. Эхо-признаки хронического калькулезного холецистита. Диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы.

На основании клинико-эпидемиологических данных и лабораторных данных поставлен диагноз: острый вирусный гепатит E, желтушная форма, средней тяжести.

Сопутствующий диагноз: сахарный диабет инсулинозависимый, хронический калькулезный холецистит.

Больному проводилась дезинтоксикационная терапия (внутривенно солевые растворы — Хлосоль), спазмолитики, ферменты, Гептор 800 мг внутривенно, инсулин-изофан 25 ед утром и вечером подкожно, НовоРapid 10 ед утром, в обед и вечером подкожно.

Состояние больного улучшилось. Жалоб нет. Сохраняется субиктеричность кожи и склер. Печень пальпируется ниже реберной дуги на 0,5 см. Стул окрашен. Моча светлая.

Биохимический анализ крови от 9.03.12 г.: общий белок — 64 г/л, мочевина — 3,4 ммоль/л, креатинин — 82 мкмоль/л, билирубин — 72/39 мкмоль/л, АЛТ — 236 ед/л, АСТ — 125 ед/л, ЩФ — 183 ммоль/л, глюкоза — 4,5 ммоль/л, ГГТ — 60 ед/л.

Больной выписан под наблюдение врача инфекционного кабинета 12.03.12 г.

У 1% больных желтушными формами вирусного ГЕ развивается фульминантный гепатит. Особенность гепатита E — тяжелое течение болезни у беременных, особенно в III триместре, а также в течение первой недели после родов. Уже в преджелтушном периоде у них выражены симптомы интоксикации, диспепсический синдром, лихорадка, боль в правом подреберье. После появления желтухи быстро нарастают симптомы печеночной энцефалопатии вплоть до развития комы. Характерными особенностями являются гемолиз, гемоглобинурия, олигоанурия, а также выраженный геморрагический синдром, который обусловлен снижением активности (до 2–7% нормы) факторов гемостаза, входящих в протромбиновый комплекс (II, VII, X). Возникают массивные носовые, желудочно-кишечные, маточные и другие кровотечения, которые нередко являются непосредственной причиной смерти. Беременность чаще заканчивается внутриутробной смертью плода, выкидышем, преждевременными родами. Из родившихся живыми половина детей погибает в течение месяца. Летальность у беременных регистрируется у 10%, а в III триместре беременности — 20–40%, в некоторых случаях 70% [6, 7].

Диагностика. Диагноз ГЕ устанавливается на основании клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. Основанием для предположения о ГЕ являются:

- пребывание в пределах инкубационного периода в неблагополучных по ГЕ регионах;
- сведения о потенциально возможной контаминации источников водоснабжения;
- несоблюдение правил личной гигиены;
- указания о подобных случаях заболевания среди окружающих больного;
- преимущественно болеют не дети, а взрослые молодого возраста (15–40 лет);
- преобладание безжелтушных форм заболевания;
- симптомы заболевания, подобные гепатиту А;
- отсутствие улучшения состояния больного при появлении желтухи;
- выявление тяжелых форм заболевания с симптомами печеночной энцефалопатии, чаще у беременных

во второй половине беременности, раннем послеродовом периоде или у кормящих матерей;

- клинические симптомы заболевания, подобные вирусному гепатиту А;
- выявление тяжелых форм с симптомами печеночной энцефалопатии, особенно у беременных во второй половине беременности, раннем послеродовом периоде или у кормящих матерей;
- исключение вирусных гепатитов иной этиологии по данным отрицательных результатов исследования сыворотки крови больных на наличие маркеров острой фазы гепатитов;
- гиперферментемия (АЛТ, АСТ);
- гипербилирубинемия (преимущественно за счет связанной фракции);
- обнаружение анти-HEV-IgM методом ИФА в сыворотке крови, которые появляются в крови через 3–4 недели после заражения и исчезают через несколько месяцев;
- обнаружение методом ПЦР РНК вируса ГЕ.

Интерпретация результатов: при выявлении антител класса IgM к вирусу ГЕ методом ИФА в сыворотке крови или РНК вируса ГЕ методом ПЦР в фекалиях или сыворотке крови заболевание считается этиологически подтвержденным и подлежит обязательному учету и регистрации как острый вирусный гепатит уточненной этиологии [14].

Выявление анти-HEV-IgG рассматривается как ранее перенесенный гепатит E и является показателем иммунитета [8].

Серологическое обследование на наличие антител класса IgM к вирусу ГЕ с диагностической целью проводят по клиническим показаниям и всем лицам, поступившим в инфекционные стационары с предварительным диагнозом «вирусный гепатит».

Лечение. Необходима обязательная госпитализация в стационар беременных, родильниц в раннем послеродовом периоде и больных с тяжелым течением гепатита. Некоторые эксперты не рекомендуют госпитализацию в стационар больных с легкой и среднетяжелой формой заболевания. При вирусном ГЕ используется такой же комплекс лечебных мероприятий, как при других острых вирусных гепатитах легкой и средней степени тяжести течения. Этиотропная терапия не разработана. Больным с легкой формой заболевания назначают базисную терапию, кото-

рая включает соответствующую диету (стол № 5) и щадящий режим. Больным не рекомендуются жареные, копченые, маринованные блюда, свинина, баранина. Запрещается алкоголь. Пища должна содержать достаточное количество углеводов (каши, белый хлеб, картофель, мед, варенье, фрукты сладкие, спелые), полноценный животный белок (творог, нежирные сорта мяса, рыбы) и легкоусвояемые жиры (сливочное и растительные масла, нежирная сметана). Рекомендуется обильное питье (до 2–3 литров в сутки) некрепко заваренного чая с молоком, медом, вареньем, а также отвары шиповника, свежеприготовленных фруктовых и ягодных соков, компотов, щелочных минеральных вод.

Большим среднетяжелой формой ГЕ с целью дезинтоксикации назначают энтеросорбенты (Энтеросгель, Лактофильтрум, Энтеродез и др.), а при тошноте, рвоте — внутривенно капельно 5% раствор глюкозы, полиионные растворы и др. Пациентам с хронической алкогольной интоксикацией назначают Гептрал в первые две недели внутривенно по 800 мг ежедневно, затем по 2–4 таблетки в день. В случаях с выраженным холестатическим синдромом рекомендуются препараты урсодезоксихолиевой кислоты (Урсосан, Урсофальк, Урсодекс), энтеросорбенты, жирорастворимые витамины А и Е. При тяжелом течении гепатита лечение проводится в отделениях (палатах) интенсивной терапии с использованием всех средств и методов, направленных на профилактику и лечение печеночной энцефалопатии, тромбгеморрагического синдрома; применяют ингибиторы протеаз, оксигенотерапию, экстракорпоральные методы детоксикации, вводят криоплазму. При развитии гепатита Е у беременных искусственное прерывание беременности не рекомендуется. В родах следует стремиться к их укорочению и обезболиванию. Выписку из стационара производят после нормализации клинических и биохимических показателей с последующим диспансерным наблюдением через 1, 3 месяца после выписки.

Реконвалесценты ГЕ должны находиться на диспансерном учете в течение 1–3 месяцев в зависимости от их состояния, динамики результатов биохимических показателей крови. При отсутствии клинических и лабораторных отклонений от нор-

мальных показателей они могут быть сняты с учета. В течение 6 месяцев противопоказаны профилактические прививки, кроме противостолбнячного анатоксина и антирабической вакцины. Нежелательно проведение плановых операций, назначенные гепатотоксических препаратов в течение 6 месяцев после перенесенного заболевания. Реконвалесцентам со стойко умеренным повышением активности АЛТ и АСТ целесообразно назначение одного из гепатопротекторов: Фосфоглива по 2 капсулы 3 раза в сутки, Силимара по 1 капсуле 3 раза в день, препаратов урсодезоксихолиевой кислоты по 15 мг/кг в сутки. Прогноз при гепатите Е благоприятный.

Профилактика. Основными мероприятиями при гепатите Е являются санитарно-гигиенические и ветеринарно-санитарные мероприятия, направленные на разрыв фекально-орального механизма передачи возбудителя. В целях профилактики гепатита Е большое значение имеет санитарно-просветительная работа среди населения, которая направлена на разъяснение опасности использования воды из открытых водоемов (каналов, рек) для питья, мытья овощей, фруктов. Лицам, выезжающим в эндемичные страны, рекомендуется не употреблять воду из случайных источников, не есть продукты, не прошедшие термическую обработку и т. д. Необходимо соблюдение ветеринарно-санитарных мероприятий: проведение профилактической дезинфекции на свиноводческих фермах перед переводом молодняка в помещения для постоянного пребывания, соблюдения поточности технологического процесса на предприятиях мясоперерабатывающей промышленности, особенно в убойных цехах и цехах первичной обработки туш. Вакцина проходит клинические испытания. ■

Литература

1. Балаян М. С. Вирусный гепатит Е // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатол., колопроктол. 1995, т. 5, № 2, с. 32–37.
2. Балаян М. С. Вирус гепатита Е у животных // Мир вирусных гепатитов. 2000, № 1, с. 3–4.
3. Быстрова Т. Н., Полянина А. В., Княгина О. Н. Характеристика гепатита Е-инфекции на территории с умеренным клима-

том // Медицинский альманах. 2010, № 2, с. 236–239.

4. Быстрова Т. Н., Полянина А. В., Княгина О. Н. Качественные и количественные параметры эпидемического процесса гепатит Е-инфекции на территории Среднеевропейского региона России // Мир вирусных гепатитов. 2010, № 1, с. 9–13.
5. Ибрагим Эль-Морси. Распространение гепатита Е среди населения эндемичных и неэндемичных регионов мира: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004. 19 с.
6. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1056 с.
7. Лекции по инфекционным болезням. Под ред. академика РАМН Н. Д. Ющука, член-корр. РАЕН Ю. Я. Венгерова. 3-е изд. М.: Медицина, 2007. 1032 с.
9. Михайлов М. И., Шахгильдян И. В., Ощипенко Г. Г. Энтеральные вирусные гепатиты. М., 2007. 349 с.
9. Михайлов М. И., Замятина Н. А., Полещук В. Ф. Вирусный гепатит Е. Проблемы изучения // Вопр. вирусол. 2005, № 3, с. 20–22.
10. Рахимов С. Г. Эпидемиологические особенности гепатитов А и Е в организованных воинских коллективах, дислоцированных на территории с высокой активностью эпидемического процесса. Автореф. дисс. ... к. м. н. Н. Новгород, 2005. 24 с.
11. Солонин С. А., Кюрегян К. К. и др. Циркуляция вируса гепатита Е в свиноводческом хозяйстве // Мир вирусных гепатитов. 2009, № 1, с. 26–30.
12. Справка к докладу профессора М. И. Михайлова, к. м. н. Е. Ю. Малинниковой и к. б. н. К. К. Кюрегяна «Автохтонный гепатит Е» на заседании Бюро Отделения профилактической медицины 2 ноября 2010 г.
13. Хоронжевская-Муляр И. С., Шевченко Г. Н., Мартынюк Г. А. и др. Распространенность вирусного гепатита Е среди работников свиноферм на неэндемичной территории Ровенской области Северо-Западной части Украины / Матер. конф. «Эпидемиол., диагн. и профил. вирусных гепатитов». СПб, 2006. С. 116.
14. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И. Н. Блохиной». Гепатит Е — инфекция: эпидемиология, диагностика, профилактика. Методические рекомендации. 2011. С. 25.
15. Emerson S. U., Arankalle V. A., Purcell R. H. Thermal stability of hepatitis E virus // J. Infect. Dis. 2005, sep. 1, 192 (5): p. 930–933.



Активность интерферона в комбинации с антиоксидантами против ДНК- и РНК-содержащих вирусов человека

А. А. Штро

А. В. Слита, кандидат биологических наук

Л. А. Карпинская

А. В. Галочкина

В. В. Зарубаев, кандидат биологических наук

ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: инфекция, вирус, геном, иммунная система, интерферон, грипп, герпес, минимальная токсическая доза, противовирусная активность, антиоксидант, индекс селективности.

Несмотря на успехи в разработке новых вакцин и противовирусных препаратов, грипп продолжает оставаться трудноконтролируемой инфекцией. Благодаря особенностям репродукции и организации генома, вирус гриппа способен к изменчивости двух типов — генному дрейфу (постепенной смене антигенных свойств) и генному шифту (появлению в человеческой популяции вируса с принципиально новыми антигенными характеристиками). Высокая скорость изменчивости позволяет вирусу, с одной стороны, ускользать от иммунного ответа хозяина, а с другой — в течение нескольких вирусных поколений вырабатывать устойчивость к противовирусным препаратам.

Новые вирусы гриппа птиц H5N1 и свиней H1N1, инфицирующие людей в последние годы, являются опасными патогенами человека. Большинство человеческих изолятов вируса устойчивы к действию современных противогриппозных препаратов — амантадина и римантадина [1], а некоторые и осельтамивира [2, 3], а также способны эффективно подавлять интерфероновый ответ организма [4]. Помимо этого, поверхностные антигены этих вирусов являются новыми для иммунной системы человека, вследствие чего к ним отсутствует коллективный иммунитет. Перечисленные свойства делают неэффективными такие способы защиты человека, как химиотерапия, специфический иммунный ответ и система интерферона.

На сегодняшний день лишь две вирусные мишени используются для направленного действия химиопрепаратов. Это, во-первых, белок M2 вируса гриппа, играющий роль

Контактная информация об авторах для переписки:
zarubaev@influenza.spb.ru

ионного канала в вирусной мембране, который блокируют препараты адамантанового ряда — римантадин и амантадин [5]. Во-вторых, мишенью для лекарственного вмешательства является вирусная нейраминидаза — фермент, необходимый для почкования вирусных частиц и проявления инфекционных свойств вируса, против которой эффективны нейраминидазные ингибиторы занамивир (5-(ацетиламино)-4-[(аминоиминометил)-амино]-2,6-ангидро-3,4,5-тридезоксид-D-глицеро-D-галактон-2-еновая кислота), осельтамивир [6] и перамивир ((1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-ацетамидо-2-этил-бутил]-4-(диаминометилиденамино)-2-гидрокси-циклопентан-1-карбоновая кислота) [7].

Обе группы соединений имеют свои недостатки. В отношении группы производных адамантана можно отметить сравнительно высокую токсичность, узкий спектр действия и быстрое формирование устойчивости к ним вируса. Для ингибиторов нейраминидазы также характерно формирование резистентности и высокая стоимость синтеза, что делает эти препараты менее доступными для широкого использования.

Герпетические инфекции представляют собой группу инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами герпеса человека. На территории России и в странах СНГ от хронической герпетической инфекции страдает не менее 22 миллионов человек [5]. Этому возбудителю принадлежит преобладающая роль в этиологии спонтанных абортов и преждевременных родов, в нарушении эмбрио- и органогенеза, врожденной патологии новорожденных. В целом, почти треть населения Земли поражена герпетической инфекцией и у 50% из них ежегодно наблюдаются рецидивы заболевания, так как иммунитета против этой вирусной инфекции нет. Около 90% городского населения во всех странах мира инфицировано одним или несколькими типами вируса герпеса, а рецидивирующие герпетические инфекции наблюдаются у 9–12% жителей разных стран. Инфицированность и заболеваемость постоянно растут, опережая естественный прирост населения Земли. Особенно быстро увеличивается число зарегистрированных случаев генитального герпеса (увеличилось на 168% за последнее десятилетие).

В настоящее время существуют специфические противовирусные препараты для лечения инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса, вирусом *Varicella zoster*, и цитомегаловирусной инфекции. Препаратами выбора для терапии герпеса являются аналоги нуклеозидов — ацикловир, ганцикловир, валацикловир, пенцикловир и фамцикловир. Среди препаратов, рекомендуемых в настоящее время для лечения герпетической инфекции, аналоги нуклеозидов являются единственными, обладающими доказанной эффективностью.

Несмотря на наличие на рынке набора перечисленных препаратов, вирусы герпеса способны вырабатывать к ним устойчивость, что существенно снижает эффективность противовирусной химиотерапии, а в тяжелых случаях и ставит под угрозу жизнь пациента. Поэтому по-прежнему актуальными являются поиск и разработка эффективных и дешевых противогерпетических препаратов возможно более широкого спектра действия.

Проблема иммунотерапии представляет интерес для врачей практически всех специальностей в связи с широким спектром противовирусной активности иммуномодулирующих препаратов из-за неуклонного роста инфекционно-

воспалительных заболеваний на фоне низкой эффективности проводимой базовой терапии, злокачественных новообразований, аутоиммунных и аллергических заболеваний, системных заболеваний, вирусных инфекций, обуславливающих высокий уровень заболеваемости, смертности и инвалидности.

При терапии как гриппозной, так и герпетической инфекций в настоящее время широко применяются препараты интерферонов в инъекционной и местной формах. При составлении лекарственной формы в конечную комбинацию добавляются антиоксиданты, препятствующие окислительному разрушению молекул интерферона и способствующие сохранности биологической активности лекарственного продукта. В то же время ряд исследований [1, 2] указывает на наличие противовирусной активности и у самих антиоксидантов. Однако результаты контролируемых клинических испытаний подобных комбинаций не выявили достоверных различий в их эффективности по сравнению с монопрепаратом интерферона [3, 8–11]. Целью настоящего исследования было экспериментальное изучение противовирусной активности рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b (далее ИФН альфа-2b) в комбинации с антиоксидантами в культуре клеток в отношении вируса гриппа и вируса простого герпеса человека.

Материалы и методы

Препараты. В работе использовали препараты: ИФН альфа-2b, аскорбиновая кислота, Унитиол, бензокаин, альфа-токоферола ацетат, таурин. Из полученных препаратов готовили комбинации, соблюдая следующие соотношения:

- ИФН альфа-2b + аскорбиновая кислота (в соотношении 10000 МЕ: 0,16 мг);
- ИФН альфа-2b + аскорбиновая кислота + альфа-токоферола ацетат (в соотношении 10000 МЕ:0,16 мг:1,1 мг);
- ИФН альфа-2b + таурин (в соотношении 10000 МЕ:0,2 мг);
- ИФН альфа-2b + таурин + бензокаин (в соотношении 10000 МЕ:0,2 мг:1,1 мг);
- ИФН альфа-2b + Унитиол (в соотношении 10000 МЕ:0,2 мг);
- контроль — ИФН альфа-2b.

Соотношения препаратов были основаны на содержании антиоксидантов в конечных лекарственных формах интерферона.

Из полученных комбинаций готовили серии трехкратных разведений на среде MEM (minimal essential medium) для культур клеток («Биолот», Санкт-Петербург, кат. № 1.3.3), начиная с концентрации по интерферону 5×10^6 МЕ/мл, и использовали полученные разведения для тестирования противовирусной активности комбинаций.

Вирусы. В работе использовали вирус гриппа А/Калифорния/07/09 (H1N1)pdm09 и вирус простого герпеса 1-го типа (штамм ЕС) из коллекции вирусных штаммов ФГБУ НИИ гриппа. Вирус гриппа пассировали в клетках MDCK (Madin-Darby canine kidney cell line) (ATCC #CCL-34), вирус герпеса — в клетках Vero (клетки почек зеленой мартышки) (ATCC #CCL-81) при 36 °C в атмосфере 5% CO₂.

Оценка токсичности препаратов. Для контроля токсичности полученных препаратов и их комбинаций соедине-

Таблица 1

Противовирусная активность интерферона в комбинации с антиоксидантами в отношении вируса гриппа А/Калифорния/07/09 (H1N1)pdm09 в культуре клеток MDCK по данным теста на гемагглютинацию

Интерферон, концентрация (МЕ/мл)	Инфекционный титр вируса в присутствии интерферона при добавлении антиоксиданта (IgEID ₅₀ /0,2 mL) в соотношении				
	Аскорбиновая кислота (10 000 МЕ:0,16 мг)	Унитиол (10 000 МЕ:0,2 мг)	Аскорбиновая кислота + альфа-токоферола ацетат (10 000 МЕ:0,16 мг:1,1 мг)	Таурин + бензокаин (10 000 МЕ:0,2 мг:1,1 мг)	Без добавок
IC ₅₀ интерферона МЕ/мл	4,4 × 10 ³	4,5 × 10 ³	4,4 × 10 ³	6,5 × 10 ²	5,9 × 10 ⁴

Таблица 2

Противовирусная активность интерферона в комбинации с антиоксидантами в отношении вируса простого герпеса (штамм ЕС) в культуре клеток Vero

Интерферон, концентрация (МЕ/мл)	Инфекционный титр вируса в присутствии интерферона при добавлении антиоксиданта (IgEID ₅₀ /0,2 mL) в соотношении				
	Аскорбиновая кислота (10 000 МЕ:0,16 мг)	Унитиол (10 000 МЕ:0,2 мг)	Аскорбиновая кислота + альфа-токоферола ацетат (10 000 МЕ:0,16 мг:1,1 мг)	Таурин + бензокаин (10 000 МЕ:0,2 мг:1,1 мг)	Без добавок
IC ₅₀ интерферона МЕ/мл	2,7 × 10 ³	6,4 × 10 ²	2,7 × 10 ³	2,8 × 10 ²	9,6 × 10 ⁵

Таблица 3

MTD и ингибирующая концентрация исследуемых комбинаций в отношении вируса гриппа

Интерферон, концентрация (МЕ/мл)	Инфекционный титр вируса в присутствии интерферона при добавлении антиоксиданта (IgEID ₅₀ /0,2 mL) в соотношении					
	Аскорбиновая кислота (10 000 МЕ:0,16 мг)	Унитиол (10 000 МЕ:0,2 мг)	Таурин (10 000 МЕ:0,2 мг)	Аскорбиновая кислота + альфа-токоферола ацетат (10 000 МЕ:0,16 мг:1,1 мг)	Таурин + бензокаин (10 000 МЕ:0,2 мг:1,1 мг)	Без добавок
Минимальная токсическая доза по интерферону, МЕ/мл	1,7 × 10 ⁵	1,7 × 10 ⁵	1,7 × 10 ⁶	1,7 × 10 ⁵	1,7 × 10 ⁴	1,7 × 10 ⁶
Индекс селективности	38,6	37,8	41,5	38,6	26,2	28,8

Таблица 4

MTD и ингибирующая концентрация исследуемых комбинаций в отношении вируса простого герпеса 1-го типа

Интерферон, концентрация (МЕ/мл)	Инфекционный титр вируса в присутствии интерферона при добавлении антиоксиданта (IgEID ₅₀ /0,2 mL) в соотношении					
	Аскорбиновая кислота (10 000 МЕ:0,16 мг)	Унитиол (10 000 МЕ:0,2 мг)	Таурин (10 000 МЕ:0,2 мг)	Аскорбиновая кислота + альфа-токоферола ацетат (10 000 МЕ:0,16 мг:1,1 мг)	Таурин + бензокаин (10 000 МЕ:0,2 мг:1,1 мг)	Без добавок
Минимальная токсическая доза по интерферону, МЕ/мл	1,7 × 10 ⁴	1,7 × 10 ⁴	1,7 × 10 ⁶	1,7 × 10 ⁴	1,7 × 10 ³	> 5 × 10 ⁶
Индекс селективности	6,3	26,6	32,7	6,3	6,1	5,2

Таблица 5

Противовирусная активность антиоксидантов в отношении вируса простого герпеса (штамм ЕС) в культуре клеток Vero

Препарат	Титр вируса (IgEID ₅₀ /0,2 mL) при концентрации препарата (мкг/мл)													
	10000		3000		1000		300		100		30		0	
	Грипп	Герпес	Грипп	Герпес	Грипп	Герпес	Грипп	Герпес	Грипп	Герпес	Грипп	Герпес	Грипп	Герпес
Аскорбат	Токс.	Токс.	Токс.	Токс.	5,5	Токс.	6,0	Токс.	6,0	3,0	6,5	3,5	6,5	3,5
Таурин	5,5	1,0	6,5	2,5	6,5	2,5	6,5	3,5	6,0	3,5	5,5	3,5		
Унитиол	Токс.	Токс.	Токс.	Токс.	Токс.	Токс.	5,5	Токс.	6,0	2,0	6,5	3,0		
Токоферола ацетат	Токс.	Токс.	Токс.	Токс.	6,0	3,0	6,5	3,5	6,5	3,5	6,5	3,5		

ния вносили в лунки отдельных планшетов и инкубировали 2 суток при 37 °С. По истечении этого срока клетки промывали 2 раза по 5 минут фосфатно-солевым буфером и количество живых клеток оценивали при помощи микротетразолиевого теста (МТТ). С этой целью в лунки планшетов добавляли по 100 мкл раствора (5 мг/мл) 3-(4,5-диметилтиазолил-2) 2,5-дифенилтетразолия бромида (ICN Biochemicals Inc., Aurora, Ohio) на физиологическом растворе. Клетки инкубировали при 37 °С в атмосфере 5% CO₂ в течение 2 часов и промывали 5 минут фосфатно-солевым буфером. Осадок растворяли в 100 мкл на лунку ДМСО (диметилсульфоксид), после чего оптическую плотность в лунках планшетов измеряли на многофункциональном ридере Victor 1420 (Perkin Elmer, Finland) при длине волны 535 нм. Концентрацию считали токсической, если оптическая плотность соответствующих лунок была в два и более раз меньше, чем в контроле клеток без вируса и препаратов. Минимальную использованную концентрацию, приводящую к такому эффекту, считали минимальной токсической дозой (МТД).

Титрование вируса гриппа. Тестируемые препараты вносили в лунки 96-луночных планшетов с монослоем клеток MDCK и инкубировали в течение 1 часа. Из исходной вирусосодержащей жидкости готовили серию десятикратных разведений на среде MEM. Клетки заражали серийными десятикратными разведениями материала от 10⁰ до 10⁻⁶ и инкубировали в термостате при 36 °С в атмосфере 5% CO₂ в течение 48 часов. По окончании срока инкубации культуральную жидкость переносили в лунки планшета для иммунологических реакций, после чего добавляли равный объем 1% куриных эритроцитов в физиологическом растворе и инкубировали 1 час при комнатной температуре.

Уровень репродукции вируса в лунках панели оценивали по реакции геммагглютинации (РГА) эритроцитов. За титр вируса принимали величину, противоположную десятичному логарифму наибольшего разведения вируса, способного вызвать положительную РГА, и выражали в логарифмах 50% экспериментальной инфекционной дозы вируса (lgEID₅₀). О вирусингибирующем действии препаратов судили по снижению титра вируса в присутствии препарата по сравнению с соответствующими контрольными лунками без препаратов.

Титрование вируса герпеса. Тестируемые препараты вносили в лунки 96-луночных планшетов с монослоем клеток Vero и инкубировали в течение 1 часа при 36 °С в атмосфере 5% CO₂. Десятикратные разведения вирусосодержащего материала добавляли к клеткам и инкубировали в тех же условиях в течение 48 часов. По истечении этого срока клетки промывали 2 раза по 5 минут фосфатно-солевым буфером и количество живых клеток оценивали при помощи микротетразолиевого теста (МТТ), как описано выше («Оценка токсичности препаратов»). Вирус считали присутствующим в лунке (реакция положительна), если ее оптическая плотность была в два и более раз ниже, чем в контрольных лунках без вируса и без препарата. За титр вируса принимали величину, противоположную десятичному логарифму наибольшего разведения вируса, способного вызвать положительную реакцию, и выражали в логарифмах 50% экспериментальной инфекционной дозы вируса (lgEID₅₀).

Защита от гриппа и ОРВИ для всей семьи



генферон® лайт

- ➔ **Интерферон альфа-2b**
иммуномодулирующее,
противовирусное,
антибактериальное действие
- ➔ **Таурин**
антиоксидантное,
противовоспалительное,
репаративное действие



BIOCAD
Biopharmaceutical Company

ЗАО «Биокад», 198515, г. Санкт-Петербург, Петродворцовый район, п. Стрельна,
ул. Связи, д. 34, Лит. А. Тел. +7 (812) 380-49-33, факс+7 (812) 380-49-34
www.biocad.ru

Обработка данных. Обработку результатов (расчет 50% эффективных доз) проводили при помощи программы линейной регрессии пакета Microsoft Excel. На основании полученных данных для каждого препарата и для интерферона в каждой комбинации препаратов рассчитывали 50% ингибирующую концентрацию (IC_{50}), т. е. концентрацию соединения, снижающую вирусную продукцию вдвое, а также индекс селективности, представляющий собой отношение MTD к IC_{50} .

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты тестирования противовирусной активности испытуемых препаратов против вирусов гриппа и герпеса суммированы в табл. 1–4.

Уровень противовирусной активности испытанных комбинаций, оцениваемый по значению IC_{50} , существенно различался, в ряде случаев достигая 100 раз («интерферон + таурин + бензокаин» по сравнению с монопрепаратом интерферона в случае вируса гриппа). Все добавки антиоксидантов повышали уровень противовирусной активности интерферона по сравнению с монопрепаратом интерферона.

С учетом уровня токсичности были рассчитаны индексы селективности, показывающие, во сколько раз уровень цитотоксичности превосходит уровень противовирусной активности для каждой комбинации. По этому показателю оптимальной комбинацией, превосходящей все остальные, оказалась комбинация интерферона с таурином, превосходящая интерферон в виде монопрепарата примерно в полтора раза в случае вируса гриппа и в шесть раз — в случае вируса герпеса.

Для выяснения вопроса о наличии противовирусной активности у самих препаратов антиоксидантов в отдельной группе опытов были изучены вирусингибирующие свойства антиоксидантов. Результаты экспериментов суммированы в табл. 5.

Как следует из представленных результатов, по уровню токсичности антиоксиданты в виде монопрепаратов существенно не отличались от антиоксидантов в составе комбинаций с интерфероном. В то же время два из них — таурин и Унитиол — обладали прямой противовирусной активностью, которая была более выраженной у таурина. Уровень ее был несколько ниже, чем в комбинации с интерфероном, что позволяет предполагать синергидное действие этих препаратов при сочетанном применении.

Выводы

Проведенная нами научно-исследовательская работа позволила наглядно продемонстрировать, что комбинация интерферона с тем или иным антиоксидантом обладает более высокой противовирусной активностью по сравнению с монопрепаратом интерферона (как в отношении пандемического штамма вируса гриппа, так и в отношении вируса простого герпеса 1-го типа). По результатам нашего исследования установлено, что наибольшей противовирусной активностью обладает комбинация «интерферон + таурин + бензокаин», а самым высоким индексом селективности — «интерферон + таурин». Интересным наблюдением стало то, что таурин, как и другие антиоксиданты, проявляет собственную противовирусную активность, но в отличие от других даже в максимальных исследованных дозах (5000 мкг/мл)

это вещество не оказывает цитотоксического действия на клеточную культуру.

С учетом полученных результатов представляется целесообразным проведение экспериментов по изучению противовирусной активности и цитопротективного действия рассмотренных в настоящей работе комбинаций на животных моделях вирусных инфекций — летальной гриппозной пневмонии и летального герпетического энцефалита. В таких условиях могут быть реализованы как прямые противовирусные эффекты препаратов, как показано в настоящем исследовании, так и опосредованные эффекты, требующие для своего проявления взаимодействия клеточных субпопуляций и наличия иных, не прямых вирусных факторов патогенности, которые есть при инфекции в целостном организме и отсутствуют в гомогенной клеточной культуре. ■

Литература

1. Васильев А. Н. Оценка влияния антиоксидантов на специфическую противовирусную активность интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного в отношении вируса простого герпеса в культуре клеток // Антибиотики и химиотерапия. 2010, № 7, с. 20–25.
2. Васильев А. Н., Дерябин П. Г., Галегов Г. А. Противовирусная активность антиоксидантов и их комбинаций с интерфероном альфа-2b человеческим рекомбинантным в отношении вируса гриппа птиц А/Н5N1 // Цитокины и воспаление. 2011, т. 10, № 2, с. 32–36.
3. Зайцев А. А., Аленидзе Д. Н., Салафет О. В., Синопальников А. И. Терапевтическая эффективность препаратов интерферона в лечении острого бронхита // Фарматека. 2011, № 5, с. 80–85.
4. Горелов А. В., Грачева Н. М., Феклисова Л. В., Погорелова О. О. Результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности препаратов интерферона-альфа в суппозиториях у детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями // Инфекционные болезни. 2009, № 3, с. 40–47.
5. Scholtissek C., Quack G., Klenk H. D., Webster R. G. How to overcome resistance of influenza A viruses against adamantane derivatives // Antiviral Res. 1998; 37: 83–95.
6. Woodhead M., Lavanchy D., Johnston S., Colman P., Fleming D. Neuraminidase inhibitors: progress in the management of influenza // Int J Clin Pract. 2000, Nov; 54 (9): 604–610.
7. Mancuso C. E., Gabay M. P., Steinke L. M., Vanosdol S. J. Peramivir: an intravenous neuraminidase inhibitor for the treatment of 2009 H1N1 influenza // Ann Pharmacother. 2010, Jul-Aug; 44 (7–8): 1240–1249.
8. Зайцев А. А., Клочков О. И., Горелов А. В. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии // Вестник семейной медицины. 2009, № 5, с. 4–11.
9. Горелов А. В., Феклисова Л. В., Грачева Н. М., Каннер Е. В., Погорелова О. О., Целипанова Е. Е., Ше Ю. Ф., Черняева Е. В. Иммунотропная терапия острых респираторных вирусных инфекций в педиатрической практике — опыт клинического применения препаратов интерферона альфа // Consilium Medicum. Педиатрия. 2010, № 1, с. 72–80.
10. Горелов А. В., Феклисова Л. В., Плоскирева А. А., Мескина Е. Р., Литвинчук О. А., Черняева Е. В. Комплексная терапия вирусной диареи у детей — первые результаты открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования препаратов интерферона // Педиатрическая фармакология. 2011, т. 8, № 4, с. 106–114.
11. Горелов А. В., Феклисова Л. В., Грачева Н. М., Аленидзе Д. Н., Линькова Ю. Н., Салафет О. В., Черняева Е. В. Экзогенная интерферонизация как аспект этиопатогенетической терапии острых респираторных вирусных инфекций // Фарматека. 2011, № 15, с. 77–85.

Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики

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

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, управляемая инфекция, эффективность, иммунная прослойка, заболеваемость, общественное здоровье, противоэпидемические мероприятия, критерии качества, нормативные документы, охват прививками, серологические методы исследования.

На протяжении более чем 215-летней истории вакцинопрофилактика доказала свою исключительную эффективность в сохранении жизни людей, сокращении заболеваемости и смертности населения. По мнению экспертов ВОЗ вакцинация и чистая питьевая вода — единственные доказанные меры, реально влияющие на общественное здоровье. Вакцинация является самым эффективным и экономически выгодным профилактическим мероприятием, известным в современной медицине [1–3].

Благодаря иммунизации международному сообществу удалось достигнуть глобальной ликвидации оспы, ликвидации полиомиелита в большинстве стран мира, провозгласить цель элиминации кори и врожденной краснухи, резко снизить заболеваемость многими детскими инфекциями, обеспечить эффективную защиту населения в очагах ряда бактериальных и вирусных инфекций. Сегодня массовая вакцинация является фактором экономического роста в мировом масштабе. Вакцинация признана во всем мире стратегической инвестицией в охрану здоровья, благополучие индивидуума, семьи и нации с выраженным экономическим и социальным эффектом. По данным ВОЗ благодаря развернутым по всему миру программам вакцинации ежегодно удается сохранить 6 млн детских жизней. 750 тысяч детей не становятся инвалидами. Вакцинация ежегодно дарит человечеству 400 млн дополнительных лет жизни [4, 5].

Развитие программ иммунопрофилактики в России, нашедшее отраже-

ние в четырех редакциях Календаря иммунопрофилактики 1997, 2001, 2008 и 2011 гг. и Федеральном законе об иммунопрофилактике РФ 1998 г., позволило добиться значительных успехов. В соответствии с рекомендациями ВОЗ был резко сокращен список противопоказаний, узаконено одновременное введение всех положенных по возрасту вакцин, а также открыт доступ населения к использованию всех отечественных и зарубежных вакцин, лицензированных в России.

Стратегическая цель ВОЗ к 2015 году — снижение детской смертности на 66%, а от инфекционных заболеваний — на 25% [6]. Сегодня зарегистрированный охват вакцинацией составляет 106 млн детей в год, что позволяет предотвратить до 2,5 млн летальных исходов в мире ежегодно. К концу 2010 г. 130 из 193 (67%) стран — членов ВОЗ достигли 90% охвата DTP3 (diphtheria toxoid, tetanus toxoid and pertussis — дифтерия, столбняк, коклюш) вакцинации и 85% детей во всем мире получили ≥ 3 doses of DTP. Однако 19,3 млн детей не вакцинированы полностью и составляют группу риска заболеть и умереть от инфекций, от которых есть вакцины. Около 50% всех не вакцинированных детей живут в Конго, Индии и Нигерии [4].

26 мая 2012 года 65 сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения утвердила Глобальный план действий в отношении вакцин. Ассамблея призывает государства-члены применять концепцию и стратегии Глобального плана действий в отношении вакцин для разработки вакцин и компонентов иммунизации своих национальных стратегий и планов в области здравоохранения. ВОЗ отмечает, что настоящий век должен стать веком вакцин и имму-

низация станет основной стратегией профилактики [4].

Вакцинация относится к числу мероприятий, требующих значительных материальных затрат, поскольку предусматривает охват прививками широких слоев населения. В связи с этим важно иметь правильное представление об эффективности иммунизации. На сегодняшний день в арсенале практической медицины имеется большой перечень вакцинных препаратов. В России зарегистрировано более 100 наименований вакцин, число их увеличивается с каждым годом. Выбор вакцины для тех или иных целей должен осуществляться на основе критериев доказательной медицины, среди которых основными являются: доказанная эпидемиологическая эффективность и безопасность применения, продолжительность периода применения и количество примененных доз, а также экономичность [5, 7–9]. Состояние вакцинопрофилактики оценивается по трем группам критериев: показатели документированной привитости (охват прививками), показатели иммунологической или клинической эффективности (efficacy) и показатели эпидемиологической или полевой эффективности (effectiveness) [10, 11].

Показатели охвата прививками позволяют косвенно оценить возможное состояние популяционного иммунитета. Объективными критериями качества вакцинного препарата, а также состояния защищенности коллектива против того или иного инфекционного заболевания являются показатели иммунологической (клинической) и эпидемиологической (полевой) эффективности. Иммунологическая эффективность отвечает на вопрос: «Работает ли вакцина?», в то время как

эпидемиологическая эффективность: «Помогает ли прививка людям?» [10, 11]. Иными словами, иммунологическая эффективность вакцины и эффективность иммунизации как профилактического мероприятия — разные понятия. Если под иммунологической эффективностью вакцины принято понимать способность препарата вызывать выработку иммунитета у привитого, то эффективность иммунизации представляет собой различие в заболеваемости в группе привитых и непривитых лиц [10].

Качество профилактических (противоэпидемических) мероприятий, включая и иммунопрофилактику, оценивается по следующим основным критериям: полнота охвата подлежащих объектов/лиц данным мероприятием, своевременность его проведения и соответствие определенным требованиям, включая и лабораторные критерии [12]. Критерии качества мероприятий изложены в различных нормативных документах.

Качество проведения мероприятий оказывает большое влияние на эпидемический процесс, т. к. является одним из факторов, определяющих фактическую эффективность мероприятия по снижению заболеваемости. Некачественные мероприятия — мероприятия с низкой фактической эпидемиологической эффективностью. Некачественно проведенные мероприятия рассматриваются как активный фактор риска возникновения и распространения инфекционных заболеваний, поэтому при эпидемиологическом надзоре за инфекцией осуществляется сбор информации и динамическая оценка профилактических мероприятий. Контроль качества проведения мероприятий — это важная составляющая системы контроля, которая, в свою очередь, является компонентом системы управления эпидемическим процессом инфекционного заболевания.

Все указанные общие положения в полной мере относятся и к иммунопрофилактике. Особое значение качество вакцинопрофилактики имеет при вакциноуправляемых инфекциях, поскольку является основным фактором, влияющим на эпидемический процесс. Рост заболеваемости вакциноуправляемой инфекцией — это косвенный показатель недостаточной эффективности вакцинопрофилактики, что может быть следствием ряда

причин, прежде всего — некачественного проведения вакцинации населения.

Информационной основой для оценки качества иммунопрофилактики населения являются:

- формы государственной статистической отчетности:
 - № 5 «Сведения о профилактических прививках» полугодовая и годовая;
 - № 6 «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний по состоянию на 31 декабря отчетного года» (годовая);
- отчеты ЛПУ о выполнении плана профилактических прививок (ежемесячно);
- результаты серологического обследования «индикаторных» групп.

Качество проведения иммунопрофилактики включает следующие разделы:

1. Анализ выполнения плана профилактических прививок.
2. Оценка проведения иммунопрофилактики по документам («документированная» привитость).
3. Оценка фактической привитости по результатам иммунологического (серологического) мониторинга.

Анализ выполнения плана профилактических прививок. Рассчитывается процент выполнения плана профилактических прививок отдельно по каждому ЛПУ и в целом по району, городу и т. д. Выполнение плана прививок ниже, чем на 100%, может быть обусловлено недостаточным охватом прививками подлежащих лиц вследствие отказов от прививок, временными или постоянными медицинскими противопоказаниями, перебоями с обеспечением медицинскими иммунобиологическими препаратами (МИБП), отсутствием кадров, отсутствием вызова на прививку, а также с миграционными процессами, вследствие чего снижается численность подлежащего прививкам населения по сравнению с запланированным. Перевыполнение плана также может быть связано с миграцией (прибытие на территорию новых лиц, не включенных ранее в план), а также с неправильным планированием прививок и другими причинами. Причины невыполнения плана анализируются в оперативном режиме для принятия управленческих решений по улучшению качества иммунопрофилактики.

Анализируется удельный вес непривитых в каждом декретированном возрасте, а также структура причин непривитости по каждому виду прививки. Оценивается работа с лицами, отказывающимися от прививок, с временно выбывающими детьми, беженцами, переселенцами, выясняются причины отсутствия кадров, несвоевременного получения МИБП, несвоевременного вызова на прививки. Анализируется обоснованность медицинских отводов в соответствии с современными противопоказаниями и правильность оформления отводов, качество диспансерного наблюдения за больными детьми и другие показатели. На основании анализа причин неполного охвата прививками разрабатываются план мероприятий по их устранению.

Оценка проведения иммунопрофилактики по документам («документированная» привитость). Иммунопрофилактика по документам против инфекции, предусмотренной календарем прививок (туберкулез, гепатит А, дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, корь, эпидемический паротит, краснуха, гепатит В, грипп), оценивается в различных возрастных группах по следующим показателям: охват прививками, привитость и своевременность вакцинации.

Охват прививками отражает долю вакцинированных против инфекции (т. е. получивших хотя бы одну дозу вакцины) среди тех лиц, кто подлежал вакцинации согласно плану профилактических прививок. Охват прививками определяется среди лиц определенной возрастной группы, проживающих на определенной территории в изучаемый период времени. При расчете охвата прививками учитывают и детей, находящихся в стадии вакцинации (например, при расчете охвата детей первого года жизни вакцинацией против дифтерии учитывают всех детей, получивших хотя бы одну прививку).

Расчет ведется по формуле:

$$Ox = (A/B) \times 100,$$

где Ox — охват прививками (%), A — число детей определенного возраста (исполнилось в анализируемый период), получивших прививку, B — общее число детей данного возраста, состоящих на учете в ЛПУ.

Например, оценка полноты охвата вакцинацией против дифтерии детей в возрасте до одного года в 2000 г. в поликлинике № 1.

A — число детей, которые в возрасте до одного года в 2011 г. (т. е.

возраст до одного года — это значит от 0 до 11 месяцев 29 дней) и которые получили 1, 2 или 3 прививки против дифтерии, — 162 человека.

В — общее число детей в возрасте до одного года (0—11 месяцев 29 дней), состоящих на учете в ЛПУ на момент анализа (на 31 декабря 2011 г.), — 332 человека.

$$Ox = (A/B) \times 100 = (162/332) \times 100 = 48,8\%$$

Нормативные показатели для оценки полноты охвата прививками постоянно повышаются, но, как правило, охват прививками не должен быть ниже 95% для детей до трех лет и 97–98% в более старших возрастных группах. Низкий показатель охвата прививками детей до одного года связан с тем, что при расчетах учитываются также дети, родившиеся во второй половине года и не достигшие возраста начала прививок (3 мес).

Охват прививками косвенно отражает состояние иммунологической структуры населения при вакциноуправляемых инфекциях.

Опыт борьбы с различными инфекционными болезнями показал, что охват прививками на уровне 80–90% недостаточен для эффективного управления инфекцией и может привести к вспышкам и эпидемиям, а для ликвидации инфекции (на примере натуральной оспы) потребовался охват прививками на уровне 99%.

Привитость означает долю лиц, полностью привитых против инфекции (т. е. получивших законченный курс вакцинации), среди тех, кто должен быть полностью привит). При расчете привитости (в отличие от охвата прививками) учитывают только тех детей, которые получили законченную вакцинацию против инфекции (например, 3 прививки АКДС (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная), 3 прививки против полиомиелита, гепатита В и др.).

Формула расчета:

$$Pr = (A/B) \times 100,$$

где Пр — привитость (%), А — число детей определенного возраста (исполнилось в анализируемый период), получивших законченную вакцинацию, В — общее число детей данного возраста, состоящих на учете в ЛПУ.

Понятно, что если вакцинация против инфекции предполагает введение только 1 дозы прививки (туберкулез, корь, паротит, краснуха), то показатель привитости равен охвату прививками. Если полный курс вакцина-

ции включает введение нескольких доз (гепатит В, дифтерия, столбняк, полиомиелит), показатель привитости будет ниже показателя охвата прививками.

Своевременность прививок представляет долю лиц, получивших определенное число доз вакцины до достижения декретированного возраста, среди всех лиц декретированного возраста, и отражает своевременность проведения вакцинации в соответствии со сроками, установленными календарем прививок.

Расчет ведется по формуле:

$$Cn = (A/B) \times 100,$$

где Сп — своевременность прививок (%), А — число детей, получивших соответствующую прививку по достижении ими декретированного возраста, В — число детей декретированного возраста, состоящих на учете в ЛПУ.

Декретированным возрастом считаются:

- новорожденные (30 дней) — вакцинация против туберкулеза;
- 12 мес — вакцинация против дифтерии, коклюша, полиомиелита, вирусного гепатита В;
- 24 мес — первая ревакцинация против дифтерии, полиомиелита, ревакцинация против коклюша, вакцинация против кори, эпидемического паротита, краснухи;
- 36 мес — вторая ревакцинация против полиомиелита.

Например, оценка своевременности вакцинации против полиомиелита в поликлинике № 1 в 2010 г.:

А — число детей в 2010 г., полностью вакцинированных против полиомиелита (3 прививки) по достижении ими 12 мес, — 290 человек.

В — число детей, состоящих на учете в поликлинике № 1, которым в 2010 г. исполнилось 12 мес, — 296 человек.

$$Cn = (290/296) \times 100 = 98,0\%$$

Основываясь на указанных показателях для всех инфекций, входящих в Национальный календарь прививок, разработаны показатели для оценки работы ЛПУ. Например, при оценке иммунопрофилактики туберкулеза определяют:

- долю вакцинированных до 30 дней жизни;
- удельный вес детей, выписанных из родильного дома без прививки БЦЖ (бацилла Кальметта — Герена (*Bacillus Calmette—Guerin*, BCG; *Mycobacterium bovis*));
- удельный вес детей, привитых БЦЖ к 2 месяцам жизни, из числа не привитых в родильном доме;

- охват от числа отрицательных проб Манту в 7 лет;
- охват от числа отрицательных проб Манту в 14 лет.

Оценка фактической привитости по результатам иммунологического (серологического) мониторинга. Оценка качества иммунопрофилактики только по документации не всегда объективна. Существуют лица, которые в силу индивидуальных особенностей организма не способны к выработке полноценного иммунного ответа на качественно проведенную вакцинацию, их удельный вес среди населения может достигать 5–15%. У части людей отмечается повышенный уровень антител. После вакцинации количество людей с высоким и очень высоким уровнем антител может достигать 10–15% от числа привитых. Отсутствие полноценного иммунного ответа при проведенной вакцинации также следствие введения некачественного препарата, выбора неправильной тактики вакцинации и др. К сожалению, имеет место и оформление документов без проведения вакцинации. Поэтому оценка «документированной» привитости населения является обязательным, но не единственным методом контроля качества иммунопрофилактики.

Истинное состояние иммунитета населения при иммунопрофилактике определяется по результатам планового иммунологического (серологического) мониторинга.

Иммунологический (серологический) мониторинг — это слежение за состоянием популяционного, коллективного и индивидуального специфического иммунитета и неспецифической резистентности. Иммунологический мониторинг — это компонент подсистемы информационного обеспечения системы эпидемиологического надзора за инфекциями.

Иммунологический мониторинг проводится в следующих целях:

- слежение за интенсивностью и характером скрыто протекающего эпидемиологического процесса;
- выявление групп, территорий и времени риска;
- расшифровка причин возникновения единичных и групповых случаев заболеваний в домашних очагах и в организованных коллективах, ЛПУ;
- выявление признаков активизации эпидемиологического процесса;
- оценка истинной иммунной прослойки населения, объективная

Таблица 1

Защитные и максимальные титры антител у привитых (Медуницин Н. В., 2012)

Инфекции	Титры антител после вакцинации		Метод индикации антител
	Защитный титр	Максимальные титры	
Дифтерия	1:40	≥ 1:640	РПГА
Столбняк	1:20	≥ 1:320	РПГА
Коклюш	1:160	≥ 1:2560	РА
Корь	1:10	≥ 1:80	РНГА
	1:4	≥ 1:64	РТГА
Паротит	1:10	≥ 1:80	РТГА
Гепатит В	0,01 МЕ/мл	≥ 10 МЕ/мл	ИФА
Клещевой энцефалит	1:20	≥ 1:60	РТГА
Грипп	1:40	≥ 1:1260	РТГА

Таблица 2

Оценка коллективного иммунитета к управляемым инфекциям (Медуницин Н. В., 2012)

Инфекции	Методы определения антител	Контингент	Наличие антител	Допустимый процент вакцинированных с уровнем антител ниже защитного
Дифтерия, столбняк	РПГА	Дети	< 1:20	≤ 10%
		Взрослые	Серонегативные	≤ 20%
Корь	ИФА	Дети	Серонегативные	≤ 7%
Краснуха	ИФА	Дети	Серонегативные	≤ 4%
Паротит эпидемический	ИФА	Дети, вакцинированные однократно	Серонегативные	≤ 15%
		Дети, вакцинированные двукратно	Серонегативные	≤ 10%
Полиомиелит	РН	Дети	Серонегативные	≤ 20% к каждому штамму

оценка качества проводимой иммунопрофилактики.

При осуществлении мониторинга применяют различные серологические методы исследований (РНГА (реакция непрямой гемагглютинации), РТГА (реакции торможения гемагглютинации), ИФА (иммуноферментный анализ), РИФ (реакция иммунофлюоресценции), РА (реакция агглютинации), РН (реакция нейтрализации вируса) и др.), иммунологические методы, позволяющие оценивать состояние иммунитета и неспецифической резистентности.

Иммунологический мониторинг осуществляется в плановом порядке и по эпидемиологическим показаниям.

Плановым иммунологическим мониторингом охвачены:

- различные возрастные группы населения;
- контингенты эпидемиологического риска;
- индикаторные группы для оценки иммунопрофилактики.

По эпидемическим показаниям обследуются:

- больные инфекционным заболеванием;
- при подозрении на инфекционное заболевание;
- контактные с источником инфекции или фактором передачи;
- лица без документов о вакцинации в целях верификации прививочного анамнеза;
- по клиническим показаниям (дети групп риска поствакцинальных осложнений при проведении вакцинации).

Серологические исследования по определению напряженности иммунитета при оценке качества иммунопрофилактики являются многоцелевыми и предусматривают одновременное определение в сыворотке крови антител к дифтерии, столбняку, коклюшу, кори, эпидемическому паротиту и др. в определенных индикаторных группах:

- Дети 3–4 лет (посещающие дошкольные образовательные учреждения

(ДОУ)), получившие полный комплекс профилактических прививок против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, гепатита В, кори, эпидемического паротита, краснухи (за 6–12 мес до обследования).

- Дети 9–10 лет (школьники младших классов), получившие ревакцинацию против кори, эпидемического паротита, краснухи, 3 ревакцинации против полиомиелита и 2 ревакцинации против дифтерии и столбняка за 6–12 мес до обследования.
- Лица 15–17 лет (учащиеся школ, средних специальных учебных заведений), получившие прививку против дифтерии, столбняка за 6–12 мес до обследования.
- Лица в возрасте 23–25 лет (доноры, студенты вузов) и другие возрастные группы взрослых, привитые против дифтерии и столбняка.

В каждом районе численность каждой индикаторной группы должна быть 80–100 человек ежегодно (по 25–30 человек по ЛПУ, ДОУ). Результаты серологического обследования каждого человека вносятся в документы о прививке: форма № 63 (карта профилактических прививок), форма № 112 (карта индивидуального развития ребенка), прививочный сертификат и другие документы. Все серонегативные лица подлежат вакцинации — им вводится дополнительная доза вакцины с последующим контролем иммунологического сдвига.

При формировании групп следует придерживаться следующих принципов: единство места получения прививки, единство прививочного анамнеза, идентичность эпидемиологической ситуации.

Оценка фактической привитости проводится на основании сопоставления привитости детей по документации и результатов серологических исследований.

Для многих инфекций, при которых формируется гуморальный иммунитет, определен защитный титр антител, обеспечивающий устойчивость к заражению у привитых (табл. 1). Термин «защитный титр», естественно, является относительным понятием. Титры ниже защитного могут играть существенную роль в противoinфекционной резистентности, а защитные титры антител не являются абсолютной гарантией защиты.

Защищенным от инфекции считается человек, если в сыворотке крови

титр антител соответствует обозначенным в таблице титрам антител.

На основании указанных значений титров антител определяется защищенность от этих инфекций по каждой индикаторной группе по формуле:

$$Z = (A/B) \times 100,$$

где Z — защищенность от инфекций (%), A — число лиц, в сыворотке которых антитела обнаруживаются в защитных титрах и выше; B — число обследованных лиц, идеально привитых против инфекции по документам.

Кроме этого рассчитывают удельный вес лиц, в сыворотке которых антитела не определяются, определяются в минимальных титрах (не достигающих защитного уровня) и определяют в защитных титрах, а также оценивают уровень популяционного и коллективного иммунитета путем расчета средней геометрической титров антител, выраженной через двоичный логарифм.

Считается, что показатель защищенности при кори и краснухе должен быть не ниже 93% (допускается до 7% лиц с уровнем антител ниже протективного), при эпидемическом паротите — 85% (до 15% лиц с уровнем антител ниже протективного). В целом показатель защищенности должен быть 95% и выше (табл. 2). Для большинства инфекций, защита против которых обусловлена клеточными факторами (туберкулез, туляремия, бруцеллез и др.), «защитные титры» клеточных реакций после вакцинации не установлены.

Оценка эффективности иммунопрофилактики

Эффективность любого профилактического мероприятия, включая иммунопрофилактику, — это степень достижения необходимого результата за счет реализации данного мероприятия при отсутствии побочного действия или побочного действия в установленных границах. Выделяют эпидемиологическую, экономическую и социальную эффективность иммунопрофилактики.

Определение эпидемиологической эффективности вакцинации

В условиях плановой вакцинации контролируемые испытания являются непрактичными и неэтичными, поэтому применяют классические эпидемиологические исследования, детально описанные рядом авторов [7, 10, 12, 13]. Исследования эпидемиоло-

гической (полевой) эффективности прививки прямо отвечают на вопрос: «Помогает ли прививка людям?» Оценка эпидемиологической эффективности предусматривает сбор информации об уровне заболеваемости, проявлениях эпидемического процесса во времени, в пространстве и среди различных групп населения. Кроме того, проводится сопоставление заболеваемости на территории, где иммунизацию проводили, и на территории, где иммунизацию не проводили, при условии одинакового уровня заболеваемости на этих территориях в течение нескольких предыдущих лет. Основными критериями оценки эффекта массовой иммунизации служат не только показатели заболеваемости, но и смертности, изменения в характере очаговости, сезонности и цикличности, возрастной структуры болеющих, а также клинического течения соответствующей вакцине инфекционной болезни, которые учтены за достаточно длительный период времени до и после проведения прививок. Предусматривается определение индекса эффективности, коэффициента (показателя) защищенности, коэффициента тяжести клинического течения болезни.

Принято разграничивать потенциальную эпидемиологическую эффективность и фактическую эффективность мероприятия. Применительно к иммунопрофилактике потенциальная эпидемиологическая эффективность — это максимально достижимая возможность предупреждения и снижения заболеваемости при осуществлении вакцинопрофилактики по данной схеме данным препаратом. Потенциальная эффективность иммунопрофилактики тождественна понятию «профилактическая эффективность вакцины».

Фактическая эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики определяется как реально достигнутое снижение и предупреждение заболеваемости в результате проведения вакцинопрофилактики по данной схеме данным препаратом.

Оценка потенциальной эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики определенной вакциной проводится в рамках работ по регистрации новой вакцины по специальной утвержденной программе. Такой опыт проводится только в условиях специально организованного контролируемого полевого эпидемиологического эксперимента [7, 8, 14, 15].

Сохраняются все общие положения дизайна данного вида эксперимента с внесением дополнительных требований, специфических для оценки иммунопрофилактики:

- Члены групп должны быть равнозначны по всем характеристикам, кроме подверженности вакцинации.
- Опытная группа получает испытываемую вакцину, а контрольная — плацебо («наполнитель» вакцины без антигена) или вместо плацебо вводят препарат сравнения. Требуется идентичность схемы иммунизации, дозировки и места введения испытываемой вакцины и препарата сравнения.
- Опытная и контрольная группы формируются на основе индивидуальной или групповой выборки. Если единичей выборки принимается один человек, тогда все лица должны принадлежать к одному коллективу. Такая выборка «через одного» создает в коллективе 50% иммунную прослойку, что влияет на распространение инфекции в контрольной группе и искусственно занижает эпидемиологическую эффективность вакцинации. Предпочтительнее является групповая выборка (например, группы в дошкольных образовательных учреждениях), особенно при широко распространенных инфекциях и одинаковой интенсивности эпидемического процесса инфекции в разных группах.
- Репрезентативная численность групп определяется расчетным путем исходя из ожидаемой минимальной заболеваемости ожидаемой инфекцией и минимального индекса эффективности, принятого как существенный для данной вакцины.
- Распределение на опытную и контрольную группы осуществляется случайно-выборочным методом (рандомизация), поэтому эксперимент носит название «рандомизированный».
- Участники эксперимента находятся в обычных условиях жизни («полевых» условиях).
- Эксперимент является двойным слепым.
- Сроки наблюдения для оценки заболеваемости в опытной и контрольной группах выбираются с учетом сезонного подъема данного заболевания в основном не меньше 10–12 мес.
- Необходим качественный и полный сбор данных о случаях заболеваний в группах. Учитываются все случаи инфекции независимо от клини-

ческих проявлений, в т. ч. со стертыми (инаппарантными) формами инфекций, для чего должна быть организована качественная диагностика.

Потенциальная эффективность вакцинопрофилактики оценивается по двум основным показателям: индексу эффективности и коэффициенту эффективности (показателю защищенности).

Индекс эффективности вакцинопрофилактики против той или иной инфекции отражает отношение заболеваемости в группе непривитых и привитых данным препаратом, т. е. показывает, во сколько раз заболеваемость среди привитых ниже, чем заболеваемость среди непривитых.

Рассчитывается по формуле:

$$ИЭ = B/A,$$

где ИЭ — индекс эффективности, А — заболеваемость привитых лиц, В — заболеваемость непривитых лиц. Выражается в разгах. Этот показатель аналогичен показателю «относительный риск» (Relative Risk, RR).

Коэффициент эффективности (показатель защищенности) характеризует удельный вес лиц из числа привитых, защиту которых от инфекции обеспечила именно вакцинация данным препаратом.

Формула расчета:

$$КЭ = ((B - A)/B) \times 100,$$

где КЭ — коэффициент эффективности (%), А — заболеваемость привитых лиц, В — заболеваемость непривитых лиц.

Коэффициент эффективности — наиболее предпочтительный показатель, поскольку показывает только эффект вакцинации, без влияния других профилактических факторов, которые могут иметь место в контрольной и опытной группах.

Фактическая эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики осуществляется после регистрации новой вакцины в период ее массового применения.

Оценка фактической эффективности вакцинопрофилактики представляет собой не разовое исследование, а постоянно проводимый анализ при осуществлении эпидемиологического надзора за инфекцией, является компонентом оперативного и ретроспективного эпидемиологических анализов.

Фактическая эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики оценивается в ходе неконтролируе-

мого эпидемиологического эксперимента следующими способами:

- сопоставляется заболеваемость до и после внедрения вакцинопрофилактики среди данного населения на определенной территории;
- сравнивается заболеваемость на территории (среди определенных групп населения), где проводилась иммунопрофилактика, и на территории (среди групп), где иммунопрофилактика не проводилась, при условии одинакового уровня заболеваемости на этих территориях (в группах) в течение нескольких предыдущих лет;
- сопоставляется не только показатель заболеваемости, но и другие количественные и качественные проявления эпидемического процесса инфекции: смертность, инвалидизация, структура заболеваемости по возрасту, полу, социальным характеристикам, тяжесть течения заболевания, показатели очаговости, вспышечная заболеваемость, характер многолетней динамики, сезонность и др.;
- неконтролируемый эпидемиологический эксперимент не предполагает наличие опытной и контрольной групп, но все анализируемые показатели (заболеваемость, смертность, тяжесть течения заболевания и другие) могут оцениваться и сравниваться среди привитых и непривитых лиц. Только эти группы не являются равнозначными, они специально не формируются, а образуются естественным путем при массовой вакцинации населения в силу временных или постоянных противопоказаний к вакцинации, миграционных процессов или недостаточного охвата прививками. Более информативные данные будут получены, если сравнивать показатели в одних возрастных или профессиональных группах, в одни и те же сроки, на одной и той же территории.

Потенциальная эпидемиологическая эффективность вакцинации зависит прежде всего от иммуногенности вакцины, а также от выбора тактики вакцинации и схемы прививок.

Фактическая эпидемиологическая эффективность, оцениваемая в условиях реального практического здравоохранения при массовой вакцинопрофилактике, как правило, ниже потенциальной эффективности, испытанной при оптимальной органи-

зации. Фактическая эффективность во многом определяется и качеством применяемого препарата, и качеством организации и проведения мероприятия. Чем больше различия между потенциальной и фактической эффективностью, тем больше причин усомниться в качестве средства и мероприятия и усилить контроль за вакцинопрофилактикой. Однако различия в эффективности могут быть обусловлены и другими причинами, например, изменением эпидемиологической обстановки, эволюцией эпидемического процесса инфекции, требующими изменения схемы и тактики вакцинации.

Оценка фактической эпидемиологической эффективности, осуществляемая при эпидемиологическом надзоре за инфекцией в рамках оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа, является действенным инструментом своевременной корректировки вакцинопрофилактики.

Экономическая эффективность вакцинопрофилактики — это выраженный в денежных единицах положительный вклад от практического проведения мероприятия. Иммунопрофилактика — весьма затратное мероприятие, требующее значительных государственных материальных ресурсов. Особенно тяжелым бременем эти затраты ложатся на плечи стран с ограниченными материальными ресурсами, что и является основной причиной недостаточного охвата вакцинацией населения и требует дополнительной помощи, которая активно оказывается ВОЗ, в частности, в Африке и Латинской Америке. Однако ущерб от заболеваний людей болезнями, которые могут быть предотвращены иммунизацией, в десятки раз выше. Это и определяет высокую экономическую эффективность вакцинопрофилактики. Примером является кампания по ликвидации натуральной оспы, на которую было затрачено 313 млн долларов США, а величина предотвращенного ущерба ежегодно составляет 1–2 млрд долларов США.

Для оценки экономической эффективности вакцинопрофилактики вычисляется критерий выгоды (прибыли): отношение затрат на вакцинацию к предотвращенным затратам, т. е. связанным с лечением заболеваний невакцинированных людей. Может также определяться стоимость снижения затрат, денежное соотношение выгоды/затраты.

Экономические затраты на вакцинопрофилактику существенно варьируют в зависимости от применяемого препарата, схемы вакцинации, подлежащих контингентов, тактики вакцинации в целом и других. Соответственно, оценка экономической эффективности иммунопрофилактики чрезвычайно важна для определения оптимальных с точки зрения соотношения «выгода/затраты» параметров вакцинации. Например, более экономична тривакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи — соотношение равно 14,1 доллара на 1 затраченный на вакцинацию доллар, при применении моновакцин это соотношение составит 6,7 доллара (моновакцина против паротита), 7,7 (вакцина против краснухи) и до 11,9 доллара (вакцина против кори) на 1 доллар. Иммунопрофилактика коклюша и ХИБ-инфекции (вызываемой гемофильной палочкой тип b — *Haemophilus influenzae* тип b, или ХИБ) приносит прибыль 2,1–3,1 и 3,8 доллара США соответственно [5, 12, 15]. Однако следует помнить, что приоритетное значение имеет эпидемиологическая эффективность.

Социальная эффективность вакцинопрофилактики — это степень снижения социальной значимости болезни в результате проведения вакцинопрофилактики. Социальная значимость инфекционного заболевания определяется как совокупность отрицательных сдвигов в состоянии здоровья населения, общественной жизни и народного хозяйства вследствие распространения этого заболевания. Социальная эффективность вакцинопрофилактики оценивается по влиянию на смертность населения и рождаемость, инвалидизацию населения, улучшение здоровья, продление жизни и другие показатели. Примером социальной эффективности иммунопрофилактики является увеличение в среднем на 25 лет продолжительности жизни людей в развитых странах в XX в.

Определение истинной иммунологической структуры населения

Иммунологическая структура населения — это состояние иммунитета населения к отдельной инфекции на определенной территории в изучаемый период времени.

При оценке иммунологической структуры определяют долю лиц,

имеющих специфический иммунитет к данной инфекции (прослойка иммунных лиц), и долю лиц, восприимчивых к данной инфекции (прослойка неиммунных лиц). Прослойка иммунных лиц включает лиц с естественным иммунитетом (врожденным, приобретенным) и искусственным иммунитетом (полученным при проведении иммунопрофилактики).

Оценка иммунологической структуры населения особенно важна для инфекций, управляемых средствами иммунопрофилактики, поскольку определяет тактику проведения вакцинации и является основным фактором, определяющим характер эпидемического процесса инфекции на территории и тенденции его развития.

Косвенно о состоянии иммунной структуры населения при вакциноуправляемых инфекциях можно судить по охвату прививками, по изменению заболеваемости и другим проявлениям эпидемического процесса.

Однако истинная иммунная прослойка определяется на основании данных прививочной документации, результатов серологического обследования и информации о случаях заболевания данным инфекционным заболеванием. Истинная иммунная прослойка (ИИП) по каждой индикаторной группе рассчитывается по формуле:

$$ИИП = O_x + П - C_n,$$

где O_x — охват лиц определенно-го возраста соответствующими прививками (%); $П$ — доля переболевших данным инфекционным заболеванием от общего числа лиц данной группы (%); C_n — доля лиц, серонегативных по той или другой инфекции (нулевые титры или титры ниже защитных) (%).

В медицинской практике пока нет условий для определения уровня антител у всех вакцинированных, хотя серологический мониторинг широко применяется для оценки коллективного иммунитета, а серологический скрининг — для подбора контингентов людей при испытании новых вакцин. В идеале желательно знать потенциальную способность каждого человека развивать иммунитет против возбудителей конкретных инфекций еще до проведения вакцинации. Проблема прогнозирования развития иммунитета на вакцину у отдельных людей практически не разрабатывается [16]. Иммунологическую персонализацию вакцинации можно проводить за счет подбора вакцин (среди однонаправ-

ленных препаратов), выбора доз, схем введения вакцин, использования адъювантов и других средств иммуномодуляции. Имеется мнение, что общее количество людей, нуждающихся в коррекции развития иммунитета, составляет 25% от числа всех вакцинируемых людей [16]. ■

Литература

1. Всемирный Банк: Отчет о тенденциях экономического развития в мире в 1993 году. Нью-Йорк: Издательство «Оксфорд Юниверсити Пресс», 1993, стр. 72–107.
2. Зверев В. В., Юминова Н. В. Вакцинопрофилактика вирусных инфекций от Э. Дженнера до настоящего времени // Вопросы вирусологии. Приложение 1. 2012, 33–43.
3. Таточенко В. К., Озерецковский Н. А., Федоров А. М. Иммунопрофилактика-2011 (справочник). М.: Из-во Союза педиатров России. 2011, 198 с
4. <http://www.who.int/immunization/en/>.
5. Вакцины и вакцинация: национальное руководство. Ред. В. В. Зверев, Б. Ф. Семенов, Р. М. Хаитов. М.: Гэотар-Медиа, 2011. 880 с.
6. WHO Weekly Epidemiological Record, 24 October 2008, № 43, 2008, 83, 385–392, <http://www.who.int/wer>.
7. Горбунов М. А. Принципы и система организации полевых испытаний эпидемиологической эффективности вакцин // Вакцинация. 2000, 11 (5), с. 6–7.
8. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология (основы доказательной медицины). М.: Из-во Медиа Сфера. 1998, с. 345.
9. Giesecke Johan. Modern Infectious Disease Epidemiology, London. Sydney. Auckland, 1994, p. 220–234.
10. Fedson David S. Measuring protection: efficacy vs effectiveness. Pasteur Merieux MSD Lyon, Франция
11. Plotkin Stanley A., Orenstein Walter, Offit Paul A. Vaccines. Fifth edition. Elsevier, 2008, 1748 p.
12. Брико Н. И. Критерии оценки эффективности вакцинации // Лечащий Врач. 2001, № 3, с. 64–70.
13. Медуницын Н. В. Вакцинология. М.: Триада-Х, 1999, с. 204–211.
14. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Учебное пособие. Второе издание. Под ред. В. И. Покровского, Н. И. Брико. М.: Издательская группа «Гэотар-Медиа», 2012. С. 494.
15. Руководство к практическим занятиям по эпидемиологии инфекционных болезней. 2-е издание. Под ред. В. И. Покровского, Н. И. Брико. М.: Гэотар-Медиа, 2007, с. 767.
16. Медуницын Н. В., Миронов А. Н. Вакцины. Новые способы повышения эффективности и безопасности вакцинации // Вопросы вирусологии. Приложение 1. 2012. С. 51.

Оптимизация диагностических подходов в тактике ведения больных гриппом

Н. Д. Ющук*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

Н. О. Бокова*

О. О. Знойко*, доктор медицинских наук, профессор

К. Р. Дудина*, доктор медицинских наук

Г. Н. Кареткина*, кандидат медицинских наук, доцент

Е. А. Климова*, доктор медицинских наук, профессор

М. Г. Кулагина*, кандидат медицинских наук, доцент

В. И. Каширин**

О. А. Филиппова**

О. А. Сафонова**

В. Е. Маликов**, кандидат медицинских наук

*ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздравсоцразвития России,

**ГКУЗ ИКБ № 1 Департамента здравоохранения города, Москва

Ключевые слова: грипп, метод прямой иммунофлуоресценции, метод ОТ-ПЦР, диагностика, моноклональные антитела, РНК вируса гриппа, антигены, эпителий носоглотки, респираторная вирусная инфекция.

Грипп занимает одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии человека. Во всех странах мира основной экономический ущерб от инфекционных заболеваний наносят именно грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). В России на их долю приходится примерно 90% всей регистрируемой инфекционной заболеваемости. По данным официальной статистики в РФ ежегодно регистрируется от 900 тысяч до 3,5 млн случаев гриппа, при этом умирает от 20 до 53 тысяч человек в год [1].

Заболеваемость гриппом существенно колеблется в разное время года, увеличиваясь, как правило, в осенне-зимнее время. Тем не менее, случаи гриппа могут регистрироваться даже в межэпидемический период. История изучения гриппа уходит своими корнями еще в средние века. Первая эпидемия, о которой мы знаем, имела место в 1889–1890 гг. и была вызвана подтипом вируса гриппа А (H2N8) [2]. Благодаря уникальным свойствам

вируса гриппа А и прежде всего его способности к изменению антигенной структуры, специфический иммунитет, приобретенный после перенесенного заболевания, практически не защищает от инфицирования новым штаммом вируса гриппа. Во время ежегодных вспышек и эпидемий гриппа и других ОРВИ заболевает каждый 10-й взрослый и каждый 3-й ребенок [3]. По данным ВОЗ, во время сезонных эпидемий, вызванных различными вирусами гриппа, в мире ежегодно умирают от 250 до 500 тысяч (большинство из них в возрасте старше 65 лет), причем в некоторые годы число смертей может достигать миллиона [4]. Пандемии гриппа возникают каждые 30–40 лет и характеризуются высокими показателями заболеваемости и смертности [5].

В настоящее время существуют различные противовирусные препараты для лечения гриппа. Их можно разделить на три группы: этиотропные — ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир, перамивир), блокатор ионного канала, образованного белком М2 (Ремантадин, Альгирем), ингибиторы NP-белка (Ингавирин), ингибитор гемагглютинаина (Арбидол);

препараты интерферона (рекомбинантные альфа/гамма-интерфероны); индукторы интерферонов (Кагоцел, Амиксин, Циклоферон). Наиболее эффективна противовирусная терапия, начатая в первые 24–48 часов от начала заболевания, которая позволяет существенно сократить продолжительность лихорадки и других клинических симптомов заболевания [6].

Именно поэтому необходимость точной и своевременной диагностики гриппа не вызывает сомнений. На сегодняшний день в клинической практике чаще всего используется метод прямой иммунофлуоресценции (ИФ) и, намного реже, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Как известно, метод ИФ предложил А. Кунс еще в 1941 г. Реакция ИФ основана на связывании антигена с антителом, конъюгированным с флуоресцентной меткой (флуорохромом, например, флуоресцеин изотиоцианатом (FITC), тетраметилпродамин изотиоцианатом (TRITC) и др.). Сегодня для проведения этой реакции используют как поликлональные сыворотки, так и моноклональные антитела. Учет результатов реакции осуществляется с помощью люминесцентного микро-

скопа, в оптическую систему которого устанавливается набор светофильтров, обеспечивающих освещение препарата ультрафиолетовым или синеволетовым светом с заданной длиной волны [7].

Метод ПЦР был разработан сотрудником фирмы Cetus K. Mullis в 1983 г. Существуют различные модификации этой реакции. В настоящее время используют ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР), суть которой заключается в амплификации определенных участков ДНК в процессе повторяющихся температурных циклов [8, 9].

Настоящее исследование посвящено сравнительному анализу диагностического значения методов прямой ИФ и ОТ-ПЦР с целью оптимизации диагностических подходов в тактике ведения больных острыми респираторными заболеваниями и гриппом.

Материалы и методы

Всего в исследование включен 81 мужчина и 59 женщин (140 пациентов), поступавших в отделения острых респираторных вирусных инфекций ГКУЗ ИКБ № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы в состоянии средней тяжести с направительным диагнозом: «ОРВИ» либо «Грипп». Средний возраст больных — $35,5 \pm 1,6$ года (от 15 до 87 лет). Критериями включения пациентов в исследование были: наличие симптомов гриппа и ОРВИ (повышение температуры тела, симптомы интоксикации и катарального воспаления дыхательных путей); обследование двумя методами для подтверждения гриппа (прямая ИФ и ПЦР) в первые двое суток от момента поступления больного в стационар. При этом материал, взятый от больного для проведения этих исследований, должен был содержать достаточное количество клеток эпителия носоглотки для анализа. Критериями исключения из исследования были: наличие хронической обструктивной болезни легких, беременность.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось стандартное общеклиническое обследование: сбор анамнеза заболевания, объективный осмотр, анализ клинической картины в сопоставлении с данными лабораторно-инструментальных методов исследования (общие анализы крови и мочи, рентгенологическое

Таблица 1

Результаты реакций прямой ИФ и ОТ-ПЦР, выполненных в один и тот же день, у больных в зависимости от срока начала болезни (n = 68)

Количество больных	Профиль	Сроки проведения исследования	ОТ-ПЦР и прямой ИФ проведены в один день
n = 20	ИФ«+»/ПЦР«+»	1–3 день болезни	2/17 (11,8%)**
	ИФ«-»/ПЦР«+»	1–3 день болезни	12/17 (70,6%)*
	ИФ«+»/ПЦР«-»	1–3 день болезни	3/17 (17,6%)***
	ИФ«-»/ПЦР«-»	1–3 день болезни	3
n = 37	ИФ«+»/ПЦР«+»	4–5 день болезни	3/28 (10,7%)**
	ИФ«-»/ПЦР«+»	4–5 день болезни	23/28 (82,1%)*
	ИФ«+»/ПЦР«-»	4–5 день болезни	2/28 (7,1%)***
	ИФ«-»/ПЦР«-»	4–5 день болезни	9
n = 11	ИФ«+»/ПЦР«+»	> 5 дня болезни	3/11 (27,3%)
	ИФ«-»/ПЦР«+»	> 5 дня болезни	7/11 (63,6%)*
	ИФ«+»/ПЦР«-»	> 5 дня болезни	1/11 (9,1%)***
	ИФ«-»/ПЦР«-»	> 5 дня болезни	0

* и **, * и *** — достоверные различия

исследование органов грудной клетки). Для оценки степени дыхательной недостаточности больным проводилась пульсоксиметрия. При наличии у пациента пневмонии по данным рентгенологического исследования органов грудной клетки дополнительно назначался биохимический анализ крови (определение уровней аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), мочевины, креатинина, креатининфосфокиназы), а также анализ крови для оценки кислотно-основного состояния и электролитов.

Молекулярно-генетическое исследование осуществлялось при помощи ОТ-ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации для выявления генетического материала вирусов гриппа А (сезонного), гриппа А (H1N1) pdm09, гриппа В в эпителии носоглотки/ротоглотки при помощи тест-систем «АмплиСенс®» с аналитической чувствительностью — 1000 микроорганизмов в 1 мл биологического материала.

Иммунологическое исследование выполнялось при помощи метода прямой ИФ. Диагностикум представляет собой специфические моноклональные антитела (иммуноглобулины), меченые флуоресцеинизотиоцианатом. В работе использовались серии диагностикумов производства ФГБУ НИИ гриппа (г. Санкт-Петербург), рабочее разведение диагностикумов было не ниже 1:16. Анализ мазков-отпечатков из носоглотки проводился с помощью люминесцентного микроскопа «Биомед-6» (Россия).

Результаты

Для проведения сравнительного анализа методов прямой ИФ и ОТ-ПЦР группа больных (n = 140), в которой были применены одновременно эти две методики с целью уточнения этиологии основного заболевания, была разделена на три подгруппы: 1-я подгруппа — пациенты, у которых диагностика гриппа двумя методиками проводилась в один день; 2-я подгруппа — пациенты, которым ПЦР было выполнено раньше метода ИФ на 1–2 суток; 3-я подгруппа — пациенты, которым метод прямой ИФ был проведен раньше ПЦР на 1–2 суток. Результаты исследования эпителия носоглотки методами прямой ИФ и ОТ-ПЦР у 140 больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1–3.

Выполнено сравнение частоты регистрации четырех комбинаций (профилей) результатов тестов прямой ИФ и ОТ-ПЦР: ИФ«+»/ПЦР«+», ИФ«-»/ПЦР«+», ИФ«+»/ПЦР«-», ИФ«-»/ПЦР«-».

При сравнительном анализе результатов лабораторного исследования в группе пациентов (n = 20), которым ОТ-ПЦР и исследование методом прямой ИФ проводили в один день и в первые 3 дня от начала заболевания, частота выявления профиля ИФ«-»/ПЦР«+» была самой высокой и достоверно отличалась от частоты выявления профилей ИФ«+»/ПЦР«+» и ИФ«+»/ПЦР«-» (p = 0,0005 и p = 0,0019 соответственно).

При сравнительном анализе результатов лабораторного исследования в группе пациентов (n = 37), кото-

Таблица 2

Результаты реакций прямой ИФ и ОТ-ПЦР, при проведении ОТ-ПЦР раньше прямой ИФ на 1–2 дня, в зависимости от срока начала болезни (n = 68)

Количество больных	Профиль	Сроки проведения исследования	ОТ-ПЦР проведен раньше метода прямой ИФ на 1–2 дня
n = 11	ИФ«+»/ПЦР«+»	1–3 день болезни	0
	ИФ«-»/ПЦР«+»	1–3 день болезни	9/9 (100%)
	ИФ«+»/ПЦР«-»	1–3 день болезни	0
	ИФ«-»/ПЦР«-»	1–3 день болезни	2
n = 39	ИФ«+»/ПЦР«+»	4–5 день болезни	4/30 (13,3%)**
	ИФ«-»/ПЦР«+»	4–5 день болезни	23/30 (76,7%)*
	ИФ«+»/ПЦР«-»	4–5 день болезни	3/30 (10%)*
	ИФ«-»/ПЦР«-»	4–5 день болезни	9
n = 18	ИФ«+»/ПЦР«+»	> 5 дня болезни	2/14 (14,3%)**
	ИФ«-»/ПЦР«+»	> 5 дня болезни	11/14 (78,6%)*
	ИФ«+»/ПЦР«-»	> 5 дня болезни	1/14 (7,1%)*
	ИФ«-»/ПЦР«-»	> 5 дня болезни	4

* и **, * и *** - достоверные различия.

Таблица 3

Результаты реакций прямой ИФ и ОТ-ПЦР, при проведении прямой ИФ раньше ОТ-ПЦР на 1–2 дня в зависимости от срока начала болезни (n = 4)

Количество больных	Профиль	Сроки проведения исследования	ИФ проведен раньше метода ОТ-ПЦР на 1–2 дня
n = 2	ИФ«+»/ПЦР«+»	4–5 день болезни	0
	ИФ«-»/ПЦР«+»	4–5 день болезни	1/1 (100%)
	ИФ«+»/ПЦР«-»	4–5 день болезни	0
	ИФ«-»/ПЦР«-»	4–5 день болезни	1
n = 2	ИФ«+»/ПЦР«+»	> 5 дня болезни	0
	ИФ«-»/ПЦР«+»	> 5 дня болезни	2/2 (100%)
	ИФ«+»/ПЦР«-»	> 5 дня болезни	0
	ИФ«-»/ПЦР«-»	> 5 дня болезни	0

рым ОТ-ПЦР и исследование методом прямой ИФ проводили в один день и на 4–5 сутки от начала заболевания, частота выявления профиля ИФ«-»/ПЦР«+» была также самой высокой и достоверно отличалась от частоты выявления профилей ИФ«+»/ПЦР«+» и ИФ«+»/ПЦР«-» ($p = 0,0001$ и $p = 0,0001$ соответственно).

При сравнительном анализе результатов лабораторного исследования в группе пациентов ($n = 11$), которым ОТ-ПЦР и исследование методом прямой ИФ проводили в один день и позже 5 суток от начала заболевания, частота выявления профиля ИФ«-»/ПЦР«+» была также самой высокой, но достоверно отличалась только от частоты выявления профиля ИФ«+»/ПЦР«-» ($p = 0,0078$), в то время как достоверной разницы с частотой выявления профиля ИФ«+»/ПЦР«+» не выявлено ($p = 0,0868$).

Как видно из табл. 1, в группе больных ($n = 20$), которым ОТ-ПЦР

и исследование методом прямой ИФ проводили в один день и в первые 3 дня от начала заболевания, грипп был лабораторно подтвержден тем или иным методом у 17 (85%) пациентов, при этом большая часть (82%, 14/17) положительных результатов получена при использовании метода ОТ-ПЦР. Совпадение результатов исследований методов прямой ИФ и ОТ-ПЦР регистрировалось только в 11,8% (2/17) случаев, в то время как в 70,6% (12/17) случаев методом прямой ИФ антигены вируса гриппа выявить не удалось.

В группе больных, которым ОТ-ПЦР и исследование методом прямой ИФ проводили в один день и на 4–5 сутки от начала заболевания, грипп был лабораторно подтвержден тем или иным методом у 28 (75,7%) пациентов, при этом большая часть положительных результатов (92,9%, 26/28) также была получена при использовании метода ОТ-ПЦР. Совпадение результатов исследований методов прямой ИФ

и ОТ-ПЦР регистрировалось в 10,7% (3/28) случаев, а в 82,1% (23/28) выявить антигены вируса гриппа методом прямой ИФ не удалось.

В группе больных ($n = 11$), которым ОТ-ПЦР и исследование методом прямой ИФ проводили в один день и позже 5 суток от начала заболевания, грипп был лабораторно подтвержден тем или иным методом у всех пациентов. При использовании метода ОТ-ПЦР этиология была установлена у 90,9% (10/11) больных, совпадение результатов двух методик регистрировалось в 3 (27,3%) случаях.

При сравнительном анализе результатов лабораторного исследования в группе пациентов ($n = 11$), которым исследование ОТ-ПЦР было выполнено на 1–2 дня раньше прямой ИФ и в 1–3 дня от начала болезни, грипп был подтвержден у 9 пациентов, и только методом ОТ-ПЦР в 100% случаев (профиль ИФ«-»/ПЦР«+»).

При сравнительном анализе результатов лабораторного исследования в группе пациентов ($n = 40$), которым ОТ-ПЦР было проведено раньше исследования методом прямой ИФ на 1–2 дня и на 4–5 сутки от начала заболевания, частота выявления профиля ИФ«-»/ПЦР«+» была самой высокой и достоверно отличалась от частоты выявления профилей ИФ«+»/ПЦР«+» и ИФ«+»/ПЦР«-» ($p = 0,0001$ и $p = 0,0001$ соответственно).

При сравнительном анализе результатов лабораторного исследования в группе пациентов ($n = 18$), которым ОТ-ПЦР было проведено раньше исследования методом прямой ИФ на 1–2 дня и позже 5 суток от начала заболевания, частота выявления профиля ИФ«-»/ПЦР«+» была также самой высокой и достоверно отличалась от частоты выявления профилей ИФ«+»/ПЦР«+» и ИФ«+»/ПЦР«-» ($p = 0,0006$ и $p = 0,0002$ соответственно).

Как видно из табл. 2, в группе пациентов ($n = 11$), которым ОТ-ПЦР было проведено раньше исследования методом прямой ИФ на 1–2 дня и на 1–3 сутки от начала заболевания, при помощи последнего выявить антигены вируса гриппа не удалось ни у одного пациента, в то время как при использовании метода ОТ-ПЦР генетический материал вируса гриппа был выявлен у 9 (81,8%) больных.

В группе больных ($n = 39$), которым ОТ-ПЦР было проведено раньше исследования методом прямой ИФ

на 1–2 дня и на 4–5 сутки от момента заболевания, грипп был лабораторно подтвержден тем или иным методом в 76,9% случаев, при этом большинство положительных результатов (90%, 27/30) получено при использовании метода ОТ-ПЦР. Совпадение результатов исследований методов прямой ИФ и ОТ-ПЦР регистрировалось лишь в 4 (13,3%) случаях.

В группе пациентов (n = 18), которым ОТ-ПЦР было проведено раньше исследования методом прямой ИФ на 1–2 дня и позже 5 суток от начала заболевания, грипп лабораторно подтвержден тем или иным методом у 77,8% (14/17) больных, при этом большинство положительных результатов также было получено при использовании метода ОТ-ПЦР. Совпадение результатов исследований методов прямой ИФ и ОТ-ПЦР регистрировалось в 14,3% (2/14) случаев.

В табл. 3 представлены результаты пациентов, у которых исследование методом прямой ИФ было сделано раньше ОТ-ПЦР и обследованных позже 3-го дня болезни. Из трех пациентов, обследованных на 4-й день и позже, грипп был подтвержден в 100% случаев только методом ОТ-ПЦР (профиль ИФ«-»/ПЦР«+»).

В целом, среди всех обследованных, независимо от дня болезни, на который выполнялось исследование, были пациенты (n = 10), у которых при помощи метода прямой ИФ выявлялись антигены вируса гриппа, в то время как методом ОТ-ПЦР выделить генетический материал вируса не удавалось (профиль ИФ«+»/ПЦР«-»). Такое расхождение результатов обследования наблюдалось в 7,1–17,6% случаев, не прослеживалось связи указанного профиля с днем болезни, на который проводилось обследование, однако в группе больных, у которых обследование методом прямой ИФ применялось раньше ОТ-ПЦР, таких пациентов не было.

Обсуждение

Среди всех больных с диагностированным гриппом доля положительных результатов ОТ-ПЦР-исследования составляет от 77,8% до 100%. При этом основную группу (78,9%, 90/114) составили пациенты, у которых методом ОТ-ПЦР был выявлен генетический материал вируса гриппа, в то время как антигены вируса гриппа при проведении прямой ИФ идентифицировать не удавалось. Доля лабораторно-

подтвержденных случаев гриппа методом прямой ИФ (среди всех подтвержденных случаев как методом прямой ИФ, так и ОТ-ПЦР) составила 21,1%. Полученные результаты свидетельствуют о больших диагностических возможностях метода ОТ-ПЦР у больных гриппом, и что немаловажно, независимо от дня болезни при наличии клинической картины острого заболевания.

Меньшие диагностические возможности метода прямой ИФ объясняются самим механизмом реакции. Антитела взаимодействуют с антигеном в местах их локализации. Эти места выявляют при помощи метки, связанной с антителами. Это наиболее простой метод визуализации, однако чувствительность его крайне низкая, так как на одну молекулу искомого антигена будет приходиться одно меченое антитело [7]. Достоинством метода ОТ-ПЦР является необязательность условия наличия большого количества возбудителя в клетках эпителия, так как сам метод предусматривает увеличение количества копий ДНК/РНК возбудителя (амплификация) с последующей его детекцией [8, 9]. Так как оба метода используются преимущественно для ранней диагностики гриппа, что принципиально для своевременного назначения противовирусной терапии, то, безусловно, клиницист отдаст свое предпочтение тому методу, который позволяет это сделать с наибольшей вероятностью.

Также необходимо учитывать, что большая разница в частоте лабораторного подтверждения гриппа, свидетельствующая о низкой диагностической возможности метода прямой ИФ, может быть объяснена вероятностью перекрестных реакций, быстрым разрушением флуоресцентной метки, субъективностью оценки результатов реакции. Последний фактор зависит непосредственно от квалификации врача-лаборанта, проводящего исследование. Помимо этого проведение прямой ИФ — весьма трудоемкий неавтоматизированный процесс, требующий больших временных затрат от специалиста. По сравнению с методом прямой ИФ ОТ-ПЦР является автоматизированным высокочувствительным методом, дающим возможность выявлять даже единичные копии ДНК/РНК возбудителя на поздних сроках от начала заболевания. ОТ-ПЦР

обладает высокой специфичностью, что обусловлено определением участка гена, характерного только для данного возбудителя.

Выводы

1. Для ранней диагностики гриппа большую диагностическую ценность демонстрирует метод ОТ-ПЦР по сравнению с методом прямой ИФ.
2. Для оптимизации лечебной тактики ведения больных с гриппом целесообразно широкое внедрение метода ОТ-ПЦР в клиническую практику.
3. Оптимальные сроки обследования — первые 5 дней болезни, однако при наличии клинической симптоматики гриппа метод ОТ-ПЦР информативен и на более поздних сроках заболевания.

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (протокол № 1 от 19 марта 2010 г.) по соглашению № 16.120.11.5354-НШ от 01.02.2012 г. ■

Литература

1. Салтыкова Т.С. Заболеваемость гриппом и отсроченная смертность у лиц старше 60 лет. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
2. http://www.epidemiolog.ru/all_of_diseases/detail.php?ID=2002901.
3. <http://www.omnipharm.ru/articles/71/page/17/>.
4. <http://www.who.int/ru>.
5. Климова Е.А., Юшук Н.Д., Кареткина Г.Н. и др. Исходы тяжелого течения пандемического гриппа А/Н1N1/2009 // Терапевтический архив. 2010. № 11, с. 15–18.
6. Петров В.И., Ленева И.А., Недогода С.В. Применение отечественного противовирусного препарата с позиций доказательной медицины // Лечащий Врач. 2011. № 1, с. 71–79.
7. http://www.biovitrum.ru/presscenter/articles/razdel1/podrazdel2/istoriya_immunogistohimii.
8. Теоретические основы полимеразной цепной реакции. Методическое пособие. «НПФ ДНК-технология». М., 1998. <http://www.twirpx.com/file/454057/>.
9. Heid C.A. Real-time quantitative PCR // Genome Res. 1996. № 6, p. 986–994.
10. Екимов А.Н., Шипулин Г.А., Бочкарев Е.Г., Рюмин Д.В. Новейшие технологии в генодиагностике: полимеразная цепная реакция в реальном времени (Real-Time PCR) // http://www.pcr.ru/bibliogr/articles/article_18.htm.



Острый ринофарингит в педиатрической практике

О. В. Зайцева, кандидат медицинских наук, доцент

ФГБУ НКЦ оториноларингологии ФМБА России,
ГБУЗ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Ключевые слова: дети, респираторные вирусные инфекции, возбудитель, ринит, заложенность носа, острый фарингит, боль в глотке, першение, саднение в глотке, промывание полости носа, местный антисептик.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) по-прежнему остаются ощутимой медицинской и социально-экономической проблемой. Так, ОРВИ составляют около 90% всей инфекционной патологии [13], при сезонных ежегодных эпидемических подъемах заболеваемости ОРВИ болеет более 10% населения [14]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, взрослый человек переносит ОРВИ дважды в год. Временная нетрудоспособность взрослого населения вследствие ОРВИ в России ежегодно составляет 25–30% от общей временной нетрудоспособности, что обуславливает существенный экономический ущерб. Кроме того, респиратор-

ные вирусы снижают функциональную активность иммунной системы, что приводит к тяжелому клиническому течению заболеваний и присоединению различных бактериальных осложнений. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что в среднем каждый ребенок переносит от 3 до 5 эпизодов ОРВИ в год. Наибольшая заболеваемость острыми респираторными инфекциями встречается у детей раннего возраста, дошкольников и младших школьников. К факторам, влияющим на повышенную частоту ОРВИ у детей, следует относить: анатомо-физиологические особенности респираторного тракта (узкие просветы дыхательных путей, недостаточное развитие эластической ткани и др.), запаздывание созревания иммунной системы, социальные условия жизни (питание, бытовые условия) и др. Особо следует

отметить пассивное курение, приводящее к снижению местного иммунитета слизистых респираторного тракта и повышению аллергизации организма. Одним из важных факторов, влияющих на частоту простудных заболеваний, является проживание в экологически неблагоприятных районах. Повышение содержания различных ксенобиотиков в воздухе, воде, продуктах питания сопровождается накоплением их в организме, что приводит к изменениям клеточного метаболизма, нарушениям гомеостаза и иммунной защиты [9].

Одним из проявлений ОРВИ является острый инфекционный ринофарингит (изолированный острый инфекционный ринит у детей встречается крайне редко). Из-за большого количества возбудителей, которые могут вызывать данное заболевание, четкой его сезонности не существует.

Контактная информация об авторе
для переписки: o.v.zaytseva@yandex.ru

Однако отмечено, что пики риновирусной инфекции приходится на весну и осень, зимой же данное заболевание чаще вызывается респираторно-синцициальным вирусом. Основными бактериальными возбудителями острого инфекционного ринита считают *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* и *Haemophilus influenzae*.

При инфицировании риновирусом основная часть мерцательного эпителия полости носа остается относительно интактной, в связи с чем ринит протекает сравнительно легко и реже сопровождается осложнениями. Риновирус, попадая на слизистую оболочку, соединяется с молекулами внутриклеточной адгезии, которые постоянно экспрессированы на эпителиальных клетках полости носа и носоглотки. Затем вирус проникает через мембрану клетки в ее цитоплазму, внося туда свою рибонуклеиновую кислоту (РНК) для репликации. После репликации вирус распространяется по слизистой оболочке полости носа, образуя разбросанные участки инфицированного эпителия. Воспалительные изменения, происходящие в слизистой оболочке, включают выделение медиаторов и стимуляцию чувствительных нервных окончаний, расширение кровеносных сосудов и повышение их проницаемости, клеточную инфильтрацию, гиперпродукцию желез.

Дифференциальный диагноз следует проводить с дифтерийным назофарингитом (при дифтерии обычно визуализируются грязно-серые налеты; исследование мазка из носоглотки обычно позволяет четко установить дифтерийный характер поражения); с врожденным сифилитическим и гонококковым процессом (здесь на первый план выступают другие признаки — гонорейный конъюнктивит, при люэсе — гепатоспленомегалия, характерные кожные изменения); с заболеваниями клиновидной пазухи и клеток решетчатого лабиринта (здесь рентгенографическое исследование помогает установить правильный диагноз) [10].

В амбулаторной педиатрической практике наиболее предпочтительно назначение средств, купирующих основные симптомы заболевания и позволяющих свести к минимуму количество приема лекарственных препаратов.

При лечении острого ринита следует учитывать фазу заболевания: сухая стадия (стадия раздражения),

стадия серозного отделяемого, стадия слизисто-гнойного отделяемого (стадия разрешения). В первую фазу используются различные масляные препараты, которые вводятся в полость носа. Возможно применение и аэрозолей. Неплохой эффект достигается от местного введения иммунных и противовирусных препаратов, например интерферона [16]. Возможно использование горячих ванн, растираний, тепловых процедур.

Кроме того, необходимо промывание полости носа солевыми растворами, способствующими лучшему очищению слизистой оболочки носа и элиминации вируса. Считается, что содержание в растворе для промывания носа таких микроэлементов, как Са, Fe, К, Mg, Cu, способствует повышению двигательной активности ресничек, активизации репаративных процессов в клетках слизистой оболочки носа и нормализации функции ее желез [15]. Перечисленные микроэлементы содержатся в препаратах из воды минеральных источников, обладающей лечебными свойствами (например, Сальц), и препаратах, которые готовят из морской воды, стерилизуя ее и доводя содержание солей до изотонической концентрации. Данные средства способствуют разжижению слизи и облегчают ее удаление из носа, усиливают резистентность слизистой оболочки носа к болезнетворным бактериям и вирусам.

В стадии серозной экссудации рекомендуется применять местные вяжущие препараты (Колларгол и Протаргол), изотонические растворы для промывания носа, деконгестанты в виде геля или капель в нос. При наличии выраженных общих симптомов назначаются жаропонижающие препараты, обильное питье.

В третьей стадии также используются изотонические растворы для промывания носа, сосудосуживающие препараты. Следует помнить, что из-за опасности формирования медикаментозного ринита (синдром «рикошета») сроки использования местных деконгестантов у детей примерно в 2 раза меньше, чем у взрослых, и составляют 3–5 дней. Детям младшего возраста желательно применять препараты короткого действия из-за опасности длительной ишемии не только слизистой оболочки полости носа, но и мозга, что может провоцировать общие судороги [1]. Применяются противовирусные препараты, иммуномодуляторы.

Также возможна антигистаминная терапия.

При наличии обильного серозно-гнойного отделяемого необходимо проведение эвакуации экссудата. Оптимальным представляется использование аспираторов, с помощью которых полость носа освобождается от слизистого секрета. Конструкция современных аспираторов предусматривает предотвращение попадания удаленной слизи в полость носа. Кроме того, гигиенический процесс находится под контролем мамы, которая своим дыханием регулирует давление в насадке. Следует также отметить, что использование одноразовых насадок, предусмотренное в современных аспираторах, способствует предотвращению реинфицирования.

Нередко первыми симптомами ринофарингита являются боли, першение и саднение в глотке, доставляющие заметный дискомфорт маленьким пациентам, особенно в первые дни болезни. Дети грудного возраста становятся более беспокойными, у них нарушается сон, ухудшается аппетит. Диагноз фарингита устанавливается на основании фарингоскопии (осмотра глотки): определяются гиперемия, отек и инфильтрация слизистой оболочки задней стенки глотки, небных дужек, иногда и мягкого неба. При боковом фарингите определяется гиперемия и отек боковых валиков глотки. Степень гиперемии слизистой оболочки глотки может быть различной: от слабой до выраженного воспаления с налетами или гнойным экссудатом. Лихорадка, шейная лимфаденопатия и лейкоцитоз отмечаются как при вирусном, так и при бактериальном фарингите.

Известно, что примерно 70% фарингитов вызываются вирусами, среди которых отмечают риновирусы, коронавирусы, среди бактериальных возбудителей острого фарингита ведущая роль принадлежит бета-гемолитическому стрептококку группы А: 15–30% случаев заболевания у детей и 5–17% случаев у взрослых, относительно редко (< 5%) могут вызывать стрептококки групп С и G [6]. У детей моложе 15 лет вероятность ангины стрептококковой этиологии особенно высока. В 90% случаев бактериальная флора задней стенки глотки представлена ассоциациями из 2–3 видов микробов [4]. Важно помнить, что острый фарингит может быть первым проявлением

таких инфекционных заболеваний, как корь, скарлатина, коревая краснуха.

Выраженный болевой синдром при остром фарингите объясняется богатством иннервации глотки [2]. Глотка получает чувствительную, двигательную и вегетативную иннервацию из глоточного сплетения, располагающегося на наружной поверхности среднего сфинктера глотки под щечно-глоточной фасцией. Это сплетение формируется за счет ветвей языкоглоточного и блуждающего нервов, а также симпатических волокон верхнего шейного ганглия. Чувствительная иннервация глотки в основном осуществляется языкоглоточным нервом, однако в области глоточных устьев слуховых труб имеются нервные связи со второй ветвью тройничного нерва. В иннервации гортаноглотки также принимает участие верхний гортанный нерв — ветвь блуждающего нерва. Богатство нервных связей объясняет возможность иррадиации боли при заболеваниях глотки в ухо, нижнюю челюсть и т. д. [3].

Лечебные мероприятия при остром фарингите включают:

- щадящую диету: жидкие теплые бульоны, негустые каши. На время острого периода заболевания необходимо исключить горячее, холодное, кислую, острую пищу. Пить следует больше обычного;
- полоскание глотки антисептическими растворами с морской солью, с травами (например, раствором хлорофиллипта, эвкалипта, Ротокан[®], и др.) 3–4 раза в день, желательно после приема пищи;
- орошение глотки антисептическими или содержащими антибактериальные средства аэрозолями (например, Гексорал, Ингалипт, Каметон, Стопангин, Йокс[®], Биопарокс[®], Тантум[®] Верде и др.) по 2–3 дозы 2–4 раза в день;
- рассасывание таблеток или леденцов с антисептическим, обезболивающим, смягчающим веществом (например, Стрепсилс[®] и др.);
- при бактериальном фарингите необходимо назначение системных антибиотиков.

Лекарственные препараты, используемые для местного лечения фарингита, можно условно разделить на 6 групп: местные антибиотики, антисептики, местные антимикотики, иммунокорректоры, местноанестезирующие и противовоспалительные препараты, гомеопатические сред-

ства [4]. Неосложненный фарингит обычно не требует системного назначения антибиотиков [7]. В настоящее время в мировой оториноларингологии имеется тенденция к использованию топических препаратов для купирования воспалительных заболеваний. Это обусловлено ростом аллергизации населения большинства стран, высоким процентом побочных действий системных препаратов и их невысоким эффектом в отношении воспалительных заболеваний глотки [5].

Наиболее часто при остром фарингите назначают лекарственные препараты, обладающие местным антисептическим эффектом. Одним из таких средств является новый препарат в линейке Стрепсилс[®] — Стрепсилс[®] для детей с 5 лет. Стрепсилс[®] производится более 30 лет и за это время занял прочные позиции на мировом рынке лекарственных средств [8].

Каждая таблетка препарата Стрепсилс[®] для детей с 5 лет содержит два антисептических средства: 0,6 мг амилметакрезола, 1,2 мг 2,4-дихлорбензилового спирта.

2,4-дихлорбензиловый спирт обладает мягким антисептическим действием и вызывает дегидратацию клеток микроорганизмов, оказывает прямое воздействие на респираторно-синцитиальные и коронавирусы, однако не оказывает влияния на риновирусы и аденовирусы [9].

Амилметакрезол препятствует синтезу белка в микроорганизмах [10].

Благодаря синергическому действию указанные компоненты в лекарственных средствах оказывают двойное действие: уничтожают существующие микроорганизмы и препятствуют фиксации и размножению микроорганизмов на слизистой оболочке полости рта и горла. Препарат обладает антимикотическим и антисептическим действием, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Учитывая распространенность карисеса у детей, одним из преимуществ данного препарата является то, что он не содержит сахара, это дает возможность применения Стрепсилс[®] для детей с 5 лет и у пациентов с сахарным диабетом. Кроме того, отмечено отсутствие клинически значимых взаимодействий Стрепсилс[®] для детей с 5 лет с другими препаратами.

Детям старше 5 лет рекомендуется рассасывать по одной таблетке каждые 2–3 часа, но не более 8 таблеток в течение 24 часов. ■

Литература

1. *Гарашенко Т. И.* Современная терапия аллергических ринитов у детей // Русский медицинский журнал. 2002, т. 10, № 5, с. 273–278.
2. *Акулич И. И., Лопатин А. С.* Лечение острых и хронических фарингитов препаратом имудон // Лечащий Врач. 2005, № 9, с. 90–91.
3. *Рябова М. А.* Боль в горле — всегда ли заболевание верхних дыхательных путей? // Справочник поликлинического врача. 2010, № 1, с. 32–37.
4. *Лучицкая Ю. В., Изотова Г. Н.* Местная терапия при фарингите // РМЖ. 2011, т. 19, № 6.
5. *Егорова О. А.* Целесообразность применения местных антимикробных препаратов при лечении инфекций верхних дыхательных путей // Фарматека. 2006, № 5, с. 107–109.
6. *Шпынев К. В., Кречиков В. А.* Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита // КМАХ. 2007, т. 9 (1), с. 20–33.
7. *Лопатин А. С.* Лечение острого и хронического фарингита // РМЖ. 2001, т. 9, с. 16–17.
8. *Магомедов М. М., Крюков А. И., Узденников А. А.* Стрепсилс плюс в лечении воспалительных заболеваний глотки // Вестник оториноларингологии. 1999, № 1, с. 51–52.
9. *Ключников С. О.* Лечение кашля при ОРВИ у часто болеющих детей // РМЖ. 2012, № 2 (Педиатрия). С. 68–72.
10. *Бойкова Н. Э.* Острые воспалительные заболевания глотки и гортани // Consilium medicum. 2000. Т. 2. № 8. С. 332–337.
11. *Oxford J. S., Lambkin R., Gibb I., Balasingam S., Chan C., Catchpole A.* A throat lozenge containing amyl meta cresol and dichlorobenzyl alcohol has a direct virucidal effect on respiratory syncytial virus, influenza A and SARS-CoV // Antiviral chemistry and chemotherapy. 2005, 16 (2): 129–34. PMID 15889535.
12. *Coulthard C. E.* The Disinfectant and Antiseptic Properties of Amyl-meta-cresol. PubMed Central PMCID: PMC2048245 // Br J Exp Pathol. 1931, 12: 331–336.
13. Об усилении мероприятий по профилактике гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Приказ МЗ РФ № 25 от 27.01.98 г.
14. *Ратникова Л. И., Стенько Е. А.* Новый подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа // Поликлиника. 2009, № 2. С. 70–72.
15. *Лопатин А. С., Овчинников А. Ю., Свистушкин В. М., Никифорова Г. Н.* Топические препараты для лечения острого и хронического ринита // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 8. С. 446–448.
16. *Ключников С. О., Зайцева О. В., Османов И. М., Крапивкин А. И., Кешиян Е. С., Блинова О. В., Быстрова О. В.* Острые респираторные заболевания у детей. Пособие для врачей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. № 3. С. 1–36.

Скорая помощь детскому горлу

НОВИНКА



Лекарство от боли в горле для детей с 5 лет

Применение:

Детям старше 5 лет: рассасывать по одной таблетке каждые 2-3 часа

Не принимать более 8 таблеток в течение 24 часов.

Регистрационное удостоверение: П № 015151/01. Реклама.

Дата выхода рекламы: 21.08.2012. Номер рекламного материала: 000056.

ПРЕДУПРЕЖДАЕМ О НАЛИЧИИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Функциональное состояние и особенности микробиоценоза кишечника у детей с метаболическим синдромом

Т. А. Бокова, кандидат медицинских наук, доцент
Е. В. Лукина

ГБУЗ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Ключевые слова: дети, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, нарушения обмена веществ, короткоцепочечные жирные кислоты, микробиоценоз кишечника, анаэробный индекс, функциональные нарушения кишечника, лактулоза.

Ожирение является одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем современного здравоохранения. Увеличение количества детей с избыточной массой тела происходит одновременно с процессами децелерации, дефицитом макро- и микронутриентов, ростом патологии органов пищеварения, дыхания и костно-мышечной системы. Одной из главных причин распространения ожирения в детской популяции является снижение физической активности, неадекватная учебная нагрузка, использование компьютерных технологий в различных сферах деятельности. Важнейшее значение имеет алиментарный фактор. Современные дети употребляют много жиров, легкоусваиваемых белков и углеводов, при недостаточном количестве растительной клетчатки, богатой макро- и микроэлементами и пищевыми волокнами.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в шести федеральных округах нашей страны, около 12% подростков в возрасте от 12 до 17 лет имеют избыточный вес, из них 2,3% — ожирение, при этом у каждого третьего подростка с ожирением выявляются признаки метаболического синдрома (МС) [4].

Как известно, с увеличением частоты ожирения связан рост заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), желчнокаменной болезнью (ЖКБ), злокачественными новообразованиями. Больные ожирением III–IV степени живут в среднем

на 15 лет меньше. При этом формирование МС начинается задолго до клинической манифестации заболеваний и долгое время протекает бессимптомно.

МС — это не заболевание и не диагноз, а комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, тесно ассоциированных с СД 2-го типа и являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в основе которого лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ).

Согласно классификации ВОЗ (1999) к главным или «большим» признакам МС относятся: СД 2-го типа и другие нарушения обмена глюкозы и/или ИР с относительной ГИ. Малыми признаками являются АГ, висцеральное ожирение, снижение фибринолитической активности крови, атерогенная дислипидемия, микроальбуминурия, гиперурикемия, гиперандрогения у женщин, гипоандрогения у мужчин и пр.

Международная Федерация диабета (International Diabetes Federation, IDF, 2007) разработала новое определение МС для подростков 10–16 лет [10]. МС в этой возрастной группе диагностируется при наличии абдоминального ожирения (окружность талии более 90 перцентили) в сочетании с двумя и более из приведенных ниже критериев:

- уровень триглицеридов не ниже 1,7 ммоль/л;
- уровень липопротеидов высокой плотности менее 1,03 ммоль/л;
- артериальное давление не ниже 130/85 мм рт. ст.;
- уровень глюкозы венозной плазмы натощак не ниже 5,6 ммоль/л или выявленный СД 2-го типа.

В последние годы установлена четкая взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена с гастроэнтеро-

логическими заболеваниями [5, 6, 8]. Дисфункция гипоталамуса и, в частности, вегетативной нервной системы способствует нарушению перистальтики и тону гладкой мускулатуры пищеварительного тракта, гиперпродукции гастрина и соляной кислоты. Гиперсекреция катехоламинов, глюкагона, кортизола приводит к прогрессированию этих нарушений, что проявляется снижением резистентности слизистой оболочки желудка и кишечника, повреждением паренхимы поджелудочной железы и печени.

Кроме того, нарушение обмена веществ в организме сопровождается и/или поддерживается недостаточной гомеостатической функцией индигенной микрофлоры в результате формирования дисбиотических нарушений в ЖКТ.

Известно, что взаимоотношения в системе «макроорганизм–микрофлора» реализуются путем дистанционных и контактных взаимодействий. Основной вклад в поддержание этих взаимоотношений вносит обмен низкомолекулярными метаболитами, к которым относятся короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) и их соли. Они выполняют в организме ряд важных функций, в числе которых энергообеспечение различных тканей, в первую очередь эпителиальных, участие в поставке субстратов липо- и глюконеогенеза, влияние на уровень некоторых гормонов гипофиза, регуляция детоксикационной функции печени, участие в энтерогепатической циркуляции желчных кислот и многое другое [1, 3]. Отдельные кислоты продуцируются различными родами сахаролитической микрофлоры толстой кишки (бифидо-, лактобактериями, бактероидами, фузобактериями, пептострептококками, кластридиями и др.) в процессе микробного пищеварения. Кислоты с разветвленной цепью (изо-

кислоты), образуются при метаболизации белков микроорганизмами.

Цель исследования: изучить функциональное состояние и особенности микробиоценоза кишечника у детей с МС.

Материалы и методы. Обследовано 20 детей с МС (IDE, 2007) в возрасте от 11 до 16 лет. Всем детям проводился комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования по стандартным методикам. Состояние микробиоценоза кишечника оценивалось по результатам исследования качественного и количественного состава КЖК¹ в кале методом газожидкостной хроматографии (Ардатская М.Д., лаборатория Учебно-научного центра МЦ УДП РФ). Определялись профили КЖК с числом углеродных атомов C₂-C₄ (т.е. относителное содержание отдельной кислоты в пуле C₂-C₄ кислот: $rCn = Cn / \sum(C_2 + C_3 + C_4)$), вносящих основной вклад в общий пул кислот.

Результаты исследования. Установлено, что абсолютное большинство детей имели наследственную отягощенность по ожирению, СД 2-го типа и АГ. У каждого третьего ребенка родственники страдали заболеваниями печени и желчного пузыря, поджелудочной железы, органов ЖКТ.

У большинства детей (13, 65%) отмечалось повышение артериального давления. Они предъявляли жалобы на головную боль, утомляемость, эмоциональную лабильность.

Особенности липидного спектра крови в наблюдаемой группе характеризовались повышением уровня общего холестерина (7, 35%), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (3, 15%) и триглицеридов (6, 30%), снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (5, 25%).

Изменения углеводного обмена проявлялись в виде повышения уровня глюкозы натощак (3, 15%), нарушения толерантности к глюкозе (2, 10%). Все дети имели ИР в виде повышения индекса НОМА-IR, треть из них (6, 30%) — компенсаторную ГИ.

Периодические боли в животе различной локализации в анамнезе имелись у трети (6, 30%) обследованных детей, практически половина из них (9, 45%) жаловались на отрыжку после еды,

каждый четвертый (5, 25%) — на изжогу, у каждого второго ребенка (10, 50%) отмечался метеоризм. Треть детей (6, 30%) предъявляли жалобы на запоры, у каждого четвертого (5, 25%) отмечался неустойчивый характер стула, у одного ребенка (5%) отмечался энкопрез.

Патология верхнего отдела пищеварительного тракта выявлена у большинства детей с МС. У 16 (80%) детей регистрировались морфофункциональные изменения желудка и 12-перстной кишки. Наиболее часто при эндоскопическом исследовании выявлялись гастродуодениты (8, 40%); среди моторно-эвакуаторных нарушений преобладали недостаточность кардии (6, 30%) и дуоденогастральный рефлюкс (5, 25%). У абсолютного большинства диагностированы реактивные изменения поджелудочной железы (19, 95%), у 2/3 детей (13, 65%) имелись признаки неалкогольной жировой болезни печени, у половины (10, 50%) — нарушения функции билиарного тракта. Синдром раздраженного кишечника регистрировался у 4 (20%) детей.

По результатам копрологического исследования у 6 (30%) детей кал имел плотную консистенцию, у 3 (15%) отмечался «овечий» кал. В 30% случаев обнаруживался нейтральный жир, в 15% — жирные кислоты, а в 20% — соли жирных кислот в большом количестве.

Был проанализирован профиль КЖК, который не зависит ни от количества продуцирующих и утилизирующих метаболиты микроорганизмов, ни от числа клеток (эпителиоцитов) всасывающей поверхности, ни от характера моторных расстройств.

Выявлены характерные изменения относительного содержания отдельных кислот, что свидетельствует об изменении в родовом составе микрофлоры, продуцирующей различные короткоцепочечные кислоты (табл. 1).

Установлено, что у детей имеет место снижение доли уксусной кислоты (C₂) на фоне повышения долей пропионовой (C₃) и масляной кислот (C₄).

Как известно, уксусная кислота является одним из основных продуктов жизнедеятельности индигенной микрофлоры и ее уменьшение может указывать на снижение метаболической активности бифидо- и лактобактерий.

Выявленное повышение уровня пропионовой (C₃) и масляной кислот (C₄) может объясняться активизацией строгих анаэробов (бактероидов, фузобактерий, эубактерий, клостридий и т.д.). Об этом свидетельствует и значение анаэробно-

го индекса (АИ)², смещенного в область резко отрицательных значений, при котором, как известно, активизируются анаэробные штаммы. Именно эти анаэробные микроорганизмы вышеуказанных родов не только принимают участие в энтерогепатической циркуляции желчных кислот, осуществляя 7-альфа-дегидроксилирование желчных кислот, но и также участвуют в холестеринном обмене.

Отмечено повышение суммарного содержания изокилот у детей с МС, которое может быть связано с активацией процессов протеолиза за счет повышенного времени транзита, приводящего к длительной экспозиции кишечного содержимого с микрофлорой, а также длительного контакта последней еще с одним источником пептидов — пристеночной слизью.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют не только о высокой частоте функциональных нарушений кишечника, сопровождающихся замедлением пассажа кала, но и о выраженных нарушениях метаболического статуса у детей с МС, обусловленных снижением численности и метаболической активности индигенной микрофлоры и изменением активности анаэробных микроорганизмов.

С целью коррекции выявленных нарушений все дети помимо диетотерапии, препаратов с гепатопротективным и холеретическим действием (Урсофальк, Хофитол) получали Дюфалак по 5 мл — 2 раза в день в течение 1 месяца. Использование данного препарата в комплексной терапии обусловлено тем, что действующим веществом Дюфалака является лактулоза, которая не только улучшает консистенцию кала и его пассаж по кишечнику, но и обладает пребиотическими свойствами, являясь источником энергии и питательным субстратом, главным образом для бифидо- и лактобактерий.

На фоне проведенного курса лечения была отмечена тенденция к нормализации показателей липидного и углеводного обмена: снизился уровень инсулина и ИР (индекс НОМА-IR), уменьшились показатели липидного спектра сыворотки крови, а также общего уровня желчных кислот (табл. 2).

² АИ — это отношение суммы концентраций (С) восстановленных кислот к менее восстановленным: $(C_{\text{пропионовая}} + C_{\text{масляная}}) / C_{\text{уксусная}}$ (Гунзалус И., Стайнер Р., 1963).

¹ К короткоцепочечным жирным кислотам (фракции C₂-C₆) с изомерами относят уксусную (C₂), пропионовую (C₃), изомасляную (изоC₄), масляную (C₄), изовалериановую (изоC₅), валериановую (C₅), изокапроновую (изоC₆) и капроновую (C₆) кислоты.

Таблица 1

Показатели уровня КЖК в кале у детей с МС		
	Значение	Норма
Сумма (C ₂ -C ₆), мг/г	2,95 ± 1,4*	10,51 ± 2,50
C ₂ , ед	0,463 ± 0,09*	0,634 ± 0,004
C ₃ , ед	0,255 ± 0,006*	0,189 ± 0,001
C ₄ , ед	0,282 ± 0,09*	0,176 ± 0,004
ИзоСп, ед	0,085 ± 0,013*	0,059 ± 0,009
АИ, ед	-1,159 ± 0,016*	-0,576 ± 0,012

Примечание: $M \pm m$, * $p < 0,05$ — по сравнению с нормой.

Таблица 2

Показатели липидного, углеводного обмена и общего уровня желчных кислот у детей с МС до и после лечения		
	До лечения	После лечения
ОХ, моль/л	4,75 ± 0,9	4,52 ± 0,32
ЛПВП, моль/л	1,23 ± 0,18	1,22 ± 0,18
ЛПНП, моль/л	2,89 ± 0,35	2,62 ± 0,7
ТГ, моль/л	1,39 ± 0,11	1,31 ± 0,13
НОМА-IR, ед	5,07 ± 2,4	4,55 ± 2,5
Инсулин, пмоль/л	143,9 ± 24,3	129,2 ± 28,1
Глюкоза, моль/л	5,51 ± 0,2	5,5 ± 0,13
ЖК, мкмоль/л	6,04 ± 5,5*	1,69 ± 0,7

Примечание: ОХ — общий холестерин, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, ЖК — желчные кислоты. $M \pm m$, * $p < 0,05$.

Таблица 3

Динамика показателей уровня КЖК в кале на фоне лечения		
	До лечения	После лечения
Сумма (C ₂ -C ₆), мг/г	2,95 ± 1,4*	6,33 ± 1,6
C ₂ , ед	0,463 ± 0,09*	0,606 ± 0,007
C ₃ , ед	0,255 ± 0,006*	0,201 ± 0,006
C ₄ , ед	0,282 ± 0,09*	0,193 ± 0,06
ИзоСп, ед	0,085 ± 0,013*	0,065 ± 0,011
АИ, ед	-1,159 ± 0,016*	-0,650 ± 0,012

Примечание: $M \pm m$, * $p < 0,05$ — при сравнении показателей до и после лечения.

Возможно, снижение уровня плазменных липидов и желчных кислот обусловлено не только восстановлением функции гепатоцитов под действием гепатотропных препаратов, но и нормализацией интестинального цикла метаболизма холестерина на фоне приема лактулозы.

Известно, что микроорганизмы ЖКТ вмешиваются в холестериновый метаболизм, непосредственно воздействуя на ферментные системы клеток хозяина, синтезирующие эндогенный холестерин. Бифидобактерии, ингибируя активность ГМГ-КоА-редуктазы, уменьшают выход эндогенного холестерина из гепатоцитов. Лактулоза, обладающая бифидогенными свойствами, способствует повышению их активности.

Кроме того, одним из механизмов действия лактулозы является торможение активности рН-зависимой 7-альфа-дегидроксилазы, что изменяет численность и метаболическую активность микроорганизмов, принимающих участие во вторичном обмене желчных кислот.

Опосредованно изменяется количество желчных кислот и холестерина в толстой кишке и их всасывание [9]. Снижение уровня общих желчных кислот в сыворотке крови приводит к активации их синтеза печенью. Это способствует возрастанию поверхностных рецепторов ЛПНП, повышению скорости удаления ЛПНП из плазмы и в конечном итоге к уменьшению уровня холестерина в крови [2].

У абсолютного большинства детей на фоне лечения отмечена положительная динамика со стороны частоты и характера стула. Оформленный стул, мягкой консистенции стал регистрироваться у 85% наблюдаемых детей; у 80% — улучшились показатели копрограммы (реакция кала, количество нейтрального жира, жирных кислот и их солей).

После лечения отмечается тенденция к изменению показателей в сторону формирования нормального профиля C₂-C₄ кислот (табл. 3).

восстановительный потенциал внутрипросветной среды, сместилось в область нор-

мальных значений (разность показателей АИ до и после лечения составила 0,509 ед).

Выводы

- У детей с МС с высокой частотой регистрируются функциональные нарушения кишечника, характеризующиеся изменением характера стула и результатов копрологического и биохимического исследований.
- У детей с МС имеются выраженные дисбиотические нарушения в виде снижения численности и метаболической активности индигенной микрофлоры, изменения активности анаэробных микроорганизмов, что проявляется характерными изменениями качественного и количественного состава КЖК в кале и сыворотки крови.
- На фоне комплексного лечения с использованием препарата на основе лактулозы (Дюфалак) отмечается достоверное изменение изучаемых параметров КЖК, свидетельствующее о тенденции к восстановлению (в ряде случаев о восстановлении) кишечного микробиоценоза, которое заключалось в повышении активности облигатных микроорганизмов (в т. ч. представителей молочнокислой флоры: бифидо- и лактобактерий), снижении активности анаэробных штаммов, а также а- и анаэробных микроорганизмов, обладающих протеолитической активностью (за счет восстановления кишечного транзита). ■

Литература

- Ардатская М. Д. Клиническое значение КЖК при патологии желудочно-кишечного тракта. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2003, 45 с.
- Бышевский А. Ш., Терсенов О. А. Биохимия для врача. Екатеринбург: Изд-во «Уральский рабочий», 1994, с. 383
- Готтшалк Г. Метаболизм бактерий. Перевод с англ. М.: МИР, 1982.
- Доскина Е. В. Метаболический синдром — это очень серьезно // Диабет. Образ жизни. 2007, № 3, с. 57–58.
- Новикова В. П., Комиссарова М. Ю. и др. Дислипидемия у детей и подростков с хроническим гастроуденитом // Terra medica nova. 2007, № 2, с. 36–39.
- Успенский Ю. П. Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения // Клиническое питание. 2004, № 1, с. 23–28.
- Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 2. М.: Грантъ, 1998.
- Язвенная болезнь и метаболический синдром. Учебное пособие. СПб, 2006, 30 с.
- Berge Henegouwen G. P., Werf S. D. J. Effect of lactulose on biliary lipid composition // J. Hepatology. 1986; 3: 328–332.
- Zimmet P. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents // Lancet. 2007; 369: 2059–2961.

Место лицевых болей в структуре неврологических заболеваний: изыскание новых терапевтических возможностей

М. Н. Шаров*, доктор медицинских наук, профессор

О. Н. Фищенко*, кандидат медицинских наук

М. Ю. Максимова*, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Шестель**, кандидат медицинских наук

*ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздравсоцразвития России, Москва

**Центр диагностики и лечения головной боли ОКДЦ, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: неврологические заболевания, лицевые боли, болевой синдром, пароксизмальные прозопалгии, нейрореабилитация, методы обезболивания, тригеминальная невралгия, поражение тройничного нерва, триггерная зона, стационарное лечение.

Внимание к лицевым болям на протяжении многих десятилетий характерно не только неврологам, но и врачам общей практики, в частности семейным врачам. Все в настоящее время известные группы заболеваний и их клинические проявления в орофациальной области объединены в единую науку под названием «Нейростоматология» [5]. Нейростоматологические заболевания — группа клинически разнородных состояний, во многом объединяемых патологическим характером функционирования механизмов ноцицепции. Боль при этом превращается в системное страдание, действующее как активный психотравмирующий фактор, нередко ведущий к появлению у пациентов различных психических нарушений преимущественно невротоподобного регистра.

Хроническая боль в неврологической практике — состояние значительно более актуальное. Международная ассоциация по изучению боли рассматривает хроническую боль как «...боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления» [1]. На практике это может занимать несколько недель или больше шести месяцев. К хроническим болям можно отнести и повторяющиеся болевые состояния (невралгии, головные боли различного генеза и др.). Дело, однако, заключается не столько во временных различиях, сколько в качественно различающихся нейрофизиологических, психологических и клинических особенностях. Главное в том, что острая боль всегда симптом, а хроническая боль может становиться по существу самостоятельной болезнью. Понятно, что и терапевтическая тактика при устранении острой и хронической боли имеет существенные особенности. Хроническая боль в своей патофизиологической основе может иметь патологический процесс в соматической сфере и/или первичную, или вторичную дисфункцию периферической или центральной нервной системы, она также может быть вызвана психологическими факторами [2, 6].

Механизмы хронической боли в зависимости от преимущественной роли в ее генезе разных отделов нервной системы разделяют на периферические, центральные, сочетанные периферические, центральные и психологические. Под периферическими механизмами имеется в виду постоянное раздражение ноцицепторов внутренних органов, сосудов, костно-мышечной системы, самих нервов (ноцицепторы *pervi perivogum*) и др. Как синоним периферических болей используется термин «ноцицептивная боль». Периферический и центральный механизмы наряду с участием периферического компонента предполагают связанную с ним (и/или им обусловленную) дисфункцию центральных ноцицептивных и антиноцицептивных систем спинального и церебрального уровня. При этом длительно продолжающаяся боль периферического происхождения может быть причиной дисфункции центральных механизмов, что обуславливает необходимость максимально эффективного устранения периферической боли [3, 8].

Боли в области лица (прозопалгии) — не только актуальная, но и социально значимая проблема в современной медицине. Нейростоматологи пытаются определить оптимальные лечебно-диагностические и реабилитационные схемы терапии больных с пароксизмальными прозопалгиями. При этом для достижения максимального клинического эффекта необходимо подобрать комбинацию медикаментозных и немедикаментозных средств, наиболее подходящую конкретному больному. Многообразие факторов, вызывающих лицевые боли, и многовариантность их клинических проявлений послужили основанием для создания многочисленных классификаций прозопалгий. Порой лицевые боли содержат вегетативный компонент (нечеткость локализации, жгучий оттенок), который может сопутствовать соматической боли или является ведущим в клинической картине. Значительные экономические потери общества от заболеваемости пароксизмальными прозопалгиями, в частности тригеминальной невралгией (ТН), трудности их адекватной диагностики, терапии и профилактики обуславливают не только клиническую, организационно-медицинскую, но и социально-экономическую значимость проблемы.

Контактная информация об авторах для переписки:
6112286@mail.ru

Прозопалгии могут быть обусловлены патологией нервной системы, ЛОР-органов, глаз, зубочелюстной системы и т. д. Поэтому лечение таких пациентов является совместным процессом врачей разных специальностей, прежде всего неврологов, нейрохирургов и стоматологов.

Прозопалгия является одной из наиболее часто встречаемых форм болевых синдромов краниофациальной области. Эта особо интенсивная, жесточайшая боль, приносящая тяжкие страдания больным, нередко становится причиной временной или постоянной потери трудоспособности, а в отдельных случаях и суицидальных поступков.

Значительная распространенность прозопалгий, сложность и стойкость нарушения функций, сопровождающихся порой длительной утратой трудоспособности, ставят проблему реабилитации в неврологии в ранг важнейших медико-социальных проблем жизни [11].

Общие принципы лечения боли предусматривают клиническую оценку состояния нейрофизиологических и психологических компонентов ноцицептивной и антиноцицептивной систем и воздействие на все уровни организации этой системы.

Клинические наблюдения за пациентами, страдающими лицевой болью, которые мы проводим совместно с кафедрой нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ, расположенной на базе ГКБ № 50, уже на протяжении более двух десятков лет и накопленный нами опыт в этой области позволяют эффективно диагностировать и лечить различные виды неврологических расстройств в области лица:

- невралгию тройничного нерва (НТН) (в т. ч. при демиелинизирующих заболеваниях);
- миофасциальные боли в лице;
- атипичную лицевую боль;
- постгерпетическую невралгию тройничного нерва;
- синдром Рамзая–Ханта различного генеза;
- вегетативные прозопалгии;
- невралгии лицевого нерва.

Основное внимание уделяется при этом поиску новых терапевтических подходов и реабилитационной терапии пациентов с теми или иными патологиями орофациальной области. Имеющийся на сегодня опыт доказал необходимость обследования и лечения больных с острыми и особенно хроническими болями в специализированных центрах стационарного или амбулаторного типа [9].

Наиболее частой причиной лицевой боли является поражение тройничного нерва.

Терминальная невралгия (классическая тригеминальная невралгия, симптоматическая тригеминальная невралгия) — хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с ремиссиями и обострениями, характеризующееся чрезвычайно интенсивной, стреляющей болью в зонах иннервации 3-й, 2-й и, крайне редко, 1-й ветвей тройничного нерва, с преобладанием правой стороны лица. Синонимы НТН — «болевого тик», «болезнь Фотергилла».

Эпидемиологические данные

С 1980-х годов и до последнего времени частота НТН составляла 4,5% на 100 тыс. населения, распространенность — 0,01%, а пик заболеваемости приходился на возрастную группу 50–60 лет. По данным недавних крупных исследований (6800 пациентов в Великобритании, 8268 — в центрах по оказанию первичной медицинской помощи в европейских странах), заболеваемость НТН составила 26,8 на 100 тыс. населения в год, она выше у женщин; пик заболеваемости приходится на 45–59 лет.

Согласно результатам исследований, проведенных во Франции, Германии, Италии, Нидерландах, Испании и Великобритании, средний возраст начала заболевания — 62 года, возраст 46% пациентов — более 65 лет. Среди больных существенно больше женщин (67%). Свыше 50% пациентов сообщили, что больные более 3 лет. У 2/3 пациентов интенсивность болевого синдрома варьировала от умеренной до сильной. Более 94% указали на слабую эффективность обезболивающих препаратов [6]. Встречались случаи как спорадического возникновения невралгии тройничного нерва, так и тенденция к наследственному проявлению заболевания. Международное общество головной боли (International Headache Society) (евро-американская гид-линия) выделяет:

- классическую ТН (без видимой причины, кроме вазоневрального конфликта);
- симптоматическую ТН (боль не отличается от таковой при классической ТН, но вызвана, очевидно, структурными поражениями, кроме вазоневрального конфликта).

Около 15% всех причин ТН являются вторичными по отношению к основным (опухоль, рассеянный склероз).

Теория патогенеза ТН такова. Компрессия корешка тригеминального нерва нарушает аксоток, приводит к накоплению патогенов, активации аутоиммунных процессов и обуславливает очаговую демиелинизацию. Под влиянием длительной патологической импульсации с периферии в спинномозговом ядре тройничного нерва формируется «фокус», подобный эпилептическому, — генератор патологически усиленного возбуждения (ГПУВ), существование которого уже не зависит от афферентной импульсации. Импульсы от триггерных точек поступают к ведущим нейронам генератора и вызывают его облегченную активацию. ГПУВ активирует ретикулярные, мезенцефальные образования, ядра таламуса, кору головного мозга, вовлекает в процесс лимбическую систему, формируя таким образом патологическую аллогенную систему [12].

Общепринятая тактика ведения больных с ТН

В целом вопросы ведения больных с обострениями ТН достаточно ясны. Очень важен при этом консенсус многих специалистов по лицевой боли в отношении терапии ТН. К выбору базисного средства следует подходить строго индивидуально, учитывая предпочтения пациента. Лечение обострения ТН должно проводиться с использованием всех возможных средств, включая как медикаментозную терапию, так и физиолечение, иглорефлексотерапию (ИРТ), биофизические методики (электросудорожная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция). Эффективны также антигематоксическая терапия, местные аппликации с димексидом. В случае выраженного болевого синдрома и неэффективности приведенного комплексного подхода к терапии эксацербации ТН необходимо пересмотреть правильность диагноза НТН или решить вопрос о нейрохирургическом пособии.

Типичный развернутый тригеминальный приступ не представляет трудностей для диагностики, при этом основными признаками заболевания являются;

1. Боль в лице пароксизмального, чрезвычайно жестокого, стреляющего характера, сравниваемая пациентами с разрядами электрического тока.
2. Болевой пароксизм никогда не превышает 2 минут и продолжается в пределах 10–15 секунд.
3. Между двумя отдельными алгическими приступами есть светлый безболевой промежуток (рефрактерный период), длительность которого зависит от выраженности обострения.

4. Болевой рисунок в период эксацербации в пределах иннервационных тригеминальных территорий имеет определенное, существенно не меняющееся на протяжении многих лет заболевания направление.
5. Болевой пароксизм всегда имеет определенную протяженность — боль исходит из одного участка лица и достигает другого.
6. Наличие триггерных (trigger — «курок») зон, гиперсенситивных участков на коже лица и в полости рта, слабое раздражение которых вызывает типичный пароксизм. Наиболее частое расположение триггерных зон — носогубный треугольник и альвеолярный отросток.
7. Наличие триггерных факторов — действий или условий, при которых возникают типичные болевые пароксизмы. Чаще всего такими факторами являются умывание, чистка зубов, жевание, разговор.
8. Типичное болевое поведение. Как правило, во время отдельного болевого пароксизма больные не плачут, не кричат, не двигаются, а замирают в той позе, в которой их застиг приступ. Иногда пациенты растягивают зону боли или совершают чмокающие движения.

Пароксизмальная лицевая боль при рассеянном склерозе (наблюдается в пределах 5%) может служить примером симптоматической тригеминальной невралгии, которая клинически не отличается от идиопатической формы этого заболевания, кроме более молодого возраста и типичных признаков основного заболевания.

Назалиарная невралгия представляет собой редкое расстройство, при котором прикосновение к наружной поверхности ноздри с одной стороны вызывает колющую боль с иррадиацией в центральную область лба.

Супраорбитальная невралгия является редкой формой кра-ниальной невралгии. Диагностическими критериями являются боли пароксизмального или постоянного характера в области супраорбитальной выемки и медиальной части лба, т. е. в зоне иннервации супраорбитального нерва. Кроме того, имеется болезненность при пальпации над нервом в области супраорбитальной выемки.

Постгерпетическая невралгия является невралгической патологией (офтальмический *herpes zoster*) после перенесенной вирусной инфекции.

Поражение тригеминального ганглия возникает у 15% пациентов с опоясывающим герпесом; у 80% из них отмечается вовлечение зрительной ветви. В отличие от типичной невралгии тройничного нерва боль обычно локализуется в зоне иннервации 1-й ветви тройничного нерва, что объясняется наименее выраженной, по сравнению с другими ветвями, миелинизацией этой ветви. Отличительные черты постгерпетической тригеминальной невралгии — сенсорные дефицитные расстройства в зоне офтальмического подразделения тройничного нерва, ввиду чего это заболевание правильнее было бы назвать «невропатией». Заболевание возникает на шестом или более поздних десятилетиях жизни. Кожа лба у таких больных покрыта депигментированными рубцами после перенесенных герпетических высыпаний. Сенсопатические нарушения характеризуются в первую очередь постоянным зудом, жжением и в меньшей степени болью, на фоне которых возникают единичные малоинтенсивные прострелы, обычно провоцируемые соприкосновением ресниц или касанием кожи лба на стороне поражения.

Обычно постгерпетическая невралгия в диагностическом плане не представляет особых трудностей — наличие соот-

ветствующего анамнеза, гипер- или депигментация в области лба, аллодиния, зуд и жжение.

Постгерпетические невралгии отличаются упорным и длительным течением, особенно у лиц пожилого и старческого возраста при наличии у них хронической недостаточности мозгового кровообращения в результате атеросклероза мозговых сосудов.

Синдром Рамзая—Ханта представляет собой высыпания на барабанной перепонке, в наружном слуховом проходе, на ушной раковине, мягком небе, небных миндалинах, гиперестезия козелка, слухового прохода, расстройства слуха, слюноотделения, боли умеренные в глубине наружного слухового прохода с ретроаурикулярной иррадиацией, парез лицевого нерва (чаще умеренный, с хорошим восстановлением). Подобно постгерпетической невралгии отличается достаточно стойким болевым синдромом, особенно в пожилом возрасте.

Миофасциальный болевой синдром лица является результатом стрессовых ситуаций (90% случаев), вмешательств на челюстно-лицевой системе (исправление прикуса, удаление зубов, протезирование и т. д.). Клинически проявляется жалобами на региональную боль в области напряженной мышцы. При этом пальпируется «тугой» тяж пораженной мышцы, имеется участок повышенной чувствительности в области «тугого» тяжа, характерен паттерн отраженной боли или чувствительных расстройств; ограничение объема движений в височно-нижнечелюстном суставе [10].

Терапии пароксизмальных лицевых болей посвящено много публикаций, причем в подавляющем их большинстве в качестве главного подхода к лечению предлагается консервативный. Лечение прозопалгий подразумевает применение комплексного лечения с использованием достаточно широкого спектра препаратов: антиконвульсантов, средств, улучшающих реологические свойства крови, витамины, седативные средства и т. п.

Фармакологический алгоритм лечения хронической боли облитерационно включает антидепрессанты, среди которых наибольшее распространение получил неселективный ингибитор обратного захвата серотонина — амитриптилин, используемый в таблетированном виде в дозе 75 мг/сут. Однако жидкие формы амитриптилина также способствуют купированию болевого пароксизма при вегетативных прозопалгиях, тригеминальной невралгии как при внутримышечном, так и при внутривенном введении. Стандартная терапия тригеминальной невралгии включает в себя не только базовые препараты — карбамазепин и его производные, антидепрессанты, но и дополнительные, к которым относятся седативные средства, витамины группы В, сосудорасширяющие препараты, физиолечение, биологические методы (электросудорожная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция) и так далее.

Место в терапии антиконвульсантов и значение их применения

Карбамазепин является производным иминостильбена. Уже более 30 лет это практически единственный препарат, эффективный при классической форме ТН. Механизм его противоболевого действия при пароксизмальных прозопалгиях рассматривают в рамках «натриевой теории»: карбамазепин оказывает ингибирующее действие на потенциалзависимые натриевые каналы, значительное количество которых появляется в демиелинизированных участках корешка тройничного нерва, подвергнутого компрессии. При этом ограничивается распространение высокочастот-

ных разрядов болевых импульсов по корешку, угнетается передача этих сигналов в ядро спинального тракта тройничного нерва в стволе мозга. Кроме того, имеются данные о тормозящем влиянии этого препарата на глутаматергическую систему гиппокампа. Однако карбамазепин дает некоторое число негативных эффектов (особенно если он применяется в максимальных дозах), обусловленных метаболитом карбамазепина (эпоксидом), который является достаточно активным и токсичным соединением. К негативным эффектам относятся сонливость, головокружение, атаксия, диплопия, изменения крови и др. Это стимулировало поиск лекарственных средств с такой же клинической результативностью, но с минимумом негативных явлений и возможностью сокращения кратности приема лекарства. Одно из таких лекарственных средств — пролонгированная форма карбамазепина — Карбалеписин ретард (200 и 400 мг).

В серии исследований нами проведена оценка комплексной терапии больных ТН в период экзacerbации пролонгированной формой карбамазепина — Карбалеписин ретард. Объектом исследования явились 12 больных с ТН (8 женщин и 4 мужчин), средний возраст — 64,3 года, средняя длительность заболевания — 9,2 года. Период обострения в среднем составил 1,5 мес. Все больные поступили в неврологический стационар в период экзacerbации ТН. Средняя интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 7,86 балла. Критерии включения в исследование: стойкость болевого синдрома, применение больными исключительно карбамазепина как предпочтительного средства базисной терапии. Интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ оценивали через 2 ч после каждого приема препарата. Пациенты были разделены на две группы по 6 человек: больные 1-й группы (2 мужчин, 4 женщины) принимали в качестве базисного препарата карбамазепин 3 раза в сутки, суточная доза 1000 мг, 2-й (5 женщин, 1 мужчина) — Карбалеписин ретард в дозе 2–3 таблетки в сутки. Наряду с базисной терапией больные получали физиотерапию, ИРТ. На фоне приема карбамазепина в максимальных дозах у 3 пациентов 1-й группы возникли умеренно выраженные нежелательные побочные явления: головокружение, атаксия, сонливость, что не потребовало отмены препарата; во 2-й группе нежелательных побочных явлений не отмечено.

Группы практически не различались по возрасту, длительности заболевания, текущего обострения, выраженности болевого синдрома. Препараты больные принимали в течение 14 дней. Плацебо-контроль в исследовании не предусматривался, однако проводилось сравнение экспериментальной выборки с группами пациентов, принимавших другие антиконвульсанты (Финлепсин, Тегретол, Трилептал, Дифенин).

По данным качественной и количественной оценки эффективности терапии, у большинства пациентов (> 75%) стационарное лечение дало больший эффект, чем попытки самостоятельного управления болевым синдромом на догоспитальном этапе. Больные получили возможность умываться, бриться, разговаривать, чистить зубы. При этом не отмечено значительного ухудшения соматического статуса, связанного с приемом препаратов. С целью объективизации результатов наблюдения их сравнивали с данными оценки боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Тестирование через 2 ч после каждого приема препаратов показало, что уровень боли в каждой группе снизился в среднем на 3,35 балла к окончанию курса терапии.

Анализ всей изученной выборки пациентов показал, что при сочетании антиконвульсантов как короткого, так и про-

лонгированного действия с ИРТ, физиолечением, антигемоксической терапией достигается аддитивный эффект. Полученные нами данные свидетельствуют в пользу такого комплексного подхода. У наших больных достигнут практически равнозначный эффект от использования антиконвульсантов короткого и пролонгированного действия, подтвержденный результатами ВАШ. Тем не менее мы считаем, что замена карбамазепина на Карбалеписин ретард должна производиться с самого начала терапии. Гипонатриемии мы не наблюдали ни у одного пациента. Назначение пролонгированной формы карбамазепина особенно важно при НТН, так как это позволяет «перекрыть» ночной интервал без дополнительных приемов препарата и развития приступов боли до 1-го утреннего приема; кроме того, в течение дня больной принимает препарат 2 раза вместо 4 и более.

Наши выводы подтверждаются данными и других исследователей. Исходя из принципа рациональной фармакотерапии, в настоящее время рекомендуется назначение препарата 2–3 разных классов; если боль недостаточно ослабевает на фоне приема препаратов 1-го ряда, добавляются препараты 2-й линии (например, Баклосан). Это позволяет повысить эффективность лечения при меньших дозах лекарственных средств и снизить риск развития побочных явлений.

Таким образом, проведенное исследование показало эффективность Карбалеписина ретард в дозе 400 мг при консервативном лечении классической ТН. Указанный антиконвульсант практически не вызывает нежелательных побочных явлений.

В число нейрорехабилитационных мероприятий следует включать назначение медикаментозных средств, направленных на улучшение проводимости нерва, снижение мышечного тонуса, нормализацию кровообращения в мышцах, в сочетании с тренировкой методом электромиографической обратной связи, обучение больных приемам постизометрической релаксации мимических мышц, создание оптимального режима деятельности мимических мышц и психологической адаптации больного к своему дефекту.

Целью реабилитации больных с хроническими болевыми синдромами в области лица является прерывание «спирали боли» одновременно на нескольких участках. В комплекс реабилитационных мероприятий входят:

1. Этиологическое и патогенетическое лечение в тех случаях, когда удается выяснить причину развития болевого синдрома.
2. Обезболивающая терапия, целью которой является ограничение поступления болевых импульсов из зон повреждения и блокирование систем, проводящих болевую импульсацию.

Методы обезболивания. Местное воздействие с помощью мазей и гелей, нестероидных противовоспалительных средств, анальгетики, лечебные блокады, обезболивающая электроимпульсная терапия (диадинамические токи, синусоидально-модулированные токи, чрескожная электрическая стимуляция нервов, электрофорез), магнитотерапия.

Вазоактивная терапия. Вазоактивная терапия позволяет улучшить кровообращение пораженных органов. Наиболее эффективны препараты, улучшающие микроциркуляцию (пентоксифиллин, Эуфиллин, никотиновая кислота).

Миорелаксирующая терапия:

- прием миорелаксантов (тизанидин, Мидокалм, баклофен);

- инъекции ботокса;
- миорелаксирующая физиотерапия (теплелечение, криотерапия);
- постизометрическая релаксация;
- массаж.

Повышение порога восприятия боли (улучшение состояния антиноцицептивной системы):

- прием некоторых антиконвульсантов (карбамазепин, Карбалапсин ретард, габапентин и т. п.);
- иглорефлексотерапия;
- транскраниальная электростимуляция;
- электросудорожная терапия.

Психотропная терапия. Психотропная терапия проводится с целью снижения уровня тревоги и депрессии и включает в себя:

- антидепрессанты;
- транквилизаторы;
- лечебную физкультуру, повышающую активность и настроение больного;
- психотерапию.

Психотерапия должна быть направлена на устранение внутренних и межличностных психических конфликтов, мобилизацию возможностей больного, изменение привычного «болевого поведения».

В связи с большим разнообразием видов и механизмов болей, даже при аналогичном основном заболевании, реально существует необходимость участия в их диагностике и лечении различных специалистов — неврологов, клинических электрофизиологов, физиотерапевтов и др. Только комплексный междисциплинарный подход к изучению теоретических и клинических проблем боли может решить назревшую задачу нашего времени — избавление людей от страданий, связанных с болью. ■

Литература

1. Болезни нервной системы: Рук-во для врачей. Под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. М.: Медицина, 2001; т. 1: 113–122; т. 2: 277–278; 279–292.
2. Грачев Ю. В. Диагностика лицевых болей (прозопагий). Лекция // Боль. 2006; 1 (10): 2–10.
3. Ерохина Л. Г. Лицевые боли (Невралгия тройничного нерва и другие формы прозопагий). М.: Медицина, 1973.
4. Карлов В. А. Неврология лица. М.: Медицина, 1991: 240–261.
5. Назаров В. М., Трошин В. Д., Степанченко А. В. Нейростоматология. М., 2008.
6. Решетняк В. К., Мейзеров Е. Е., Королева М. В., Грачев Ю. В. Нарушения центральных механизмов афферентации при невралгии тройничного нерва // Боль. 2004; 3 (4): 20–26.
7. Хватова В. А. Диагностика и лечение артрозов височно-нижнечелюстного сустава, обусловленных нарушением функциональной окклюзии // Стоматология. 1985, № 6.
8. Шмырев В. И., Рыбаков А. С. Современная концепция патогенеза тригеминальной невралгии // Неврология и психиатрия. 2006; 3: 64–74.
9. Шаров М. Н., Фищенко О. Н., Савушкин А. Н. Нейрореабилитационные мероприятия у больных с хроническими болевыми синдромами краниофациальной области // Лечащий Врач. 2010, № 5, с. 77–80.
10. Шаров М. Н., Степанченко А. В., Болонкина Г. Д., Фищенко О. Н. Миофасциальный болевой синдром лица // Лечащий Врач. 2008, № 5, с. 30–32.
11. Bonicas management of pain. Ed. J. D. Loeser. Third edition. 2001; Cranial neuralgia: 855–866.
12. Dworkin R. H., Backonja M., Rowbotham M. C. Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms and tritment recommendations // Arch. Neurol. 2003; 60: 1524–1534.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

НОЯБРЬ САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРОСЕССИЯ-2012

9-я Северо-Западная научная гастроэнтерологическая сессия (Гастросессия)
22–23 ноября, Конгресс-центр «Московский» отеля Holiday Inn «Московские Ворота» (Санкт-Петербург, Московский пр., 97а, ст. м. «Московские Ворота»)
www.gastroforum.ru

MEDWAYS

I Молодежный международный форум медицинских наук
27–28 ноября, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 1,
Тел.: +79037964485
E-mail: Kuznetsova.Yulia@bk.ru
www.medways.ru

ДЕКАБРЬ ПИТАНИЕ И ЗДОРОВЬЕ

XIV Всероссийский Конгресс диетологов и нутрициологов/
VI Всероссийская научно-практическая конференция детских диетологов
3–5 декабря, Москва, Площадь Европы, 2, гостиница «Рэдиссон Славянская»
Медицинское маркетинговое агентство
Телефон: (495) 660-6004
E-mail: reklama@mm-agency.ru
www.congress-pitanie.ru

I СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ УРАЛЬСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

4–5 декабря, Екатеринбург
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов»
Тел.: +7 (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

III НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА»

IV МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА ДИТЯ И МАМА. ЕКАТЕРИНБУРГ 2012
5–6 декабря, Екатеринбург, ул. Куйбышева 44, Центр Международной Торговли RTE-Group
Тел.: +7 (495) 921 44 07 доб. 135 E-mail: t.bykova@rte-expo.ru
www.dm-ural.ru

XI КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОНИСТОВ РОССИИ «ПЕДИАТРИЯ И ИНФЕКЦИИ»

5-7 декабря, Москва, проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС, 2 корпус)
Ассоциация педиатров-инфекционистов
Тел.: (499) 148-23-29
E-mail: chinf-tezis@mail.ru

АПРЕЛЬ ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 г., Москва, проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС)
Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования и науки РФ, РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»
Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09
Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru

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

реклама

Причины хронической крапивницы

П. В. Колхир, кандидат медицинских наук

НИЦ ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва

Ключевые слова: хроническая крапивница, кожное заболевание, зуд, эритематозные высыпания, ангиоотек, аутоиммунитет, аутоантитела, инфекция, этиология, патогенез, обзор литературы.

Крапивница — это кожное заболевание, часто сопровождающееся зудом и проявляющееся эритематозными (красными, розовыми), безболезненными, волдырными высыпаниями, которые исчезают в течение 24 часов и оставляют после себя чистую кожу [1]. Она относится к 20 самым распространенным болезням кожи, и с ней сталкиваются не только аллергологи и дерматологи, но и терапевты, педиатры и врачи других специальностей.

В зависимости от длительности крапивницу принято делить на две формы: острую (ОК) и хроническую (ХК). Для последней характерны ежедневные или частые симптомы (волдырные высыпания, зуд, ангиоотек (АО)) в течение 6 нед и более [1, 2]. В течение жизни 0,5–1% всей популяции людей страдает ХК. При этом если ОК обычно связана с действием экзогенных факторов и аллергенов (пища, лекарства, укусы насекомых и т.д.), то причиной хронической во многих случаях является другое заболевание или состояние (например, ревматоидный артрит, инфекция и др.) и крапивница выступает лишь «симптомом» этого заболевания или ее причина вообще не выявляется (хроническая идиопатическая крапивница (ХИК)). При этом диагностика первичной причины ХК зачастую вызывает определенные затруднения не только у терапевтов, но даже у некоторых узких специалистов (аллергологов, дерматологов). Многие доктора не знают, по каким механизмам может протекать крапивница, какие условия, факторы и состояния приводят к ее развитию, и в результате консультация пациента сводится к назначению симптоматического лечения и/или проведению различного рода дорогостоящих исследований, обычно не обоснованных течением, формой и клинической картиной заболевания.

Таким образом, цель данного обзора — краткое описание известных или предполагаемых на данный момент этиологических факторов ХК, что позволит врачам различных специальностей оптимизировать диагностику и лечение у таких пациентов.

Важно помнить, что при типичной ХК высыпания часто появляются спонтанно, т.е. без видимых причин и связи со специфическими триггерами. Поэтому термин «хроническая крапивница» служит синонимом термина «хроническая спонтанная крапивница» (ХСК); ее иногда также называют «хроническая обыкновенная крапивница». Последние два термина позволяют отличать ХК от других длительно протекающих форм крапивницы с известными провоцирующими факторами (например, от различных видов физической крапивницы [3]).

Патогенез

Предполагают, что симптомы ХК в первую очередь связаны с активацией тучных клеток (ТК) кожи [1, 4]. Механизм, по которому ТК кожи при крапивнице вынуждены выделять гистамин и другие медиаторы, долгое время оставался загадкой для исследователей.

Обнаружение и характеристика «реагиновых» IgE ученым Ishizaka [5] позволили объяснить развитие острой и эпизодической аллергической крапивницы по немедленному типу реакций (тип I реакций по Gell и Coombs) [6], сопровождающейся связыванием IgE с ТК кожи и специфическими аллергенами, что приводит к высвобождению медиаторов.

В последние годы появились работы, в которых подчеркивается возможная роль коагуляции крови в патофизиологии заболевания [7]. Известно, что при активации каскада свертывания формируются вазоактивные вещества, такие как тромбин, приводящие к увеличению сосудистой проницаемости за счет стимуляции эндотелия. У пациентов с ХК обнаружена активация каскада коагуляции из-за действия тканевого фактора, который экспрессируется эозинофилами, инфильтрирующими кожные высыпания.

В настоящее время уже опубликовано много исследований, подтверждающих роль аутореактивности и аутоантител (анти-IgE и анти-FcεRIα) при аутоиммунной крапивнице. Считается, что связывание этих функциональных аутоантител с IgE или высокоаффинными рецепторами IgE на ТК может приводить к дегрануляции последних и выделению медиаторов. Аутоиммунная крапивница подробнее описывается далее.

В конце 2011 г. Bossi и соавт. опубликовали интересные результаты исследования сыворотки у пациентов с ХК [8]. Ученые оценили роль медиаторов тучных и эндотелиальных клеток в увеличении проницаемости сосудистой стенки. Было выявлено, что у многих пациентов дегрануляция ТК не связана со стимуляцией высокоаффинных IgE-рецепторов и возникает по IgE- и IgG-несвязанным механизмам. Эта находка открывает дополнительные возможности для понимания патогенеза ХК и обнаружения новых гистамин-высвобождающих факторов, особенно у больных без аутореактивности и циркулирующих аутоантител.

Этиология

Основные этиологические факторы крапивницы и частота их встречаемости указаны в таблице. Далее подробнее рассматривается каждая из причин.

1. Инфекционные заболевания

Роль инфекции при различных формах крапивницы обсуждается уже более 100 лет и упоминается в большинстве научных обзоров. Предполагается, что возникновение крапивницы при инфекциях связано с участием ТК в защите от инфекционных агентов. Тем не менее точный механизм пока неясен. Кроме того, трудно установить причинную связь крапивницы с инфекцией, т.к. пока нет возможности провести провокационный тест с подозреваемым патогеном.

Несмотря на то, что к настоящему времени связь ХК со многими инфекционными заболеваниями полностью не доказана, существует достаточно большое число научных исследований, наблюдений и сообщений, в которых продемонстрировано улучшение течения или наступление ремиссии ХК после эрадикации инфекционного процесса [9, 10].

Бактериальная инфекция и очаги хронической инфекции.

С 1940 по 2011 г. существовало всего несколько упоминаний о случаях инфекционных заболеваний, предположительно связанных с возникновением крапивницы у взрослых пациентов: абсцесс зуба (9 случаев), синусит (3 случая), холецистит (3 случая), проктит, ректальный абсцесс (по 1 случаю) и инфекции мочеполового тракта (2 случая) [1]. В других исследованиях такая связь была менее достоверной. Например, в исследовании 1964 г. при рентгенографическом исследовании у 32 из 59 пациентов с ХК был выявлен синусит, а у 29 из 45 — инфекция зубов [11]. У многих больных инфекционный процесс был асимптоматическим.

По результатам опубликованного в октябре 2011 г. ретроспективного наблюдения 14 взрослых пациентов с ХК и стрептококковым тонзиллитом было высказано предположение о причинно-следственной связи между этими двумя заболеваниями. У большинства больных отмечался высокий титр антистрептолизина-О и циркулирующих иммунных комплексов, а также наблюдалось разрешение симптомов крапивницы после проведения антибиотикотерапии или тонзилэктомии, из чего авторы исследования сделали вывод, что тонзиллит мог быть первичной причиной крапивницы [12]. В исследовании, опубликованном в 1967 г., у 15 из 16 детей с ХК выявлены рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, тонзиллит, синусит и отит, часто обусловленные стрептококковой или стафилококковой инфекцией [13].

Некоторые врачи полагают, что причинно-следственная связь между местными бактериальными инфекциями и ХК скорее случайна, чем постоянна, более того, в международных рекомендациях по лечению крапивницы EAACI/GA2LEN/EDF/WAO [14] не дается точных указаний на роль бактериальной инфекции в развитии крапивницы. Тем не менее многие специалисты [9, 10] считают необходимым после исключения других причин ХК проводить исследования на инфекции и назначать антибиотики в случае их выявления.

Helicobacter pylori. Участие в развитии ХК нового инфекционного агента — *H. pylori* — рассматривалось учеными еще в 1980-е годы. Это было связано с его повсеместным распространением и частым обнаружением у пациентов с ХК. Считается, что инфицирование *H. pylori* выявляется примерно у 50% людей в общей популяции в большинстве стран мира и как минимум у 30% пациентов с ХИК [15].

H. pylori — спиралевидная грамотрицательная бактерия, которая инфицирует различные области желудка и двенадцатиперстной кишки. Предполагается, что многие случаи язв желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритов, дуоденитов и, возможно, некоторые случаи лимфом и рака желудка этиологически связаны с инфицированием *H. pylori*. Однако у большинства инфицированных носителей *H. pylori* не обнаруживаются никаких симптомов заболеваний.

В одних работах было показано, что у ряда пациентов с ХК и язвенной болезнью, обусловленной *H. pylori*, лечение инфекции антибиотиками приводило не только к заживлению язв, но и к исчезновению крапивницы, в других — положительная связь между эрадикацией микроорганизма и ХК отсутствовала. Тем не менее стоит отметить, что после эрадикации *H. pylori* у некоторых пациентов без язвенной болезни также наблюдались ремиссия крапивницы или улучшение ее течения [1, 16].

Согласно данным систематического обзора «Крапивница и инфекции» (2009) [9], существует 13 тщательно спланированных и проведенных исследований, в которых было подтверждено явное и статистически значимое влияние эрадикации *H. pylori* (проведена 322 пациентам) на течение ХК, и 9 работ,

Причина ХК	Частота встречаемости, %
1. Инфекции, в т. ч. <i>Helicobacter pylori</i>	10–20
2. Аутоиммунные реакции (аутоиммунная крапивница, связанная с гистамин-высвобождающими и тиреоидными аутоантителами)	40–60
3. Непереносимость пищи и лекарственных средств	< 10
4. Физические факторы (холод, тепло, трение, сдавление кожи, солнечный свет, вибрация и др.)	20–30
5. Другие причины ХК (гормональные нарушения, опухоли, аутовоспалительные синдромы и др.)	< 10
6. Причина не выявляется (идиопатическая крапивница)	40–90

в которых такого эффекта отмечено не было (эрадикация проведена 164 пациентам). Оценивая все исследования в совокупности (как «за», так и «против»), частота ремиссии крапивницы после эрадикации *H. pylori* отмечалась у 61,5% (257/447) пациентов по сравнению с 33,6% (43/128), когда эрадикация не проводилась. При этом частота ремиссии в контрольной группе пациентов с ХК и без инфицирования *H. pylori* составила 29,7% (36/121). Авторы обзора [9] сделали вывод, что ремиссия ХК после эрадикации *H. pylori* наблюдалась практически в 2 раза чаще, что указывает на явную пользу от такого лечения для пациентов с крапивницей ($p < 0,001$).

Таким образом, несмотря на то, что роль *H. pylori* как этиологического фактора ХК еще не подтверждена окончательно, авторы систематического обзора [9] рекомендуют всем врачам-клиницистам после исключения других причин крапивницы:

- 1) назначать тестирование на выявление *H. pylori*;
- 2) проводить лечение соответствующими антибиотиками, если инфекция выявлена;
- 3) обязательно получать подтверждение, что эрадикация инфекции проведена успешно.

Вирусная инфекция. В отдельных исследованиях ученые предполагали связь ХК с определенными вирусными инфекциями, такими как вирусы гепатитов (А, В, С), Эпштейна–Барр, простого герпеса (рецидивирующий генитальный герпес), норовирусом [1] и ВИЧ-инфекцией [18]. Считается, что для гепатитов В и С более характерно сочетание с уртикарным васкулитом, чем с ХК. Иногда в начале некоторых острых инфекционных заболеваний, в т. ч. гепатитов и инфекционного мононуклеоза, отмечают появление быстро проходящих уртикарных высыпаний, обычно не прогрессирующих до ХК. Более того, в обзоре, рассматривающем возможную связь между вирусами гепатита и ХК, ученые пришли к выводу, что пока нет убедительных доказательств такой ассоциации [17].

Паразитарные инфекции. В некоторых работах указывается на появление крапивницы при хронических паразитарных инфекциях, например, таких как *Blastocystis hominis* и *Giardia lamblia* [19]. Считается, что другие паразиты, например *Trichinella spiralis*, *Trichomonas vaginalis*, *Toxocara canis*, *Echinococcus granulosus*, также могут вызывать ХК, но намного реже [1]. Важно, что высокая эозинофилия служит главным диагностическим маркером паразитарной инвазии [1].

Грибковая инфекция. Инфекция кишечника дрожжевыми грибами рода *Candida albicans* изучалась как возможная причина ХК, но после проведения эрадикационной терапии

подтверждения этому получено не было. В турецком исследовании предполагалась роль микроспоридии в развитии ОК и ХК. Авторы рекомендовали принимать во внимание этот вид инфекции у больных с ХИК [20]. Тем не менее пока нет убедительных данных, что грибковая инфекция может быть этиологически связана с развитием ХК.

2. Аутоиммунная крапивница

Непрямое доказательство того, что ХК может иметь аутоиммунную природу, существовало много лет. Еще в 1983 г. Leznof и соавт. обнаружили связь между аутоиммунным тиреоидитом и ХК/АО, а в 1989 те же авторы выявили сочетанный синдром — аутоиммунное заболевание щитовидной железы + ХК/АО — у 15% пациентов с антигипотиреоидными антителами (антимикросомальными и антигипотиреоидными) [21, 22], что поддержало предположения о возможной роли аутоиммунитета при этом заболевании.

Также считалось, что образование волдырей при ХК связано с выделением гистамина и других медиаторов из ТК кожи, поэтому выдвигалась гипотеза, что ХК может быть результатом действия циркулирующих в крови гистамин-высвобождающих факторов, в частности аутоантител. Предположение о причинной роли антител при ХСК появилось еще в 1962 г., когда шведский дерматолог Rorsman сообщил о выраженной базопении (снижение числа базофилов в крови менее $0,01 \times 10^9/\text{л}$) у некоторых пациентов с ХСК и отсутствии ее при физических крапивницах. Он также уточнил, что такая базопения может быть связана с возможными реакциями антиген–антитело, сопровождающимися дегрануляцией базофильных лейкоцитов [23]. Grattan и соавт. в 1986 г. [24] было сделано важное наблюдение. Авторами впервые было описано появление реакции «волдырь–гиперемия–зуд» при внутрикожном введении сыворотки некоторых (но не всех) пациентов с ХК этим же лицам в непораженные области кожи. Ученые установили положительный ответ у 7 из 12 пациентов и отметили, что такой результат может быть получен только в активной фазе крапивницы. Результаты ранних исследований этой реакции позволили предположить ее связь с гистамин-высвобождающими аутоантителами, имеющими характеристики анти-IgE. Считается, что у пациентов с положительным ответом на аутологичную сыворотку появление волдырей возникало из-за способности этих аутоантител перекрестно реагировать с IgE, связанными с ТК кожи, тем самым вызывая активацию ТК и высвобождение гистамина и других биологически активных веществ.

Непрямое доказательство участия антител класса G к FcεR1-рецепторам ТК в патогенезе ХК, наблюдаемое при положительном пассивном переносе и проведении теста с аутологичной сывороткой [25], поддержало мнение, что эти антитела служат причиной образования волдырей и зуда у тех пациентов, у кого в крови они определяются.

С учетом приведенных научных данных все чаще начали употреблять термин «аутоиммунная крапивница», описывающий некоторые формы ХК как аутоиммунное заболевание.

Особенности аутоиммунной крапивницы:

- более тяжелое течение;
- большая длительность заболевания;
- отсутствие или слабый ответ на лечение антигистаминными препаратами;
- проведение внутрикожного теста с аутологичной сывороткой и теста высвобождения гистамина из базофилов доноров под воздействием сыворотки больного считается «золотым стандартом» диагностики аутоиммунной крапивницы.

ХК, связанная с аутоиммунными реакциями, часто склонна к длительному хроническому течению по сравнению с остальными формами ХК. Кроме того, у пациентов с аутоиммунной крапив-

ницей иногда обнаруживают другие аутоиммунные заболевания, например аутоиммунный тиреоидит, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, витилиго, пернициозную анемию, целиакию, инсулинзависимый сахарный диабет и т. д. Частота данных болезней и выявления характерных для них аутоиммунных маркеров выше у пациентов с подтвержденным наличием гистамин-высвобождающих аутоантител, чем без него [1]. Аутоиммунный тиреоидит и ХК часто сопутствуют друг другу, но пока нет доказательств, что тиреоидные аутоантитела имеют первостепенное значение в механизме развития ХК. Важность связи этих двух заболеваний заключается в отдельном аутоиммунном механизме, который присутствует при обоих состояниях и который еще предстоит изучить. Также в настоящее время нет убедительных доказательств, что лечение нарушения функции щитовидной железы может изменять течение сопутствующей крапивницы.

3. Крапивница, связанная с непереносимостью пищи и лекарств

Пациенты часто обращаются к врачу, подозревая, что симптомы ХК связаны с пищей, которую они употребляют. В настоящее время большинство специалистов склоняются к мнению, что «истинная пищевая аллергия крайне редко является причиной хронической крапивницы или ангиоотека», тем не менее есть некоторые доказательства, что пищевые псевдоаллергены могут приводить к обострению ХК. В нескольких исследованиях показано, что у 1 из 3 пациентов с псевдоаллергическими реакциями назначение диеты с исключением пищевых добавок облегчает течение крапивницы [26]. Предполагают, что этот феномен связан с изменением проницаемости гастродуоденальных слизистых оболочек.

Что касается лекарственных средств, то, как и в случае с пищей, некоторые из них обычно расцениваются не как причинные, а как провоцирующие агенты ХК (например, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты), приводящие к обострению заболевания по неиммунным механизмам.

4. Физические крапивницы

Существует достаточно большое количество физических форм крапивницы, которые одни специалисты относят к ХК, другие — выделяют в отдельную группу. Это такие заболевания, как симптоматический дермографизм (дермографическая крапивница), холодовая, холинергическая, отсроченная от давления, тепловая, вибрационная, адренергическая и др. (подробно рассматриваются в других публикациях [1, 3]). Причинным фактором является воздействие физического стимула на кожу пациента. Многие виды физической крапивницы могут протекать вместе с ХСК у одного и того же пациента.

5. Другие причины

Гормональные нарушения. Считается, что ХК примерно в 2 раза чаще возникает у женщин, чем у мужчин, к чему могут предрасполагать различные нарушения, связанные с половыми гормонами. Таким образом, крапивница может быть связана с некоторыми заболеваниями и состояниями, сопровождающимися гормональными нарушениями, включая эндокринопатию, менструальный цикл, беременность, менопаузу и применение пероральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии. Описаны реакции гиперчувствительности на эндогенные или экзогенные женские половые гормоны в виде крапивницы, ассоциированной с эстрогенами (эстрогеновый дерматит), и аутоиммунного прогестеронового дерматита.

Онкологические заболевания. В научной литературе существуют отдельные сообщения о различных злокачественных заболеваниях, например хроническом лимфолейкозе, возникающих у пациентов с крапивницей. Тем не менее в большом шведском ретроспективном эпидемиологическом исследова-

нии не было обнаружено четкой связи между крапивницей и раком [28], а в недавнем тайванском исследовании, наоборот, подтвердилась склонность к более частому возникновению рака, особенно злокачественных гематологических опухолей, у пациентов с ХК [29].

Заболевания ЖКТ и гепатобилиарной системы. Роль заболеваний ЖКТ и гепатобилиарной системы в развитии ХК обсуждается. Согласно опубликованному в World Allergy Organization Journal резюме (январь 2012 г.) [29], хронические воспалительные процессы, такие как гастрит, язвенная и гастроэзофагеальная рефлюксная болезни, воспаление желчных протоков и желчного пузыря, должны рассматриваться как возможные причинные факторы крапивницы, по поводу чего необходимо назначение соответствующего лечения.

Аутовоспалительные синдромы. Подозрение на аутовоспалительный синдром должно возникать при появлении у ребенка в неонатальный период персистирующей крапивницы и лихорадки. При этих синдромах отмечается увеличение уровня интерлейкина IL-1, поэтому для лечения заболеваний часто применяется антагонист IL-1 — анакинра [1].

Общий переменный иммунодефицит. В исследовании, опубликованном в 2002 г., у 6 взрослых пациентов с комбинированным переменным иммунодефицитом первым проявлением заболевания была ХК с/без АО. У 4 из них в анамнезе были рецидивирующие инфекции и отмечалось снижение общего уровня IgM, у остальных — снижение общего уровня IgG и IgA [30]. 4 пациентам проводилась терапия внутривенно иммуноглобулином, после чего симптомы крапивницы у них существенно уменьшились.

Синдром Шнитцлера. Этот синдром впервые описан Schnitzler в 1972 г., и с тех пор в научной литературе упоминается много случаев этого заболевания. Кроме ХК для него характерны лихорадка, боль в костях, увеличение СОЭ и макроглобулинемия. У большинства пациентов с синдромом Шнитцлера прогноз благоприятный, хотя у отдельных больных он может трансформироваться в дальнейшем в лимфопролиферативное заболевание [1].

6. Хроническая идиопатическая крапивница

Крапивница определяется как идиопатическая, если причина не обнаруживается после тщательного анализа данных анамнеза, физикального осмотра и результатов лабораторных и других видов исследований. Считается, что около 90% случаев ХК идиопатические. В некоторых исследованиях у 40–60% пациентов с ХИК предполагалась аутоиммунная природа заболевания, подтвержденная введением аутологичной сыворотки и с помощью тестов *in vitro*. В других случаях идиопатической крапивницы причина остается неясной, хотя у ряда таких больных на самом деле также может быть аутоиммунная крапивница, диагноз которой не подтверждается из-за ложноотрицательных результатов или недостаточной чувствительности тестов. Тем не менее у большинства пациентов с ХИК заболевание все-таки протекает по другим, пока неизвестным механизмам [1].

Заключение

К настоящему времени этиология и патогенез ХИК остаются неясными. В связи с этим сохраняется большое количество вопросов, на которые только предстоит получить ответы. Например, каким образом дегрануляция ТК кожи может происходить без видимой причины, по непонятному механизму и без очевидного провоцирующего фактора? Предпринималось много попыток связать механизм дегрануляции и появление симптомов ХК с употреблением определенных пищевых продуктов и добавок, хроническими инфекциями. Тем не менее ни одно из этих предположений пока не получило четкого подтверждения в клинических исследованиях и расширение

понимания этиологии заболевания является задачей дальнейшего изучения.

Формат научной статьи не позволил привести все предлагаемые причины ХК. Поэтому при написании обзора стояла цель выделить главные причинные факторы заболевания, наиболее часто встречающиеся в клинической практике. Для более глубокого изучения проблемы желательнее обратиться к другим публикациям [1]. ■

Литература

1. Колюп П. В. Крапивница и ангиоотек. Практическая медицина. М, 2012.
2. Powell R. J., Du Toit G. L. et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema // Clin. Exp. Allergy. 2007; 37: 631–645.
3. Magerl M., Borzova E., Gimenez-Arnau A. et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias—EAACI/GA2 LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations // Allergy. 2009; 64: 1715–1721.
4. Maurer M. Allergie vom Soforttyp (Type I) — Mastzellen und Frhphasenreaktion. In: Allergologie-Handbuch Grundlagen und klinische Praxis. Ed. by J. Saloga, L. Klimek et al. Stuttgart: Schattauer; 2006: 70–81.
5. Ishizaka K., Ishizaka T., Hornbrook M. M. Physicochemical properties of reaginic antibody: correlation of reaginic antibody with IgE antibody // J. Immunol. 1966; 97: 840–853.
6. Gell P. G. H., Coombs R. R. Clinical aspects of immunology. Oxford: Blackwell, 1963: 317–320.
7. Cugno M., Marzano A. V., Asero R., Tedeschi A. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications // Intern. Emerg. Med. 2009; 5 (2): 97–101.
8. Bossi F., Frossi B., Radillo O. et al. Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation // Allergy. 2011, Sep 12. Epub ahead of print.
9. Wedi B., Raap U., Wieczorek D., Kapp A. Urticaria and infections // Allergy Asthma Clin. Immunol. 2009; 5: 10.
10. Wedi B., Raap U., Kapp A. Chronic urticaria and infections // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2004; 4: 387–396.
11. Wedi B., Kapp A. Urticaria and angioedema. In: Allergy: Practical Diagnosis and Management. Ed. by M. Mahmoudi. New York: McGraw Hill, 2008: 84–94.
12. Calado G., Loureiro G., Machado D. et al. Streptococcal tonsillitis as a cause of urticaria tonsillitis and urticaria // Allergol. Immunopathol. 2011, Oct 5. Epub ahead of print.
13. Buckley R. H., Dees S. C. Serum immunoglobulins. Abnormalities associated with chronic urticaria in children // J. Allergy. 1967; 40: 294–303.
14. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria // Allergy. 2009; 64: 1427–1431.
15. Burova G. P., Mallet A. I., Greaves M. W. Is Helicobacter pylori a cause of chronic urticaria // Br. J. Dermatol. 1998; 139 (Suppl. 51): 42.
16. Magen E., Mihal J., Schlesinger M., Scharf S. Eradication of Helicobacter pylori infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test // Helicobacter. 2007; 12: 567–571.
17. Cribier B. Urticaria and hepatitis // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2006; 30: 25–29.
18. Dover J. S., Johnson R. A. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus infection (part 2) // Arch. Dermatol. 1991; 127: 1549–1558.
19. Ronellenfitsch U., Bircher A., Hatz C., Blum J. Parasites as a cause of urticaria. Helminths and protozoa as triggers of hives? // Hautarzt. 2007; 58: 133–141.
20. Karatan U., Sener S., Calik S., Sasmaz S. Investigation of microsporidia in patients with acute and chronic urticaria // Mikrobiyol. Bul. 2011; 45 (1): 168–173.
21. Leznoff A., Josse R. G., Denburg J. et al. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity // Arch. Dermatol. 1983; 119: 637–640.
22. Leznoff A., Sussman G. L. Syndrome of idiopathic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients // J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 84: 69–71.
23. Rorsman H. Basophilic leucopenia in different forms of urticaria // Acta Allergologica. 1962; 17: 168–184.
24. Grattan C. E. H., Wallington T. B., Warin A. P. et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria: a clinical immunological and histological evaluation // Br. J. Dermatol. 1986; 114: 583–590.
25. Grattan C. E. H., Francis D. M. Autoimmune urticaria // Adv. Dermatol. 1999; 15: 311–340.
26. Di Lorenzo G., Pacor M. L., Mansueto P. et al. Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria // Int. Arch. Allergy Immunol. 2005; 138: 235–242.
27. Kasperska-Zajac A., Brzoza Z., Rogala B. Sex hormones and urticaria // J. Dermatol. Sci. 2008; 52 (2): 79–86.
28. Lindelof B., Sigurgeirsson B., Wahlgren C. F. et al. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients // Br. J. Dermatol. 1990; 123: 453–456.
29. Zuberbier T. A Summary of the New International EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria // W. AllergyOrg. J. 2012; 5: S1–S5.
30. Altschul A., Cunningham-Rundles C. Chronic urticaria and angioedema as the first presentations of common variable immunodeficiency // J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 110: 1383–1391.



Причины роста побочных реакций на лекарственные средства, способы лечения и профилактики лекарственной аллергии

Ю. В. Давыдов

Е. В. Файзуллина, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО КГМУ Минздравоохранения России, Казань

Ключевые слова: лекарственная аллергия, побочная реакция, летальность, медикаментозные осложнения, применение лекарственных средств, медицинские ошибки, принципы лечения, специфическая иммунотерапия, антигистаминные препараты, полипрагмазия.

Проблема осложнений лекарственной терапии становится все более актуальной во всем мире. Однако по многим причинам внимание к побочным действиям лекарств проявлялось намного меньше, нежели к их лечебным свойствам. Тем не менее, такие сведения в медицинской литературе далеко не единичны [18].

По имеющимся данным, распространенность побочных реакций вследствие применения лекарственных средств в различных пределах зависит от многих факторов: количественного роста и расширения ассортимента фармакологического рынка, контингента больных (пол, возраст, сопутствующие заболевания, профессия, характер питания и пр.), особенностей их лечения (характер препаратов, их активность, количество, совме-

стимость), сенсбилизации населения к биологическим и химическим веществам, ошибок медицинского персонала и провизоров, появления большого количества генерических лекарственных средств с недостаточно изученными свойствами и недокказательной эквивалентностью оригинальным препаратам, широкой и часто некорректной рекламы лекарств, применения некачественных и фальсифицированных препаратов, состояния окружающей среды, отсутствия должной системы фармаконадзора [9, 12].

По мере роста числа лекарственных средств, используемых для лечения различных категорий больных, увеличивается и риск возникновения у них нежелательных (адверсивных) побочных реакций. Так, до появления сульфаниламидов (конец 30-х гг. XX века) осложнения медикаментозного лечения наблюдались лишь у 0,5–1,5% больных, а в настоящее время только у больных, находящихся

в стационаре, они возникают в 15–30% случаев [17].

По материалам ВОЗ (2006), 50 из 1000 госпитализированных в стационар больных направляются на лечение в связи с медикаментозными осложнениями. У лиц, лечащихся амбулаторно, число осложнений от терапии составляет 2–3%, а у тяжелобольных, лечащихся в стационаре, — от 6% до 35%, а увеличение сроков госпитализации как следствие побочных реакций составляет от 1 до 5,5 дней [13, 22]. По данным других авторов, медикаментозное осложнение наблюдается у 10–20% людей, принимающих лекарственные средства. В США примерно 30% больных в стационаре дают одно лекарственное осложнение в процессе лечения, а одна из 4 смертей связана с медикаментозными осложнениями [17, 28].

Летальность от побочных реакций занимает 5-е место в мире после сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний легких, онкологических

заболеваний, травм. Летальные исходы встречаются в 1 случае из 10 000 аллергических реакций на лекарственные средства. Именно лекарственные средства служат причиной смерти у 0,01% хирургических и 0,1% терапевтических стационарных больных [12].

Риск развития только аллергических реакций для большинства лекарственных препаратов составляет от 1% до 3%. Среди всех побочных эффектов аллергические и иммунологические реакции составляют 6–10%. Аллергические реакции составляют 25% среди всех побочных реакций при использовании лекарственных препаратов [15, 16].

В клинике частота побочных реакций на лекарственные средства варьирует от 1% до 5% в зависимости от особенности лечения и контингента больных. Частота побочных реакций на противоопухолевые цитостатики составляет 61,8%, на нейролептики — 40,2%, противотуберкулезные препараты — 28,4%, анальгетики и анестетики — 10,1%, гормоны — 8%, сульфаниламиды — 5,2%. В 3% случаев эти реакции являются причиной вызова врача на дом. Около 5% людей могут иметь лекарственную аллергию к одному или даже нескольким препаратам [13].

Росту медикаментозных осложнений способствует широко распространенное самолечение, пристрастие к одним и тем же препаратам у ряда пациентов, прием одновременно нескольких лекарств без учета их возможного взаимодействия в организме. Так, при одновременном приеме 8 препаратов осложнения медикаментозной терапии встречается у 10% больных, а при приеме 16 препаратов — у 40% из них. Анализ случаев полипрагмазии в стационарах Москвы показал, что только 25% больным назначают менее 5 лекарственных препаратов, а 27% больных получали во время лечения более 25 препаратов [4, 6].

Результаты проведенных за последние годы фармакоэпидемиологических исследований позволяют говорить о том, что недооценка и запоздалое решение проблемы побочного действия лекарственных препаратов чреваты развитием самых серьезных последствий [26]. Так, в специально проведенных исследованиях было показано, что тяжелые, подчас необратимые осложнения в результате лекарственной терапии развиваются у миллионов людей. Количество летальных исходов, связанных с применением лекарств, исчисляется сот-

нями тысяч. Общие годовые затраты только на лечение предотвратимых осложнений фармакотерапии в США колеблются от 17 до 29 млн долларов. В Великобритании ежегодно расходуется около 4 млрд долларов в связи с увеличением продолжительности пребывания в стационарах больных из-за возникших неблагоприятных побочных эффектов лекарств. Затраты, связанные с побочными реакциями на медикаменты, составляет в разных странах от 5,5% до 17% общего бюджета больниц [23, 24].

Зарубежный опыт изучения данной проблемы свидетельствует также о том, что многие лекарственные осложнения являются следствием медицинских ошибок. Одно из первых значимых исследований этого вопроса было организовано в США. По его завершении в ноябре 1999 г. был составлен отчет, озаглавленный: «Человеку свойственно ошибаться: повышение безопасности в здравоохранении». В нем отмечалось, что, в результате медицинских ошибок при назначении лекарств, в больницах США ежегодно умирает от 44 000 до 98 000 человек. Это больше, чем смертность в результате автомобильных аварий (43 458), рака молочной железы (42 497) или СПИДа (16 516). Согласно полученным данным, только от ошибок, связанных с неправильным применением лекарств, ежегодно погибает 7 000 человек, что на 16% больше, чем смертность в результате производственного травматизма [27, 28].

Комитеты по контролю за побочными действиями лекарственных препаратов, созданные в России, США, Франции, Англии и других странах, ежегодно регистрируют от 5 до 100 тысяч только аллергических реакций на медикаменты, среди которых свыше 1% закончились летально. На начало 2002 года в общей базе данных, сформированной в Центре побочного действия лекарств ВОЗ, находилось около 2,7 млн сообщений по выявленным побочным эффектам от применения различных медикаментов [9].

По данным экспертов ВОЗ (WHO, 2006), основными причинами роста побочных действий лекарственных средств являются:

- сокращение сроков экспертной оценки и ускорение процессов регистрации новых лекарственных средств;
- самолечение и широкая реклама лекарственных средств;

- постоянный рост числа генерических лекарственных средств;
- распространение биологически активных добавок к пище;
- фальсификация медикаментов;
- ошибки врачей и медперсонала [11].

Особое место среди побочных реакций на лекарственные препараты занимает лекарственная аллергия. Так, она встречается в стационарах различного профиля (терапевтического, хирургического, гинекологического) и составляет более 50% всех случаев лекарственной непереносимости. Аллергические реакции на лекарства выявляли у 15% больных терапевтического профиля. Развитие сывороточной болезни после профилактических прививок отмечено у 13% вакцинированных [27]. Около 25% вызовов бригад скорой медицинской помощи выполняется к больным лекарственной аллергией. Анафилактический шок встречается в 1 случае на 50 тыс. больных, применявших лекарства. За последние 10 лет в Москве зарегистрировано более 500 случаев смерти от анафилактического шока на пенициллин [18, 19]. В терапевтических стационарах Семипалатинска лекарственная аллергия была отмечена у 4% больных, а в инфекционных больницах — в 3 раза чаще. В Германии развитие лекарственной аллергии отмечено у 5% больных, в Англии количество их в стационаре колеблется от 4% до 15%, из них около 3% обычно погибают. В Виннице при осмотре взрослого населения лекарственная аллергия диагностирована в 2,5% случаев [17, 30].

Среди медицинских работников лекарственная аллергия встречается в 10 раз чаще, чем у лиц других профессий (у 26–33% медиков). Среди медицинских работников Беларуси лекарственная аллергия зарегистрирована у 59%, среди студентов медицинских училищ — у 9,7%, а среди больных — в 2,5% случаев [7].

Распространенность лекарственной аллергии колеблется в широких пределах (от 1% до 30% и больше), но эти данные требуют серьезного анализа, поскольку не учитывается наличие и распространенность реакций на плацебо, не налажена дифференциальная диагностика между истинными лекарственными аллергическими реакциями и другими видами побочных реакций на лекарственные препараты. Так, по некоторым данным, лекарственная аллергия регистрируется прибли-

тельно у 10% людей и способствует развитию побочных реакций на лекарственные средства у такого же количества больных [4, 5].

Как свидетельствуют данные литературы, сенсibilизация к лекарственным препаратам среди населения Франции, Англии, США составляет 5–12% случаев. Частота лекарственной аллергии колеблется от 0,5% до 60% случаев в различных лечебных учреждениях, что обуславливает 0,005% летальных случаев от общего числа госпитализированных больных. В Англии смертельные случаи в результате гиперчувствительности к анестетикам, контрастным веществам, антибактериальным препаратам выросли за период 1980–2000 гг. в 10,8 раза [23, 24].

Проведенный в городе Виннице ретроспективный анализ частоты лекарственной аллергии среди 1637 лиц, которые подверглись оперативному вмешательству при использовании различных видов анестезии, показал, что она имела место у 5,13% обследованных, а у пациентов, получавших эндотрахеальный наркоз, частота лекарственной аллергии была в 1,88 раза выше и составила 9,77% наблюдений [13].

Таким образом, лекарственная аллергия относится к достаточно распространенным и серьезным видам побочных реакций на лекарственные средства, она затрагивает врачей абсолютно всех специальностей и лечебных учреждений любого профиля, в связи с чем необходимо дальнейшее изучение вопросов лечения и профилактики при введении медикаментов [16, 19].

Существуют основные принципы лечения больного лекарственной аллергией, которые сводятся к отмене всех лекарственных средств, кроме жизненно необходимых, назначению голодной паузы или гипоаллергенной диеты, обильного питья, очистительной клизмы, слабительных, энтеросорбентов, инфузионной терапии. Кроме того, необходимо назначение антигистаминных препаратов при развитии лекарственных аллергических реакций преимущественно по I типу, при всех остальных типах необходимо использовать глюкокортикостероиды. При лекарственных аллергических реакциях, развивающихся преимущественно по III типу (например, сывороточная болезнь), показан длительный прием глюкокортикостероидов и ингибито-

ров протеаз, гемосорбция и энтеросорбция. В случае развития реакций гиперчувствительности замедленного типа глюкокортикостероиды назначаются внутрь и местно, если присутствует симптоматика контактного аллергического дерматита. Необходима посиндромная терапия основных клинических проявлений лекарственной аллергии с обязательной фиксацией данных о развитии лекарственной аллергии во всех видах медицинской документации [1, 2].

В случаях, когда лекарственное средство, вызвавшее развитие лекарственной аллергии, не может быть отменено (сахарный и несахарный диабет, туберкулез), можно применить специфическую иммунотерапию (десенситизацию) лекарственного средства аллергеном. Однако проводить его можно лишь в специальных учреждениях опытными специалистами, поскольку такая терапия является небезопасной [12, 21].

Лечение подострых и хронических форм лекарственной аллергии имеет свои особенности. Обычно они встречаются как следствие профессионального заболевания у медработников, фармацевтов, рабочих медицинской промышленности. В этих случаях необходима элиминационная терапия, то есть исключение контакта с причинно-значимыми аллергенами, которая достигается при трудоустройстве больных. Это предупреждает у них прогрессирование процесса, развитие поливалентной аллергии к другим группам препаратов, позволяет сохранить трудоспособность, хотя и с частичной утратой профессиональной пригодности (особенно у медсестер). В период обострения данной формы аллергии в лечении используют антигистаминные, другие антимадиаторные препараты [14].

История применения блокаторов гистамина насчитывает более 60 лет. В 1942 году был синтезирован первый антигистаминный препарат фенбензамин (Phenbenzamin) [8].

Механизм действия антигистаминных препаратов обусловлен тем, что они, обладая структурой гистамина, конкурируют с последним и блокируют H_1 -гистаминовые рецепторы. Причем их сродство к этим рецепторам значительно ниже, чем у гистамина. Поэтому лекарственные препараты не способны вытеснить гистамин, они только блокируют незанятые или высвобождаемые рецепторы [11].

Аллергия с клиническими проявлениями в виде крапивницы, ангионевротического отека купируется введением антигистаминных препаратов различных групп. Антигистамины первого поколения (Димедрол (дифенгидрамин), Тавегил (клемастин) в таблетированных формах) следует вводить с учетом их переносимости в прошлом и предпочтительнее парентерально (например, внутримышечно), чтобы быстрее получить и оценить эффект. Нельзя не отметить побочные эффекты данных препаратов, которые связаны со способностью проникать через гематоэнцефалический барьер: сонливость, беспокойство, расслабленность, дискинезии, снижение реакции [12].

Выбор антигистаминных препаратов зависит от выраженности эффекта, продолжительности действия, а также от присущих ему нежелательных реакций. Идеальное требование к препарату — это высокая антигистаминная активность при минимально выраженных побочных эффектах [15].

В последние годы в арсенале врачей появились новые антигистаминные препараты II поколения — лоратадин (Кларитин) в формах выпуска табл. 0,01 г, сироп — в 1 мл 0,005 г, дезлоратадин (Эриус) в формах выпуска табл. 0,05 г, сироп 0,5 мг/мл, эбастин (Кестин) в формах выпуска табл. 0,1 г, оксатомид (Тинсет¹) в формах выпуска табл. 0,03 г. Преимущества антигистаминных препаратов 2-го поколения заключается в следующем: за счет их липофобности и плохого проникновения через гематоэнцефалический барьер практически отсутствует седативный эффект, хотя у некоторых больных он может наблюдаться. Продолжительность действия до 24 часов, поэтому большинство из этих препаратов назначается один раз в сутки. Отсутствие привыкания, что делает возможным назначение в течение длительного времени (от 3 до 12 месяцев). После отмены препарата терапевтический эффект может длиться в течение недели [20, 22].

Если после этих мероприятий симптомы аллергии не исчезают, а даже имеют тенденцию к распространению, показано парентеральное введение глюкокортикостероидов. Средние дозировки взрослым составляют

¹ В РФ препарат не зарегистрирован.

60–150 мг, детям — из расчета 2 мг на 1 кг массы тела [11].

При обширных кожных поражениях пациента лечат как большого ожоговой болезнью, в стерильных условиях. Пораженные участки кожи и слизистые обрабатывают водными растворами красителей (метиленовый синий и др.), маслами (облепихи, шиповника и др.) кератопластическими средствами. Слизистые обрабатывают раствором перекиси водорода, при стоматитах используют настой ромашки, водный раствор анилиновых красителей [19].

Итак, лечение больных с лекарственной аллергией представляет сложную задачу, требующую многопланового подхода к решению.

Одной из причин высокой частоты аллергических реакций на лекарственные препараты является несоблюдение мер профилактики. Существуют общие и индивидуальные методы профилактики лекарственной аллергии.

К мерам общего порядка относят борьбу с полипрагмазией, изменение порядка работы аптечных учреждений (повышение качества выпускаемых или продаваемых препаратов), налаживание в учреждениях здравоохранения методов раннего выявления и профилактики лекарственной аллергии, их тщательный учет. К факторам предупреждения алергизации населения следует рекомендовать запрещение использования лекарственных препаратов в качестве консервантов (ацетилсалициловой кислоты при консервировании овощей, левомецетина при заготовке крови и плазмы, пенициллина для сохранения мяса при перевозках в жаркую погоду и пр.). К мерам первичной профилактики следует отнести улучшение подготовки врачей по вопросам лекарственной аллергии, изменения порядка назначения медикаментов в амбулаторных и стационарных учреждениях, тщательное обследование больных перед проведением фармакотерапии [19, 20].

Индивидуальные меры профилактики лекарственной аллергии должны осуществляться непосредственно лицами, принимающими лекарственные средства. Больные должны представлять себе всю небезопасность лекарственных препаратов и соблюдать комплекс необходимых мер предосторожности. В этом им должны помочь медицинские работники, внимательно относясь к анамнезу больного. При замене одного лекарственного средства на другое необходимо учитывать

возможность перекрестных антигенных свойств между ними. Тщательная оценка и подбор переносимого препарата являются основой профилактики возможных осложнений лекарственной аллергии [18, 22].

Сбор аллергологического анамнеза является основным этапом профилактики лекарственной аллергии. Больной без отягощенного аллергией анамнеза, который в прошлом не имел каких-либо аллергических заболеваний и хорошо переносил все лекарственные средства, пищевые продукты, контакты с бытовыми химическими веществами или никогда ранее не принимал лекарственные средства, может предварительно не обследоваться. Больные с отягощенным анамнезом, наоборот, требуют обследования с целью диагностики скрытой или явной аллергии. Считается, что всех их целесообразно первоначально обследовать с помощью кожных проб или лабораторных тестов на предмет переносимости лекарственных средств, необходимых для лечения. Следует подчеркнуть, что постановка проб с лекарственными средствами, которые ранее вызывали побочные реакции у данного больного, категорически противопоказана [1, 18]. ■

Литература

1. Адо В. А., Сомов Б. А., Горячкина Л. А. Профессиональная аллергия, профилактика. М.: «Знание», 1975. С. 32–44.
2. Адо А. Д. О механизмах лекарственной аллергии. М.: Медицина, 1970. 240 с.
3. Бекетов А. М., Прохоренков В. И., Шапран М. В. О патогенезе токсикодермий // Вестник дерматологии и венерологии. 1999. № 6. С. 23–25.
4. Беляев А. В. Основные механизмы возникновения, клиника и терапия лекарственных анафилактических и анафилатоидных реакций // Провизор. 1999. № 15.
5. Викторов А. П. Контроль за безопасностью лекарств при их медицинском применении // Провизор. 2007. № 24.
6. Горячкина Л. А., Барышникова Г. А., Тихомирова С. В. и др. Лекарственная аллергия и перекрестные аллергенные свойства препаратов, справочник. М., 1998. 74 с.
7. Гуцин И. С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М., 1998. 251 с.
8. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учеб. 1. Под ред. Кукеса В. Г., Стародубок А. К. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 640 с.
9. Колхир П. В. Доказательная аллергология — иммунология. М.: «Практическая медицины», 2010. С. 12–16.
10. Кочергин Н. Г., Иванов О. Л. Кожный синдром лекарственной болезни // Терапевтический архив. 2005. № 1, с. 80–81.
11. Лагор Г., Фишер Т., Адельман Д. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Практика, 2000. 680 с.
12. Ландышев Ю. С., Доровских В. А. Лекарственная аллергия. М.: «Нордмедиздат», 2010. С. 6–13.
13. Лопатин А. С. О проблеме побочного действия лекарств // Тер. архив. 1992, 10, с. 6–8.
14. Михайленко А. А., Базанов Г. А. Аллергия и аллергические заболевания. М.: «МИА», 2009. С. 79–85.
15. Новиков П. Д., Коневалова Н. Ю., Титова Н. Д. Принципы оценки иммунного статуса и диагностики иммунодефицитных болезней // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2005. № 2. С. 8–22.
16. Новиков Д. К., Сергеев Ю. В., Новиков П. Д. Лекарственная аллергия. М.: «Национальная академия микологии», 2001. С. 33–39.
17. Паттерсон Р., Грэммер Л., Гринберг П. Аллергические болезни (диагностика и лечение). М.: Геотар, 2000. 734 с.
18. Пухлик Б. М., Викторов А. П., Зайков С. В. Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в аллергологии. Львов: «Медицина», 2008. С. 24–58.
19. Скепьян Н. А. Аллергические болезни. Мн.: 2000. 286 с.
20. Тарасенко Г. Н. Актуальные вопросы лечения и профилактики медикаментозных токсикодермий // Военно-медицинский журнал. 2000. № 3. С. 33–36.
21. Федоскова Т. Г., Ильина Н. И., Лусс Л. В. Принципы диагностики аллергических заболеваний // Consilium medicum, 2002, т. 4, № 4, с. 16–19.
22. Хаитов Р. М., Ильина Н. И. Аллергология. Клинические рекомендации. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. С. 104–106.
23. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI). The Allergy Report: Science Based Findings on the Diagnosis & Treatment of Allergic Disorders, 1996–2001.
24. Allergy: Principles and Practice. Ed. By E. Middleton Jr.: 2 Volumes. St. Louis etc.: The C. V. Mosby Company, 1988. P. 891–929.
25. Baroody F. M., Naclerio R. M. Anti-allergic effects of Hi-receptor antagonists // Allergy. 2000. V. 64. P. 17–27.
26. Clinical allergy and immunology. Ed. Kaliner M. A. Simons F. E. R. 1996. P. 175–213.
27. Ecolano F., Bisbe E., Castillo J. et al. Drug allergy in a population of surgical patients Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. 1998, Dec 45 (10): 425–430.
28. Patterson R., Grammer L. C., Greenberger P. A. Allergic diseases. Diagnosis and management. Lippincott — Raven. 1997. 634 с.
29. Shepherd G. M. Allergy to b-lactam antibiotics // Immunol Allergy Clin North Am. 1991; 11; p. 611–614.
30. Toogood J. H. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs // J. Allergy Clin. Immunol. 1988. 81. P. 1–3.

Целесообразность интерферонотерапии при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей

Х. С. Ибишев, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: женщины, рецидивирующая инфекция, нижние мочевые пути, вирулентные штаммы бактерий, возбудитель, адгезивная активность микроорганизмов, факторы персистенности, антибиотик, иммуномодулятор, суппозитории ректальные, комплексная терапия.

Рецидивирующая инфекция (РИ) нижних мочевых путей (НМП) у женщин является одной из главных и обсуждаемых проблем современной урологии [2]. Обусловлено данное обстоятельство высокой частотой рецидивов данного заболевания [6]. При этом РИ представляет собой осложненную инфекцию, возникающую на фоне анатомических, функциональных, гормональных и дисбиотических нарушений организма.

Конечно, немаловажное значение в развитии РИ принадлежит и различным микроорганизмам с доминированием условно-патогенной микрофлоры.

Доказанными бактериальными агентами этиологической структуры РИ являются грамотрицательные микроорганизмы, преимущественно представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности *Escherichia coli*, некоторые штаммы *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp. и неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОП) [5–7]. В последние годы появились работы, в которых указывается на тенденцию смещения этиологической структуры в сторону грампозитивной флоры, в частности, коагулазоотрицательных стафилококков (КОС). Кроме того, выполнен ряд исследований, указывающих на причаст-

ность неклостридиально-анаэробных бактерий к генезу развития РИ [4, 5].

Однако не все виды микробов в мочевых путях одинаково вирулентны. Вирулентные штаммы бактерий имеют специальные механизмы, определяющие их патогенные свойства, среди которых одним из важнейших в генезе развития РИ является адгезия.

Бактериальная адгезия по мнению многих авторов является основным моментом в колонизации тканевых поверхностей организма хозяина [6]. Кроме того, бактериальная адгезия не только способствует колонизации микроорганизмов, но благоприятствует инвазии бактерий в стенку мочевого пузыря. Важным для адгезивной активности микроорганизмов являются: нарушения проницаемости или продукции мукополисахаридной субстанции, нарушения кровообращения стенки мочевого пузыря, наличие готовых рецепторов для взаимодействия с рецепторами микроорганизмов стенки мочевого пузыря. Чем больше нарушены местные и общие защитные механизмы организма человека, тем большим патогенным потенциалом могут обладать бактериальные агенты.

Таким образом, выраженность воспалительного процесса зависит от состояния местного и общего иммунитета, как специфического, так и неспецифического. Патологические изменения иммунной системы являются одной

из вероятных причин, приводящих к хроническому течению и рецидивированию воспалительного процесса.

Стандартная терапия инфекций НМП обычно включает антибактериальные препараты. Но ни один из антибиотиков не обеспечивает защиты от РИ при нарушении защитных механизмов мочевых путей.

Известно, что слизистая оболочка мочевого пузыря обладает бактерицидной активностью. Доказано это, прежде всего, по отношению к представителям семейства *Enterobacteriaceae*, нарушающим выработку специфических мукополисахаридов и секреторного IgA [1]. Кроме того, при длительно текущем воспалительном процессе страдает продукция секреторных ингибиторов бактериальной адгезии, к которым относятся низкомолекулярные олигосахариды, лактоферрин, а также Тамм–Хорсфелл-протеин (ТХП) — гликопротеин, синтезируемый клетками канальцевого эпителия восходящей части петли Генле и извитых дистальных канальцев и секретуемый в мочу. ТХП находится как на поверхности эпителиальных клеток, так и в растворимой форме в моче. ТХП ингибирует адгезию *E. coli* 1-го типа и *E. coli*, несущих S-фимбрии [7, 8].

К хронизации инфекции в значительной степени приводят также факторы персистенции (ФП) уропатогенных штаммов. К ним относятся антиинтерфероновая, антилизосимная, антикомплементарная активности.

Таблица 1

Рандомизация исследуемых групп		
Показатели	1-я группа	2-я группа
Возраст, годы	41,1 ± 0,5	38,9 ± 0,6
Длительность заболевания, годы	8,0 ± 0,2	7,7 ± 0,5

Таблица 2

Симптомы у пациенток исследуемых групп		
Симптомы	1-я группа	2-я группа
Боль	100%	100%
Учащенное мочеиспускание	85%	93%
Императивные позывы к мочеиспусканию	55%	49%
Гематурия	26,4%	40%

Таблица 3

Анализ интенсивности и выраженности боли (по ВАШ)		
Баллы	1-я группа	2-я группа
4	35,3%	43,3%
3	17,6%	23,3%
2	38,2%	26,7%
1	8,9%	6,7%
0	–	–

Кроме того, многократная антибактериальная терапия способствует формированию новых клонов бактериальных штаммов за счет передачи генов, ответственных за экспрессию факторов патогенности.

Нарушать этапы иммунологической защиты, помимо ФП-бактерий, могут некоторые антибактериальные препараты, которые традиционно используются для лечения инфекций НМП. Поэтому иногда возникает необходимость при наличии РИ использовать альтернативные подходы лечения.

В частности, важнейшим звеном патогенетической терапии РИ мочевых путей, способной предотвратить хронизацию воспаления, признается иммуномодулирующая терапия [8]. В ее задачи входит стимуляция фагоцитарной активности, нормализация баланса Т-клеточного звена иммунитета, стимуляция интерферонообразования и синтеза неспецифических факторов защиты. Поэтому в последние годы появился ряд публикаций, доказывающих преимущества иммуномодулирующей терапии [9]. Включение интерферона в комплексное лечение инфекций мочевой системы обуслов-

лено тем, что персистирующая бактериальная инфекция повреждает клетки уроэпителия и препятствует синтезу собственных интерферонов. Из трех идентифицированных видов интерферона человека — интерферон альфа, бета и гамма — в терапии латентных форм инфекций НМП используются препараты интерферона альфа. Среди них наиболее известен Виферон[®], комплексный препарат, содержащий интерферон альфа 2b, токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту. Он оказывает противовирусное, антибактериальное и антипролиферативное действие. Непосредственное влияние препарата Виферон[®] на иммунную систему проявляется активацией естественных киллеров, Т-хелперов, увеличением числа цитотоксических Т-лимфоцитов и усилением дифференцировки В-лимфоцитов. Токоферол и аскорбиновая кислота в составе Виферона[®], как известно, являются компонентами антиоксидантной системы и оказывают мембраностабилизирующее действие, способствуют регенерации тканей, улучшают тканевое дыхание. Данные обстоятельства позволяют использовать интерферо-

ны, когда при нарушении проницаемости мукополисахаридной субстанции мочевого пузыря необходима антиоксидантная и регенеративная активность для снижения процессов воспаления в стенке мочевого пузыря. Показано, что ректальное введение интерферона альфа 2b обеспечивает более длительную циркуляцию его в крови, чем при внутримышечном и внутривенном введении.

Материалы и методы. Обследованы 64 женщины с подтвержденным хроническим бактериальным циститом без анатомо-физиологических нарушений мочевых путей. Возраст обследованных пациенток колебался от 27 до 54 лет. Обследование основывалось на данных клинического, лабораторного, бактериологического исследований, консультации гинеколога, при необходимости соскоба уретры и влагалища для проведения полимеразной цепной реакции с целью исключения инфекции, передающейся половым путем. Посевы мочи и определение степени бактериурии проводили по общепринятым методикам, используя аэробную и анаэробную техники культивирования. Идентификацию

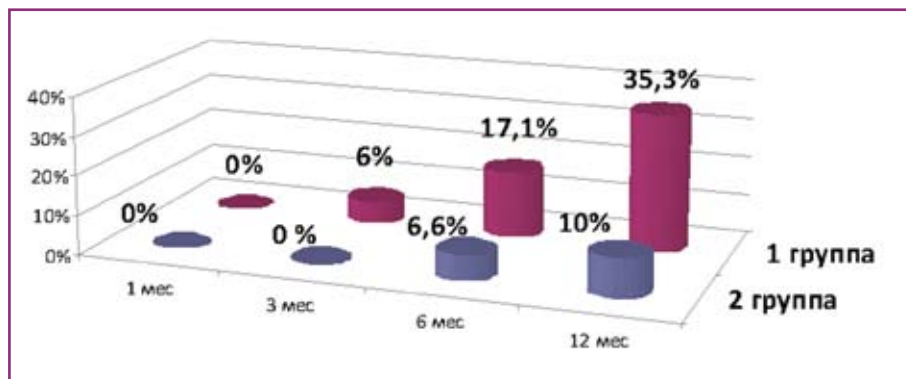


Рис. Эффективность лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей в течение 12 месяцев (в % случаев рецидива)

выделенных штаммов микроорганизмов проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим свойствам. Чувствительность выделенных микроорганизмов определяли к 36 антибактериальным препаратам [3].

В качестве патогенетической терапии 34 женщины (1-я группа) получали антибактериальную терапию в объеме однократного приема Фосфомицин трометамол (Монура) в дозе 3 г, а 30 женщинам (2-я группа) проводили терапию антибиотиком Фосфомицин трометамол в той же дозировке в сочетании с интерферонами (Виферон®, суппозитории ректальные 1000000 МЕ). Виферон® (рекомбинантный интерферон альфа 2b в сочетании с антиоксидантами) назначали по 1000000 МЕ per gestum 2 раза в сутки, с интервалом 12 часов в течение 20 дней.

Результаты. Рандомизация групп показала их сопоставимость по возрасту, анамнезу и клиническим проявлениям.

Средняя длительность заболевания в обеих группах более 7 лет.

Все пациентки ранее неоднократно принимали антибактериальные препараты различных химических групп при очередном рецидиве инфекции мочевых путей.

40,6% женщин при первых симптомах заболевания самостоятельно принимали антибиотики без консультации врача и лабораторных исследований мочи.

Симптомы, регистрируемые у пациенток в обеих группах: боль, учащенное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию, гематурия (табл. 2).

Ведущим симптомом у всех обследованных пациенток являлась боль. Для анализа интенсивности и выраженности боли мы использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), предлагали оценить пациенткам интенсивность болей по 5-балльной системе: 4 — очень интенсивные боли, 3 — интенсивные, 2 — умеренные, 1 — слабо выраженные, 0 — отсутствие болей (табл. 3).

Лейкоцитурия была зарегистрирована у всех пациенток. Показатель $< 50 \times^*$ (менее 50 лейкоцитов в поле зрения) был выявлен в 1-й группе у 9 (26,5%) пациенток и у пациенток 2-й группы 7 (23,3%) случаев, показатель $\geq 50 \times^*$ (более 50 лейкоцитов в поле зрения) был диагностирован у 12 (35,3%) в 1-й группе пациенток и у 4 (13,3%) у пациенток 2-й группы. Воспалительная реакция, при которой подсчет лейкоцитов был невозможен, отмечена у 13 (38,2%) пациенток 1-й группы и у 19 (63,4%) пациенток 2-й группы. Гематурия имела место у 26,4% женщин 1-й группы и у 40% женщин во 2-й группе.

При культуральном исследовании в 94% случаев из мочи была выделена бактериальная микст-инфекция, обусловленная как факультативно-анаэробными, так и неклостридиально-анаэробными бактериями. Средний показатель обсемененности мочи составил 10^6 КОЕ/мл.

Между первой и второй группой наблюдали статистически значимые различия после лечения. У подавляющего большинства женщин 1-й группы на фоне терапии фосфомицином был достигнут быстрый клинический эффект. Так, у 18 (53%) пациенток он характеризовался полным исчезно-

ванием основных симптомов острого цистита на 3–5 день лечения, у 5 (11,7%) пациенток — на 7-й день лечения, хотя у 7 (23,5%) пациенток сохранялась клиническая и лабораторная картина острого цистита, что требовало повторного назначения фосфомицина на 10-й день лечения. После повторного назначения препарата было достигнуто клиническое улучшение — исчезновение симптомов заболевания и отсутствие потребности в дополнительном назначении антибактериальных препаратов, что отмечено у 4 (17,6%) пациенток. Однако 3 женщинам потребовалась длительная антибактериальная терапия со сменой антибактериального препарата.

Во второй группе на фоне терапии Фосфомицин трометамол + Виферон® (суппозитории ректальные 1000000 МЕ) во всех случаях отмечали регрессию клинических и лабораторных показателей на 5-й день лечения. Но полное купирование симптомов острого цистита зафиксировано на 6-й день лечения у 27 (90%) пациенток, а у 3 (10%) пациенток к 15-му дню лечения после повторного назначения Фосфомицина трометамол.

Эффективность проведенной терапии оценивали через 1, 3, 6 и 12 месяцев.

При оценке эффективности лечения в течение 12 месяцев, рецидив инфекции отмечен через 3 месяца у 6% пациенток 1-й группы. Через 6 месяцев повторное лечение назначалось 17,1% женщин 1-й группы, против 6,6% пациенток 2-й группы соответственно. Рецидив заболевания через 12 месяцев регистрировали в 35,3% случаев у пациенток 1-й группы, тогда как во 2-й группе данный показатель составил 10%, что указывает на достоверно более высокую эффективность сочетания антибактериальных препаратов с интерферонами, в частности с препаратом Виферон®, при лечении РИ нижних мочевых путей (рис.).

Обсуждение. Традиционное лечение антибиотиками может помочь при острой инфекции НМП, но не обеспечивает длительной защиты от РИ.

Анализ анамнестических данных выявил, что все обследованные женщины на фоне проводимой антибактериальной терапии в течение года отмечали рецидив заболевания. Использование антибиотиков различных групп не снизил процент

рецидива. Также было выявлено, что некоторые обследованные женщины самостоятельно принимали антибактериальные препараты без выполнения бактериологического анализа мочи, а нерациональное использование антибиотиков приводило к развитию резистентности и депрессии иммунной системы.

Кроме того, в 94% случаев была выявлена микст-инфекция, сочетающая ассоциацию микроорганизмов различных бактериальных групп, обладающих множественной антибактериальной чувствительностью.

Следовательно, оправданным является применение для лечения или профилактики РИ альтернативных подходов к лечению, среди которых более обоснованным и доказанным на сегодняшний день является иммунотерапия. Учитывая способность интерферона увеличивать продукцию иммуноглобулинов, фагоцитарную активность макрофагов, подавлять размножение бактерий, было оправданным использование интерферона в лечении РИ НМП.

При использовании интерферона в сочетании с антибиотиками при лече-

нии РИ рецидив заболевания в течение 12 месяцев был зарегистрирован лишь у 10% обследованных пациенток.

Выводы

При РИ мочевых путей нарушаются различные иммунологические звенья защиты стенки мочевого пузыря.

Терапия, сочетающая иммуномодуляторы и антибиотики, позволяет достичь быстрого клинического и лабораторного эффекта у женщин с РИ НМП.

Полученные данные требуют дальнейшего изучения вопроса применения интерферонов для лечения РИ НМП. ■

Литература

1. Злушко Е. Н., Белозеров Е. С., Минин Ю. А. Клиническая иммунология. СПб: Питер, 2001.
2. Лоран О. Б., Петров С. Б., Переверзев Т. С., Сняжкова Л. А., Винаров А. З., Косова И. В. Эффективность применения фосфомицина триметамола в лечении больных хроническим рецидивирующим циститом // Эффективная фармакотерапия в урологии. 2008. № 4. С. 2.
3. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследо-

вания в клинике: справочник. М.: Медицина, 1987. 383 с.

4. Набока Ю. Л., Коган М. И., Гудима И. А., Ибишев Х. С., Ковалева Е. А. Оценка микробного фактора при хроническом цистите / VI Российский конгресс «Мужское здоровье» с международным участием. Материалы конгресса. М., 2010. С. 83–84.
5. Набока Ю. Л., Гудима И. А., Ибишев Х. С., Мирошниченко Е. А., Коган М. И., Васильева Л. И. Этиологическая структура и антибиотикоустойчивость уропатогенов при хронической рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей // Урология. 2011, № 6. С. 12–15.
6. Перепанова Т. С. Возможности фитотерапии при рецидивирующей инфекции мочевых путей // Эффективная фармакотерапия в урологии. 2010. № 1. С. 6–13.
7. Пушкарь Д. Ю., Зайцев А. В. Современный взгляд на применение цефиксима в лечении инфекции мочевыводящих путей // Русский медицинский журнал. 2010. № 29.
8. Пушкарь Д. Ю., Зайцев А. В. Современные возможности иммунопрофилактики неосложненной инфекции мочевых путей.
9. Стрельцова О. С., Тарарова Е. А., Киселева Е. Б. Применение препарата лавомакс при хронических циститах // Урология. 2008, № 4.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



КОМПЛЕКСНЫЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ

- Лечение широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций
- Профилактика гриппа и острых респираторных инфекций
- Профилактика осложненного течения заболеваний
- Разрешен к применению с 14 недели беременности
- Применяется у новорожденных, в том числе недоношенных детей

ферон | (499) 193-30-60, (499) 193-55-58
info@viferon.su, viferon-su

Реклама. Р. N001142.02. Р. N000017/01



Клиническая оценка фармакологической активности препарата хондроитина сульфат

В. В. Бадюкин, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: остеоартроз, воспаление, опорно-двигательный аппарат, нарушение функциональной способности, репаративный процесс, гиалиновый хрящ, дегенеративное заболевание суставов, молекулярные основы развития, купирование боли, стабилизация структурных изменений, эффективная терапия.

Остеоартроз (ОА) является самым частым ревматическим заболеванием, которое приводит к нарушению функциональной способности опорно-двигательного аппарата и существенному ухудшению качества жизни [1]. Это заболевание является результатом дегенеративного и репаративного процессов в тканях сустава и, прежде всего, гиалиновом хряще и субхондральной кости. В основе этого мультифакториального заболевания лежит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами и, прежде всего, в суставном хряще. При ОА патологический процесс локализуется и в других тканях сустава, в частности, синовиальной оболочке, суставной капсуле, внутрисуставных связках и околосуставных мышцах, что и обеспечивает полиморфную картину этого заболевания. Особое положение в этом ряду занимает субхондральная кость. Некоторые авторы полагают, что изменения в субхондральной пластинке развиваются уже на начальной стадии развития ОА и что в патогенезе этого заболевания данные девиации имеют не меньшее значение, чем изменения в гиалиновом хряще. Репаративный процесс в субхондральной кости рассматривается как независимый предиктор прогрессирования ОА.

Хотя ОА рассматривается в качестве основного дегенеративного заболевания суставов, для него характерно персистирующее воспаление, приво-

дящее к развитию вторичного рецидивирующего синовита, хондрита, остейта и воспаления периапартулярных мягких тканей. Это воспаление способствует прогрессированию морфологических изменений, в том числе структурных изменений гиалинового хряща. Несомненно, эффективность проводимых терапевтических мероприятий при ОА во многом связана с подавлением воспалительного процесса в тканях сустава.

Распространенность ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей увеличивается с возрастом, и более высокой она является у женщин по сравнению с мужчинами. Поскольку в мире стремительно возрастает доля людей старшего возраста, ОА становится все более серьезной социально-экономической проблемой. После 60–70 лет в той или иной степени это заболевание развивается практически у всех людей и примерно у половины из них выявляется его клиническая симптоматика. Распространенность ОА неуклонно растет, что связано с увеличением продолжительности жизни населения. Это заболевание непосредственно не влияет на жизненный прогноз, но является одной из основных причин временной и стойкой потери трудоспособности, уступая в этом отношении только ишемической болезни сердца. По данным ВОЗ, только ОА коленных суставов находится на четвертом месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин и на восьмом — у мужчин.

ОА по своей природе является гетерогенным заболеванием, что находит свое выражение, прежде всего, в преимущественной локализации

патологического процесса и различных факторах риска, ведущих к его развитию. Субтипы ОА характеризуются особенностями клинической картины, своим течением и прогнозом и своими факторами риска, которые определяют не только развитие заболевания, но и темпы его прогрессирования. Наибольшее значение имеет ОА коленного сустава, который встречается чаще других локализаций этого патологического процесса. В одном из последних крупных исследований по эпидемиологии ОА в Европе — Zoetermeer Community Survey — распространенность ОА коленного сустава по рентгенологическим критериям составила 14100/100000 у мужчин и 22800/100000 — у женщин свыше 45 лет [2]. Что же касается распространенности ОА тазобедренного сустава, то она существенно ниже. Например, в Швеции распространенность коксартроза составляет 1945/100000 у мужчин и 2305/100000 — у женщин свыше 45 лет. Интересно, что клиническая симптоматика ОА наблюдается существенно реже, чем рентгенологическая, поэтому в распознавании этого заболевания имеет значение комплексная оценка клинико-инструментальной картины заболевания.

Патогенез первичного ОА во многом определен. В развитии и прогрессировании этого заболевания принимают участие несколько факторов, включая иммунологические, биохимические и генетические. Облигатной чертой ОА является дегенерация суставного (гиалинового) хряща с уменьшением его объема, в основе которой лежит недостаточный синтез хондроцитами полноценных протеогли-

канов — основных составляющих патологических нарушений при этом заболевании. В реализации этих изменений участвуют как клеточные факторы, так и растворимые медиаторы [3, 4]. К клеточным факторам относятся хондроциты гиалинового хряща, остециты и остеобласты субхондральной кости, синовиоциты и мононуклеарные клетки синовиальной оболочки. Растворимые медиаторы вырабатываются хондроцитами, а также синовиоцитами и инфильтрирующими мононуклеарными клетками. Они включают провоспалительные цитокины, протеиназы, оксид азота и липидные медиаторы (лептин, адипонектин, вистатин, резистин). Адипокины являются новым классом растворимых медиаторов, участвующих в дегенерации хряща. Субхондральные остеобласты также способны продуцировать растворимые медиаторы, такие как инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), трансформирующий фактор роста бета (TGF-бета), интерлейкин (ИЛ) 6, липидные медиаторы, протеиназы, фибронектин и нейропептиды. Большое значение в развитии патологических изменений при ОА принадлежит биомеханическим нарушениям. Механический стресс приводит к активации интегрин рецептора (механорецептора), экспрессии митоген-активированного белка — киназы (МАРК) и ядерного фактора — каппа-би (NF-kB) [4].

В настоящее время расшифрованы молекулярные основы развития ОА. При этом заболевании наблюдается повышение экспрессии металлопротеиназ, включая коллагеназу и стромелизин, других протеаз, ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа, циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и оксида азота. Эти изменения приводят к развитию воспаления в тканях сустава и, прежде всего, к синовиту. С другой стороны, происходит уменьшение экспрессии TGF-бета, рецепторов к этому фактору, содержания протеогликанов в гиалиновом хряще, коллагена, особенно 2-го типа, ингибитора плазминогена-1, а также снижение концентрации тканевых ингибиторов металлопротеиназ, что ведет к дегенерации хряща. Течение ОА в основном и определяется сочетанием этих двух процессов [5]. Однако ведущее значение, по-видимому, принадлежит воспалению.

Проведение эффективной терапии ОА представляет трудную задачу, что связано с хроническим и неуклонно прогрес-

сирующим течением этого заболевания. Но следует делать все возможное, чтобы изменить такое течение ОА и предупредить серьезные структурные изменения в тканях сустава. Такая цель требует проведения комплексной и длительной, практически постоянной, терапии, воздействующей на основные звенья развития и прогрессирования данного заболевания. Основными направлениями лечения являются:

- а) устранение внешних причин, способствующих развитию ОА и его прогрессированию;
- б) воздействие на проявления реактивного артрита или сопутствующих периартритов, что предусматривает назначение противовоспалительной терапии;
- в) влияние на обмен суставного хряща, т. е. проведение симптом-модифицирующей терапии медленного действия (противоартрозной) терапии;
- г) восстановление функции пораженных суставов, предусматривающее применение большого спектра реабилитационных мероприятий, включая и методы хирургической коррекции.

Медикаментозные препараты, используемые в терапии ОА, делятся на две основные группы: симптом-модифицирующие и структурно-модифицирующие. К первым относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики (простые и опиоидные), миорелаксанты, а также глюкокортикоиды, которые при этом заболевании применяются только внутрисуставно, причем не более 3–4 введений в один сустав на протяжении 1 года. Иногда их применяют периартикулярно, например, при синдроме «гусиной лапки». Что же касается структурно-модифицирующих (базисных, хондропротективных, хондромодулирующих, противоартрозных, симптоматических медленнодействующих) препаратов, то они способны контролировать течение заболевания, стабилизировать или приводить к обратному развитию имеющиеся изменения в тканях сустава путем коррекции нарушенного метаболизма гиалинового хряща. Если первая группа препаратов направлена на купирование боли в суставах или значительное уменьшение их интенсивности, а также восстановление функции опорно-двигательного аппарата, то вторая — на замедление темпов прогрессирования заболевания, стабилизацию структурных изменений в гиалиновом хряще, а также профи-

лактику изменений в непораженном суставе, что, по существу, и составляет основное содержание вторичной профилактики ОА.

Как известно, основу лечения больных ОА представляют именно симптоматические препараты (противоартрозные) медленного действия. Они способны стимулировать хондроциты к синтезу макромолекул межучасточного вещества гиалинового хряща, в частности протеогликанов и коллагеновых волокон. Они снижают активность металлопротеиназ (фосфолипазы А2, коллагеназы, стромелизина) и провоспалительных цитокинов, что способствует уменьшению активности воспаления в тканях сустава. Помимо этого, они активируют анаболические процессы в матрице хряща и создают предпосылки для формирования устойчивого хряща. Препараты этой группы увеличивают резистентность хондробластов и хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов и к большинству стандартных НПВП. В последнее время выявлен молекулярный механизм действия некоторых хондропротективных препаратов, который заключается в их влиянии на фактор активации провоспалительных генов — NF-kB. В результате такого влияния уменьшается экспрессия провоспалительных генов (ИЛ-1, ФНО-альфа) и снижается синтез белков, участвующих в воспалительном каскаде дегенерации хряща, включая ЦОГ-2 и металлопротеиназы.

Для базисной терапии ОА предложено большое количество различных препаратов. Наиболее широкое применение нашли так называемые структурные аналоги хряща, к которым относятся хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат и глюкозамин гидрохлорид.

Структум — оригинальный хондроитин сульфат (Франция) — является сульфатированным глюкозамингликаном, состоящим из цепей альтернирующих сахаров (N-ацетилгалактозамина и глюконовой кислоты). Он является одним из основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса хряща и входит в состав протеогликановых комплексов основного вещества хрящевой ткани. Благодаря наличию карбоксильной и сульфатной групп гликозаминогликаны и, в частности, хондроитин сульфат обладают выраженной гидрофильностью, а это, в свою очередь, способствует нормальному функ-

ционированию хряща и сохранению им эластических свойств. Хондроитина сульфат имеет тропность к суставному хрящу и при приеме внутрь в высоких концентрациях накапливается в синовиальной жидкости.

Уровень доказательности лечебного действия хондроитина сульфата, как и глюкозамина, является наиболее высоким среди препаратов с хондропротективной активностью (1A), что нашло свое отображение в рекомендациях Международного общества по исследованию остеоартроза (OARSI) 2008, 2010 гг. [6, 7]. Структурно-модифицирующее (хондропротективное) действие препарата связывают с повышением вязкости синовиальной жидкости, повышением синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты, а также с влиянием на метаболизм гиалинового хряща, которое проявляется в стимуляции синтеза протеогликанов, ингибции энзимов деструкции хряща металлопротеиназ — 3, 9, 13, 14, эластазы, катепсина-бета, ингибции медиаторов воспаления — ИЛ-1, ЦОГ-2, простагландина E₂ (ПГЕ₂), NF-kB, снижении апоптоза, концентрации оксида азота и свободных радикалов [8].

Фармакологическая активность хондроитина сульфата [3, 5, 8]:

- разрешение или уменьшение симптомов ОА (противовоспалительный эффект, боль, функциональная способность);
- активация анаболических процессов в гиалиновом хряще (стимуляция синтеза протеогликанов и коллагена, влияние на тканевые ингибиторы матриксных протеиназ);
- повышение синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты и увеличение ее концентрации в синовиальной жидкости;
- подавление апоптоза хондроцитов (ингибция индуцируемой нуклеотидной транслокации NF-kB);
- подавление синтеза энзимов деструкции хряща (металлопротеиназы 3, 9, 13, 14; катепсина-бета, лейкоцитарной эластазы);
- улучшение микроциркуляции субхондральной кости и синовиальной ткани;
- противовоспалительная активность (ингибция медиаторов воспаления: ИЛ-1, ЦОГ-2, ПГЕ₂, NF-kB, стимуляция хемотаксиса и фагоцитоза, антиген-индуцируемой продукции IgG₁ и IgE);
- повышение вязкости синовиальной жидкости;

- ингибирование синтеза оксида азота и свободных радикалов.

Фармакологическая активность хондроитина сульфата (Структума) подтверждена многочисленными исследованиями. Симптом-модифицирующий его эффект нашел обоснование в двух крупных метаанализах. Leeb V. F. et al. (2000) провели метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований, основанных на изучении 703 больных гонартрозом, при этом 372 больных лечились хондроитина сульфатом и 331 — принимали плацебо [9]. Длительность терапии колебалась от трех до 12 мес, а доза препарата — от 800 до 2000 мг/сут. Эффективность хондроитина сульфата оказалась достоверно выше по сравнению с плацебо по таким показателям, как боль по ВАШ, индекс Лекена и глобальная оценка результатов лечения по мнению больного. Переносимость препарата оказалась такой же хорошей, как и плацебо. Нежелательные явления чаще всего включали боли в животе (у 18 из 349 больных) и диарею (у 7 больных).

В другом метаанализе анализировались результаты симптоматического эффекта хондроитина сульфата на основании 15 рандомизированных контролируемых исследований за период с 1966 по 1999 гг., в котором участвовало 404 больных ОА с преимущественным поражением коленных и тазобедренных суставов. Было выявлено достоверное влияние препарата по сравнению с плацебо на болевой синдром, функциональный индекс Лекена, потребность в НПВП и анальгетиках [10].

При 6-месячном лечении Структумом 97 больных гонартрозом и коксартрозом пожилого возраста доказано его анальгетическое и противовоспалительное действие [11]. Наиболее выраженное анальгетическое действие отмечено в отношении боли при ходьбе и, в меньшей степени, боли в покое. Эффективность препарата оказалась наиболее выраженной у больных с 1-й и 2-й стадией гонартроза, что позволило снизить суточную потребность в НПВП на 50% и 19% соответственно. Структум значительно влиял на функциональный индекс Лекена.

Наибольший интерес представляет крупное открытое рандомизированное многоцентровое (участвовало 11 центров в различных городах Российской Федерации) клиническое исследование 555 больных с гонартрозом, из них 192 — принимали Структум и НПВП и 363 — составили контрольную группу,

которые получали назначенную ранее суточную дозу НПВП [12, 13]. Структум принимали в течение 6 месяцев. В целом клиническое улучшение зарегистрировано у 90% больных с гонартрозом и такое же с коксартрозом. Эффект проявлялся в достоверном уменьшении боли. Улучшение функциональной способности спустя 6 месяцев лечения в 2–2,5 раза по индексу Лекена. У больных гонартрозом к концу лечения суточная потребность в НПВП уменьшилась в 5,7 раза и коксартрозом — в 4,6 раза, чего не наблюдалось в контрольной группе. Отмечена хорошая переносимость Структума у 97,9% больных. На фоне приема Структума и последующих 6 месяцев наблюдения выявлено благоприятное течение ОА, при этом число обострений уменьшилось в 2 раза, число госпитализаций — более чем в 3 раза, число амбулаторных обращений — в 8 раз. Частота обострений артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца оказалась ниже, чем в контрольной группе, что, вероятно, связано как с уменьшением болей в суставах, так и с меньшей суточной потребностью в НПВП на фоне приема симптоматического препарата медленного действия.

Структурно-модифицирующий эффект этого препарата доказан как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Uebelhart D. et al. (2004) в рандомизированном, двойном слепом, мультицентровом, плацебо-контролируемом исследовании у больных гонартрозом оценивали эффективность и переносимость двух курсов терапии оральным хондроитином по 3 месяца на протяжении 1 года [14]. К концу наблюдения альгофункциональный индекс Лекена уменьшился в основной группе на 36% и в контрольной — на 23%. К концу года отмечалось дальнейшее сужение суставной щели у больных, которые принимали плацебо, чего не наблюдалось на фоне терапии хондроитином. Аналогичный эффект хондроитина сульфата продемонстрирован и в исследовании Wildi с соавт. [15]. В этом рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании определяли магнитно-резонансной томографией (МРТ) объем гиалинового хряща, повреждение костного мозга и толщину синовиальной мембраны после 6-месячного лечения хондроитина сульфатом. МРТ проводили спустя 6 и 12 месяцев от начала терапии. Уже после 6 месяцев лечения наблюдалось достоверное увеличение

объема гиалинового хряща в латеральном отделе коленного сустава, а также нормализация изменений в костном мозге. Однако выявленные изменения не ассоциировались с клиническими данными и, прежде всего, с интенсивностью болей в суставах.

В рандомизированном исследовании STORP Kahan A. и соавт. (2009) оценивали прогрессирование гонартроза при лечении хондроитина сульфатом [16]. В исследование включили 622 больных, которые принимали хондроитина сульфат (основная группа) или плацебо (контрольная группа) в течение двух лет. В основной группе зарегистрировано менее выраженное сужение суставной щели по сравнению с контрольной (-0,07 и 0,31 мм соответственно, $p < 0,0005$) и меньше было больных с рентгенологическим прогрессированием $\geq 0,25$ мм по сравнению с плацебо (28% и 41% соответственно, $p < 0,0005$). Это исследование также показало высокую анальгетическую активность препарата по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Не было выявлено различий в частоте и выраженности нежелательных явлений в основной и контрольной группах.

Известны и другие свойства фармакологической активности хондроитина сульфата. В настоящее время обсуждается влияние малых фрагментов хондроитина сульфата на прогрессирование болезни Альцгеймера, развитие атеросклероза аорты и высыпания плантарного псориаза [17]. Однако эти данные для своего доказательства требуют дальнейшего изучения.

В 2008 г. Hochberg и соавт. опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа всех доступных рандомизированных исследований, в которых оценивалось влияние принимаемого внутрь хондроитина сульфата на скорость изменения ширины суставной щели [18]. Данные этого метаанализа доказывают наличие статистически достоверного структурно-модифицирующего эффекта этого препарата. Позже был проведен обновленный метаанализ, в который вошли ранее неопубликованные исследования, длительность которых была не менее 2 лет [19]. Оценивались структурные изменения на фоне терапии хондроитина сульфатом, причем использовали цифровые рентгеновские снимки с компьютерным определением ширины суставной щели, что уменьшало ошибку измерения и повышало его точность. Проведенный обновленный метаанализ

включал данные более 1000 пациентов с клиническими и рентгенографическими проявлениями ОА коленного сустава. Применение хондроитина сульфата в дозе 800 мг/сут внутрь в течение двух лет замедляло скорость сужения суставной щели у больных гонартрозом с клинико-инструментальными проявлениями. Среднее различие в отдельных исследованиях до и после лечения хондроитином составило 0,13 мм (0,06–0,19).

Таким образом, хондроитина сульфат (Структум) обладает, с одной стороны, симптом-модифицирующим эффектом, способствуя уменьшению суставной боли и нормализации функционального состояния опорно-двигательного аппарата, а с другой стороны, выраженным структурно-модифицирующим эффектом, который проявляется в уменьшении потери гиалинового хряща, что доказано на основании измерения ширины суставной щели высокочувствительными методами. Хондроитина сульфат (Структум) обладает хорошей переносимостью и не приводит к серьезным нежелательным явлениям. Представленные данные позволяют рассматривать этот препарат с позиций доказательной медицины для лечения больных ОА, что и предусмотрено отечественными (Ассоциация ревматологов России) и международными рекомендациями (Международное общество по изучению остеоартроза (OARSI), Европейская противоревматическая лига (EULAR)). ■

Литература

1. Lawrence R. C., Felson D. T., Helmick C. G. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II // *Arthritis Rheum.* 2007; 58: 26–35.
2. Eular Compendium on Rheumatic Disease. Ed. J. W. J. Bijl // *BMJ.* 2009. 824 p.
3. Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P. Inflammatory Factors Involved in Osteoarthritis. In: *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum.* IOS Press 2007; 3–13.
4. Kraus V. B. Do biochemical markers have a role in osteoarthritis diagnosis and treatment? // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20: 69–80.
5. Smith R. L. Mechanical Loading Effects on Articular Cartilage Matrix Metabolism and Osteoarthritis. In: *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum.* IOS Press, 2007; 14–30.
6. Zhang W., Moskowitz R. W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines // *Osteoarthritis Cartilage.* 2008; 16: 137–162.
7. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R. W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee Osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18: 476–499.
8. Volpi N. Chondroitin sulphate for the treatment of osteoarthritis — Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents // *Curr Med Chem.* 2005; 4: 221–234.
9. Leeb B. F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J. S. A Metaanalysis of Chondroitin Sulphate in the Treatment of Osteoarthritis // *J Rheumatol.* 2000; 27: 205–211.
10. McAlindon T. E., LaValley M. P., Gulin J. P., Felson D. T. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis // *JAMA.* 2000; 283 (11): 1469–1475.
11. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н. Эффективность хондроитинсульфата при лечении гонартроза и коксартроза у больных пожилого возраста // *Терапевт.* 2005; 8: 64–69.
12. Алексеева Л. И., Архангельская Г. С., Давыдова А. Ф. и др. Отдаленные результаты применения Структума (по материалам многоцентрового исследования) // *Тер. архив.* 2003; 9: 82–86.
13. Чичасова Н. В. Хондроитин сульфат (Структум) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность // *РМЖ.* 2009; 17 (3): 1–8.
14. Uebelhart D., Malaise V., Marcolongo R. et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo // *Osteoarthritis Cartilage.* 2004; 12: 269.
15. Wildi L. M., Raynaud J. P., Martel-Pelletier J. et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesion in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study using MRI // *Ann Rheum Dis.* 2011; 39: 982–989.
16. Kahan A. et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (2): 524–533.
17. Du Souich P. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate // *European Musculoskeletal Review.* 2009; 4 (2): 8–10.
18. Hochberg M. C., Zhan M., Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate // *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 3029–3035.
19. Hochberg M. C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; S1. ISSN 1063–4584.

Психосоматические аспекты в гастроэнтерологии

Е. Ю. Плотникова*, доктор медицинских наук, профессор

А. М. Селедцов*, доктор медицинских наук, профессор

М. А. Шамрай**

Е. А. Талицкая***

М. В. Борщ***

О. А. Краснов*, **, доктор медицинских наук, профессор

*ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России,

**МБУЗ ГКБ № 3 им. Подгорбунского, Кемерово

***МБЛПУ ГКБ № 1, Новокузнецк

Ключевые слова: гастроэнтерология, общая врачебная практика, психосоматика, эмоциональный стресс, функциональные гастроинтестинальные расстройства, психогенная рвота, абдоминальные алгии, психотропные препараты, нейрореплетики, транквилизаторы, анксиолитики, антидепрессанты.

Взаимодействие между «душой» и «телом», между психическими и соматическими факторами в болезни было известно и обсуждалось еще врачами античности. Демокрит (V в. до н. э.) полагал, что душа часто может служить причиной бедствий тела. Платон (IV в. до н. э.) был убежден, что сумасшествие (мания) у многих людей возникает в силу соматического недуга. Многие считают первым «психосоматиком» М. Цицерона (I в. до н. э.), который первым высказывал аргументированные суждения по поводу воздействия горя, сильных душевных волнений на здоровье человека и возникновение телесных болезней от душевных страданий. Еще 2400 лет назад Сократ утверждал, что не существует телесной болезни, отделенной от душевной, а Платон, его знаменитый ученик, сетовал: «Большая ошибка совершается там, где телесные и душевные болезни лечат разные врачи. Ведь тело неотделимо от души». Но эта ошибка повторяется постоянно. Вместо того чтобы подходить к лечению комплексно, изучать тело, душу и дух в их совокупности, углубляют специализацию, расчлняют человека все более дробно. Видный отечественный интернист Д. Д. Плетнев (1927 г.) писал: «Нет соматических болезней без психических из них вытекающих отклонений, как нет психических заболеваний, изолированных от соматических симптомов».

Психосоматические расстройства являются психогенно обусловленными патологическими расстройствами, они наряду с неврозами и психопатиями составляют значительную часть контингента больных, относимых к группе пограничных психических заболеваний. По объединенным данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), от 38% до 42% всех пациентов, посещающих кабинеты соматических врачей, относятся к группе психосоматиков [1]. По данным В. Д. Тополянского и М. В. Струковской (1982) 22% лиц с жалобами психосоматического характера занимают до 50% рабочего времени врача в общемедицинской сети [2]. Эти пациенты годами наблюдаются у врачей-интернистов, у специалистов различных областей внутренней медицины. Как правило, лечение при этом неэффективно, что наносит значительный моральный ущерб не только отдельным врачам и медицинским учреждениям, но и всей системе здравоохранения, дискредитируя в глазах больного и его семьи всю медицинскую науку и практику [2]. Это делает необходимым для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, кардиологов иметь основные сведения и представления о «психосоматозах» (современное обозначение психосоматических расстройств).

В международной классификации болезней МКБ-10 психосоматические расстройства отнесены к категории психологических факторов, влияющих на соматическое состояние. Конечно, психологический фактор наряду с биологическим или социальным играет

существенную роль в происхождении и течении любой патологии, однако при психосоматических расстройствах это влияние явно выражено как в этиологии, так и в патогенезе заболевания. Уже давно известна тесная связь эмоций и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), который в ряде исследований образно называется «звучащим органом эмоций», так как первые эмоции человека и животного были связаны с удовольствием от приема пищи. К классическим гастроэнтерологическим психосоматозам относят заболевания, в клинической картине которых имеются органические поражения той или иной системы (язвенная болезнь желудка, неспецифический язвенный колит и др.).

Роль эмоционального стресса в возникновении язвенной болезни 12-перстной кишки врачами не оспаривается, но не является единственной или решающей причиной заболеваний. Конституциональные, т. е. генетические, предпосылки этого заболевания признаются большинством ученых, занимающихся изучением этой проблемы. Развитие язвенной болезни происходит на фоне повышения тонуса парасимпатической нервной системы под влиянием многократных стрессорных воздействий. Функциональные системы, формирующиеся под влиянием эмоционального стресса, принципиально не отличаются от таковых при развитии ишемической болезни сердца, только эффекторным органом «выбирается» в данном случае ЖКТ. В дальнейшем болезнь может развиваться двумя путями. Один из них ведет к язвенной болезни при соответ-

ствующей предпосылке, другой путь формирует целую группу так называемых депрессивно-ипохондрических расстройств, в основе которых лежат функциональные нарушения различных отделов пищеварительного тракта, и протекают они как «маски» отдельных заболеваний. Так, например, расстройство аппетита, свойственное многим заболеваниям, носит сугубо неврогенные черты. К ним относятся психогенные анорексия и булимия. В начале развития они не имеют в своей основе анатомического субстрата. Только в последующем развиваются вторичные морфологические дефекты.

Психогенная тошнота и рвота — явление довольно обыденное. У эмоционально нестабильных лиц эти физиологические реакции развиваются довольно легко. Этот своеобразный способ выражения эмоционального состояния в последующем может закрепиться по типу патологического рефлекса. При этом причиной тошноты и рвоты может стать не только чувство боли, страха, печали или тоски, но и положительная эмоция, если она проявляется достаточно интенсивно. Однако психологами тошнота идентифицируется, прежде всего, как отражение крайней степени неприятия чего-либо. Психогенная тошнота в клинике тревожной депрессии — это, прежде всего, страх. Манера изложения жалоб больного свидетельствует об аффективном происхождении симптома. Больных мучает тошнотворное ощущение в животе, которое они не могут передать словами (душу тянет, выворачивает, мутит). Эмотивная рвота возникает преимущественно по утрам во время или непосредственно после еды, иногда сразу же после первых глотков и не зависит от количества и качества съеденной пищи. Этот симптом не поддается диетотерапии и не провоцируется грубой пищей, не приносит облегчения больному, как обычно это бывает при органических дефектах, например при стенозах выходного отдела желудка. В истоках психогенной рвоты лежит достаточно выраженная депрессивная реакция [3].

В категорию функциональных расстройств пищеварительной системы входят также функциональные запоры и поносы. Они возникают, по наблюдениям гастроэнтерологов, особенно часто при невротических состояниях со склонностью к ипохондрии и истерии.

Ведущим симптомом функциональных абдоминальных нарушений

при тревожно-депрессивных состояниях выступает боль — совокупность самых разных по локализации и характеру болезненных ощущений. Распространенность этих болей очень широка. Она может локализоваться в языке, по ходу пищевода, а также по всему животу. Как большинство психосоматических расстройств, психогенные абдоминальные алгии очень изменчивы и постоянны лишь в своем непостоянстве. Эти ощущения очень лабильны по своему характеру (ноет, тянет, щиплет, сжимает, скручивает, давит, печет, распирает, пульсирует, переливается, сверлит, режет), интенсивности (от смутного ощущения до «кинжальной» боли) и локализации. Такие странные и подчас ни на что не похожие ощущения «больше портят настроение, чем мучают», больше тревожат, чем заставляют физически страдать, терзают больше душу, чем тело. Больные используют различные диетические ограничения, которые, однако, не приносят облегчения.

Описанные выше симптомы и синдромы психосоматической патологии органов пищеварения составляют функциональные гастроинтестинальные расстройства, определенные III Римскими критериями (2006 г.):

- заболевания пищевода — болевой синдром, функциональная боль в грудной клетке, функциональная дисфагия, неспецифические функциональные расстройства пищевода;
- гастродуоденальные заболевания — функциональная диспепсия, аэрофагия, функциональная рвота;
- кишечные заболевания — синдром раздраженной кишки (СРК), функциональное вздутие, функциональный запор, функциональная диарея, неопределенное функциональное кишечное расстройство (необходимо различать СРК и запор, а также функциональный запор, которые являются различными понятиями);
- функциональная абдоминальная боль — функциональный абдоминальный болевой синдром, неопределенная функциональная абдоминальная боль;
- билиарные расстройства — дисфункция желчного пузыря, дисфункция сфинктера Одди;
- аноректальные расстройства — функциональное каловое недержание, функциональная аноректальная боль, синдром levator ani, прокталгия, диссинергия мышц тазового дна [4].

По данным Ю.А.Александровского [5], при заболеваниях органов пищеварения вторичные психопатологические проявления присутствуют лишь у 10,3% больных. Клиническая картина определяется особенностями гастроэнтерологической симптоматики, склонной к многолетнему, торпидному течению с тенденцией к вовлечению в патологический процесс всей пищеварительной системы. У этих пациентов можно выделить следующие синдромы:

- гастралгия без связи с приемом пищи, обязательная связь с эмоциональными факторами и утомлением, отличается образностью и отчетливой предметностью;
- психогенные тошнота и рвота;
- эзофагоспазм;
- ком в горле (globus hystericus);
- аэрофагия — упорная, приступообразная, зачастую громкая отрыжка воздухом;
- психогенный галитоз — ложное ощущение пациентом неприятного запаха изо рта;
- дисгевзия — неврогенное расстройство вкуса, проявляющееся не зависящим от еды и не имеющим под собой органической природы ощущением горечи во рту;
- глоссодиния — нарушение чувствительности языка, проявляющееся жжением, давлением или покалыванием в языке и близлежащих областях;
- психогенная диарея — императивные позывы на дефекацию могут возникать в самой неподходящей ситуации с развитием состояния тревожного ожидания повторения этих явлений («медвежья болезнь», «понос-будильник»);
- запоры с неврогенным компонентом — повышенная забота об акте дефекации и появление тревоги в случае ее задержки, фиксация внимания на частоте, количестве и качестве своих испражнений.

Чрезвычайное многообразие и многочисленность функциональных расстройств пищеварительной системы крайне затрудняют своевременное и правильное распознавание заболевания. Некоторые больные годами «лечатся» у гастроэнтерологов, не получая существенного облегчения. Только при учете психоэмоциональных расстройств появляется надежда на благополучный исход. Полная нормализация самочувствия и настроения больного в процессе строго индивиду-

ального подхода к психофармакотерапии и психотерапии позволяет окончательно решить проблему лечения.

Диагностика психоэмоционального расстройства в рамках соматического заболевания во многом основана на правильном сборе и анализе жалоб пациента, данных анамнеза заболевания и анамнеза жизни. Клиническое интервью с потенциально тревожным или депрессивным больным достаточно сложный процесс, требующий от врача определенного терпения и навыка. Это связано с тем, что многие больные отрицают, не осознают или не хотят говорить о своих психологических проблемах и душевных переживаниях и поэтому на прямые вопросы о снижении настроения, тоске или тревоге обычно отвечают отрицательно. Кроме того, больные часто затрудняются вербально изложить свое душевное состояние и используют более привычную соматическую терминологию, т. е. описывают болевые или сенестопатические ощущения различной модальности и подчеркивают их необычность и связь с эмоциональным состоянием (чаще всего тревожными или тоскливыми переживаниями). Поэтому первым вопросом после выслушивания жалоб больного должен быть вопрос о влиянии этих симптомов на его повседневную жизнь (мешают ли они его профессиональной деятельности, учебе, семейной жизни, досугу). Здесь можно уточнить, получает ли больной удовольствие от развлечений. Следующей задачей врача является уточнение особенностей личности больного с целью исключения истерических расстройств или установочного поведения (симуляция). Затем можно спросить, имеются ли расстройства сна, аппетита (нет ли уменьшения массы тела), половой сферы, колебаний настроения в течение дня. И, наконец, нужно прицельно уточнить, сузился ли круг интересов больного, насколько пессимистично он оценивает свою ситуацию (также будущее и прошлое), не предшествовали ли развитию симптомов какие-либо неприятные (стрессовые) события и т. д. Жалобы в комплексе с ответами на эти вопросы в большинстве случаев позволяют врачу определить наличие или отсутствие депрессии у больного [6].

Определенную помощь в диагностике психического состояния могут оказать стандартизированные опросники или тесты. Чаще всего врачи интернисты используют в своей прак-

тике: Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [7], опросники личностной и реактивной тревожности Спилберга—Ханина [8], шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) и для оценки тревоги (HARS) [9], MMPI [10], Гиссенский опросник соматических жалоб [11] и многие другие.

Принципы терапии психосоматических расстройств в гастроэнтерологии были сформулированы Syed I. M. и соавт. в 2006 г. [12]:

- выражать сочувствие пациенту и вызывать его доверие;
- обеспечить диагностику заболевания;
- убедиться, верен ли диагноз;
- обратить внимание на конкретные проблемы пациента, например, такие как канцерофобия, страх, тревога;
- проводить обучение и разъяснения пациенту последовательно с системой убеждений;
- определить психологические проблемы, которые влияют на психическое здоровье;
- выявить и обсудить нереалистичные ожидания от лечения и протесты против лечения;
- установить цели лечения и обсудить план лечения;
- направить лечение на устранение тяжести симптомов и снижение степени инвалидности;
- индивидуализировать лекарственную терапию;
- поддерживать регулярные последующие консультативные приемы;
- помочь пациенту взять на себя ответственность за лечение;
- преодолеть ложные убеждения и опасения в отношении приема психотропных препаратов;
- осуществлять мониторинг и управление побочными эффектами.

Остается основной вопрос: какие препараты психотропного ряда назначать тому или иному пациенту? В идеальном варианте можно переложить эту ответственность на психотерапевта или психиатра. Каждый врач-гастроэнтеролог может очень долго рассказывать о своих пациентах, которых он неоднократно пытался отправить на консультацию к коллегам психиатрам, но они так и не выполнили этих рекомендаций по разным причинам. Даже в США, где права пациента надежно защищены законом, 80–90% людей, которых их лечащий врач направил к психиатру, не дохо-

дят до него [13]. В России таких данных нет.

Основные группы психотропных препаратов, применяемых в гастроэнтерологии:

- нейролептики;
- анксиолитики (атакратики, транквилизаторы);
- антидепрессанты.

В последние годы наблюдается отчетливая тенденция к сужению показаний для назначения нейролептиков в общесоматической практике. Наиболее часто в практике используют бензамиды (сульпирид, тиаприд) и алифатические производные фенотиазина: левомепромазин, алимемазин. Определенные надежды связывают с внедрением в клиническую практику некоторых атипичных нейролептиков — оланзапина, рисперидона. Перечисленные препараты при использовании в терапевтических дозах, как правило, оказывают достаточно слабое воздействие на функции дыхательного центра, не обладают значимым аритмогенным эффектом. Нейролептики, предпочтительные для использования в общесоматической сети, не оказывают гепатотоксического действия, могут лишь незначительно увеличивать массу тела (при длительной терапии), а блокатор D₂-дофаминовых рецепторов — тиаприд, который обладает анорексигенным действием, может даже способствовать некоторому ее снижению [14].

Большой интерес в лечении моторно-эвакуаторных нарушений ЖКТ и психосоматических расстройств представляют препараты, селективно ингибирующие D₂-рецепторы (допаминовые). Одним из них является родоначальник группы бензамидов — сульпирид, синтезированный еще в 1966 г. Сульпирид селективно блокирует постсинаптические D₂-рецепторы, в результате чего замедляется нейрональная передача D₂ (антидофаминергическая активность) [15], не влияя на D₁-, D₄-дофаминовые рецепторы (лимбическая система), альфа-адренорецепторы, M-холинорецепторы, H₁-гистаминовые и 5-HT серотониновые рецепторы, в отличие от традиционных нейролептических препаратов. Антипсихотический эффект терапевтических доз сульпирида сочетается с малой вероятностью развития экстрапирамидных симптомов [16], которые отмечаются лишь на фоне приема очень высоких доз сульпирида — в 2 раза превышающих

средние терапевтические. Достаточно указать, что если клинически эффективная суточная доза препарата варьирует от 100 до 1800 мг, то рассматриваемое осложнение нейрореплетической терапии ассоциируется с дозировкой, превышающей 2000 мг/сут, в малых дозах (100–300 мг/сут) сульпирид обладает продофаминергической активностью [17]. Продофаминергическая активность сульпирида способствует его активирующему (антиастеническому), антидепрессивному (тимолептическому) действию и может содействовать улучшению когнитивных функций. При этом для сульпирида характерно благоприятное соматотропное действие, которое связывают как с центральным (подавление дофаминергических рецепторов в триггерном центре рвоты в головном мозге), так и периферическим (нормализация моторики желудка, тонкой и толстой кишки, желчного пузыря) влиянием нейрореплетика. Показано, в частности, что препарат обладает антиэметическим (противорвотным) и антидиспепсическими свойствами [18, 19]. Соматотропные эффекты сульпирида используют в кардиологии, пульмонологии, неврологии и особенно широко в гастроэнтерологии. Так, в ходе сравнительного открытого исследования с участием 60 больных с СРК показано превосходство сульпирида в сопоставлении с традиционной (базисной) терапией [20]. Установлено, в частности, что доля пациентов с полной/значительной редукцией синдрома среди пациентов, принимавших рассматриваемый нейрореплетик, достигает 85%. Тот же показатель у больных на базисной терапии составляет лишь 10%. Причем сульпирид эффективно воздействует как на проявления СРК (абдоминалгии, изменения стула), так и на сопутствующие им проявления соматизированной тревоги и депрессии. Достаточно широко сульпирид изучается в исследованиях, показывая сочетанные положительные эффекты при СРК с тревожно-депрессивными и другими дистимическими расстройствами [21, 22]. В инструкции препарата в разделе «Показания» указаны следующие заболевания, относящиеся к нашей теме: психосоматические заболевания, в т. ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, стрессовые язвы ЖКТ, медикаментозные язвы, симптоматические язвы, неспецифический язвенный колит, синдром раздраженной толстой кишки [23].

Тиоприд, относящийся к селективным антагонистам D₂-допаминовых рецепторов, по структуре и фармакологической активности близок к сульпириду. В малых и средних дозах оказывает стимулирующее действие (снижение тормозных влияний на ЦНС), в больших дозах — анксиолитическое. Средние дозы в этом случае составляют 200–400 мг/сут. Кроме того, препарат используется для купирования абстинентного синдрома у больных алкоголизмом, наркоманией и токсикоманией.

Анксиолитики (от лат. *anxietas* — тревожное состояние, страх + греч. *lytikos* — способный растворять, ослабляющий), или транквилизаторы (от лат. *tranquillo* — успокаивать), или атарактики (от греч. *ataxia* — невостумимость) — психотропные средства, уменьшающие выраженность или подавляющие тревогу, страх, беспокойство, эмоциональное напряжение. Появление первых транквилизаторов относится к 50-м годам XX в. До этого периода для коррекции тревожных состояний использовались алкоголь, опиум, бромиды (с начала XIX в.), барбитураты (с начала XX в.) и др. средства. В нейрорхимическом аспекте разные анксиолитики различаются по особенностям действия. Влияние на норадренергическую, дофаминергическую, серотонинергическую системы выражено у них в относительно слабой степени (исключение составляет буспирон). Эффекты бензодиазепинов опосредованы воздействием на ГАМКергическую систему мозга. В настоящее время лидирующее положение по широте применения среди лекарственных средств группы анксиолитиков продолжают занимать производные бензодиазепина. С конца 1960-х — начала 1970-х годов и до настоящего времени бензодиазепиновые транквилизаторы получили значительное распространение, что связано с широким спектром их психотропной активности, включая анксиолитическое, гипнотическое и вегетостабилизирующее действие [24]. Показания к применению у анксиолитиков разнообразны:

- невротические, пограничные состояния с явлениями напряжения, беспокойства, тревоги, страха;
- психотические состояния (тревожно-депрессивные, аффективно-бредовые и др.) в комбинации с антидепрессантами, нейрореплетиками;
- нарушения сна;

- абстинентные расстройства при хроническом алкоголизме и др. токсикоманиях, лечение металкольных психозов;
- премедикация перед наркозом, в качестве компонента комбинированного наркоза;
- психосоматические заболевания (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки и др.);
- сердечно-сосудистые нарушения с симпатoadренальной направленностью (практически все транквилизаторы имеют мягкий симпатолитический и умеренный гипотензивный эффекты).

Одним из практически значимых свойств транквилизаторов является их способность повышать порог болевой чувствительности, что особенно проявляется у таких препаратов, как Диазепам, Феназепам, Мебикар, и делает целесообразным их применение в комплексном лечении различных болевых синдромов. Противорвотным, антигистаминным, противозудным свойствами обладает гидроксизин [25]. Использование производных бензодиазепина затруднено из-за ряда осложнений, наиболее серьезные из которых (возможность злоупотребления и развитие лекарственной зависимости) связаны с их высоким потенциалом аддикции по R. Shmidt [26]. Среди факторов, определяющих формирование расстройств при приеме транквилизаторов, традиционно называются: длительность терапии, суточная дозировка, скорость снижения дозы перед полной отменой и длительность периода полувыведения принимаемого препарата [27–30]. В связи с серьезностью указанных осложнений материалы ВОЗ, зарубежные и отечественные руководства по фармакотерапии психических расстройств указывают, что перед назначением транквилизатора следует сначала рассмотреть возможность альтернативной терапии. С целью минимизации проявления синдрома отмены рекомендуется использовать производные бензодиазепина с длительным периодом полувыведения, а препараты с коротким периодом полувыведения применять лишь для краткосрочной терапии в качестве снотворных. Назначение бензодиазепиновых анксиолитиков допускается на срок не более 1 месяца и только для снятия наиболее острой симптоматики до восстановления контроля личности за своим состоянием и внешней ситуацией [31, 32].

Самой изученной группой психотропных препаратов является группа антидепрессантов. На сегодняшний день в мире существует более 80 оригинальных наименований этой группы. Применение этих препаратов основано на частых сочетаниях тревоги и депрессии или невроза у пациентов с функциональными гастроэнтерологическими заболеваниями у пациентов, которые обращаются за медицинской помощью. Эффективность этих препаратов продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях или метаанализах в течение более чем 30 лет при лечении хронической боли, независимо от ее происхождения или локализации. Многие европейские и американские стандарты и руководства по лечению гастроэнтерологических заболеваний включают в себя антидепрессанты разных групп [33–37].

Антидепрессанты или тимоаналептики обладают разнообразными фармакодинамическими свойствами, основным из которых является способность повышать патологически сниженное настроение [38]. Спектр фармакологического действия этих препаратов очень широк [39], и помимо основного свойства они обладают противотревожным, седативным, антифобическим, стимулирующим, вегетостабилизирующим и соматотропным эффектами.

В клинике внутренних болезней не требуется мощного тимоаналептического эффекта, поэтому используемые дозы антидепрессантов ниже, чем в психиатрической практике. При ряде расстройств, например соматоформной вегетативной дисфункции, используются вегетостабилизирующие эффекты препаратов данной группы. При генерализованном тревожном расстройстве — анксиолитическое действие [40]. Соматотропное (антиульцерогенное) действие трициклических антидепрессантов (ТЦА) полезно при лечении язвенной болезни. Эта возможность связана с наличием у них холинолитических эффектов. Механизмы действия антидепрессантов разнообразны и до конца не изучены. Большинство фармакологических эффектов обеспечиваются их действием на синаптическую нейротрансдукцию. Приводим фармакодинамическую классификацию антидепрессантов, в основе которой заложен различный механизм действия на синапс (табл. 1).

Решающее значение при выборе антидепрессанта имеет синдромологическая структура депрессии. При

Таблица 1

Фармакодинамическая классификация антидепрессантов	
I. Блокаторы пресинаптического захвата моноаминов	
1. Смешанного типа (неизбирательные ингибиторы — трициклические антидепрессанты)	Имипрамин, кломипрамин, амитриптилин, доксепин, бутриптилин, кловаксамин
2. Преимущественно норадреналина (селективные блокаторы обратного захвата норадреналина (СБОЗН))	Дезипрамин, мапротилин, нортриптилин, миансерин, досулеин, мirtазапин
3. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН)	Милнаципран, венлафаксин, дулоксетин
4. Преимущественно серотонина (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС))	Флуоксетин, сертралин, циталопрам, пароксетин, флувоксамин, тразодон, алапроклат, ифоксетин, фемоксетин, меди́фоксамин
5. Преимущественно дофамина (селективные ингибиторы обратного захвата дофамина (СИОЗД))	Диклофензин, аминептин, бупропион
II. Селективный стимулятор обратного захвата серотонина — тианептин	
III. Блокаторы путей метаболического разрушения моноаминов	
1. Ингибиторы моноаминоксидазы (MAO) необратимого действия	Ипрониазид, ниламид, фенелзин, транилципромин
2. Ингибиторы MAO обратимого действия	Пиразидол, моклобемид, бефол, толлоксатон, брофаромин
IV. Атипические антидепрессанты	Адеметионин, оксидин и др.

Таблица 2

Клиническая классификация антидепрессантов		
Антидепрессанты седатики	Антидепрессанты сбалансированного действия	Антидепрессанты стимуляторы
Амитриптилин	Венлафаксин	S-аденозил-L-метионин
Миансерин	Мапротилин	Иприндол
Азафен	Ноксиптилин	Инказан
Альпразолам	Дибензепин	Имипрамин
Флувоксамин	Тианептин	Нортриптилин
Фемокседин	Мидалципран	Протриптилин
Опипрамол	Пропизепин	Циталопрам
Меди́фоксамин	Сертралин	Флуоксетин
Медазофан	Пароксетин	Индопан
	Кломипрамин	Сиднофен
		Ниламид
		Эсциталопрам

тоскливом и апатическом варианте депрессии показано назначение препаратов с преобладанием стимулирующего действия, при тревожном варианте депрессии — препаратов с преобладанием седативного действия. Врачи интернисты должны с осторожностью назначать антидепрессанты со стимулирующей активностью, так как при депрессивном расстройстве с суицидальными тенденциями назначение стимулирующего антидепрессанта может сподвигнуть пациента на осуществление своих «тайных желаний». В табл. 2 приводится классификация антидепрессантов по их активирующему или седатирующему действию.

С современных позиций приведенная клиническая классификация не лишена недостатков, так как не ограничивает седативный и анксиолитические эффекты антидепрессантов. Между тем многие антидепрессанты нового поколения — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗС) практически лишены седативных свойств, но обладают выраженным анксиолитическим действием [41]. СИОЗС, СБОЗН и ССОЗС не обладают гепатотоксичностью. Такие СИОЗС, как флуоксетин и пароксетин, а также ССОЗС и СБОЗН не оказывают токсич-

Таблица 3

Антидепрессанты «первого» и «второго» ряда, рекомендуемые суточные дозы антидепрессантов для применения в общемедицинской практике

Препараты первого ряда		Препараты второго ряда	
Препарат	Доза	Препарат	Доза
СБОЗН		ТЦА	
Миансерин	60–90 мг/сут	Имизин	50–75 мг/сут
СИОЗС		Амитриптилин	50–75 мг/сут
Флуоксетин	20 мг/сут	Кломипрамин	50–75 мг/сут
Сертралин	50 мг/сут	СБОЗН	
Пароксетин	20 мг/сут	Мапротилин	75–100 мг/сут
Флувоксамин	100–200 мг/сут		
Циталопрам	20–40 мг/сут		
ССОЗС			
Тианептин	37,5 мг/сут		
ОИМАО-А			
Пиразидол	75–100 мг/сут		
Моклобемид	300–450 мг/сут		
СИОЗС и Н			
Дулоксетин	30–60 мг/сут		
Милнаципран	100–400 мг/сут		

ческого действия на почки, не вызывают затруднений при мочеиспускании. Наиболее частые упоминания о соматотропном влиянии СИОЗС и ССОЗС связаны с их воздействием на ЖКТ. Однако и эти побочные эффекты обычно не носят чрезмерно выраженного характера. Указывается, что СИОЗС (флуоксетин, сертралин) могут усиливать перистальтику и даже вызвать диарею. Достаточно частым побочным эффектом СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, сертралин) и ССОЗС является тошнота. Безопасность и переносимость рассматриваемых антидепрессантов обеспечивается также сравнительно благоприятным спектром их взаимодействий с соматотропными препаратами [42].

Для разных групп антидепрессантов характерен свой спектр побочных явлений. Холинолитические побочные эффекты ТЦА включают сухость во рту, запоры, нарушение аккомодации, задержку мочеиспускания, угнетение перистальтики кишечника, задержку эякуляции, делириозную симптоматику (чаще у пожилых (атропиноподобный делирий)). Побочные явления серотонин-позитивных антидепрессантов: вследствие накопления серотонина в кишечной стенке (тошнота, жидкий стул, колики, метеоризм, анорексия), нарушения половой сферы (задержка эякуляции, аноргазмия), экстрапирамидная симптоматика (тремор), холинолитические эффек-

ты (сухость во рту, запоры), повышенное потоотделение.

Под руководством академика РАМН А. Б. Смулевича разработана классификация антидепрессантов по предпочтительности для использования в клинике внутренних болезней, где выделяют психотропные средства первого и второго ряда (табл. 3). В число препаратов первого ряда включены препараты, в наибольшей мере соответствующие требованиям общемедицинской практики [43]. Им присуща минимальная выраженность нежелательных нейротропных и соматотропных эффектов, которые могли бы нарушить функции внутренних органов или привести к углублению соматической патологии, ограниченность признаков поведенческой токсичности, низкая вероятность нежелательных взаимодействий с соматотропными препаратами, безопасность при передозировке, простота использования. К препаратам второго ряда отнесены психотропные средства, показанные для применения в специализированных психиатрических медицинских учреждениях. Лекарственные средства этого ряда должны давать выраженный психотропный эффект, что может сопровождаться риском побочного действия (как нейротропного, так и соматотропного) и неблагоприятными последствиями взаимодействия с соматотропными средствами. Необходимо отметить, что преимущества препаратов первого ряда

не исключают возможности применения препаратов второго ряда в соматической клинике. Однако использование этих препаратов требует специальной подготовки и опыта с учетом высокой вероятности возникновения побочных явлений и осложнений терапии.

Гастроэнтерологи и врачи интернисты других специальностей часто вынуждены в своей практике назначать психотропные препараты. Объем всемирного рынка психотропных средств в 1991 г. был равен 4,4 млрд долларов США, и ожидалось, что эта цифра к 1996 г. достигнет 7,6 млрд долларов. Один лишь рынок продаж США в 1991 г. определялся в 3,3 млрд долларов, и ожидалось, что к 1997 г. он достигнет цифры в 6,4 млрд долларов. Рецепты на психотропные препараты составляют почти 20% от всех рецептов, выписываемых в США [44]. К сожалению, в России бытует миф о том, что врачи интернисты «не имеют права» назначать психотропные препараты, описанные в нашей статье. Создается порочный круг — пациент нуждается в психофармакотерапии, а врач «боится» назначить необходимое лекарство. В этой статье мы призываем врачей задуматься о том, что часто без помощи психотропных препаратов мы не можем оказать пациенту достаточную помощь и улучшить его качество жизни, и не забывать слова одного из основоположников современной психосоматики Зигмунда Фрейда: «Если мы гоним проблему в дверь, то она в виде симптома лезет в окно». При назначении психотропного препарата врач интернист должен руководствоваться некоторыми правилами [45]:

1. Врачи-непсихиатры должны ознакомиться с одним лекарственным препаратом в каждом из четырех классов, чтобы хорошо знать показания к применению, эффективность и побочные эффекты.
2. Следует избегать избыточного применения препаратов или одновременного назначения нескольких средств.
3. Анамнестические данные об эффективности препарата обычно позволяют рассчитывать на его эффективность при повторном приеме.
3. Две основные ошибки при назначении психотропных препаратов — это недостаточная дозировка и нетерпение; эффект от оптимальной дозы препарата наступает через недели или месяцы.

4. Фармакокинетика психотропных препаратов у пожилых больных отличается пролонгированным биологическим периодом полувыведения из организма.
5. Отсутствие терапевтического эффекта от применения лекарственного препарата определенного класса не означает, что назначение другого препарата этого класса также будет неэффективным.
6. Врач никогда не должен внезапно отменять препарат; следует уменьшать дозу в течение 2–4 недели.
7. Врачи, редко назначающие психотропные средства, должны каждый раз при назначении препарата просматривать перечень побочных эффектов; больные и члены их семей должны быть информированы о возможных побочных действиях лекарства. ■

Литература

1. Малкина-Пых И. Г. Психосоматика: Справочник практического психолога. М.: Изд-во Эксмо, 2005. 992 с.
2. Тополянский В. Д., Струковская М. В. Психосоматические расстройства. М.: Медицина, 1986. 384 с.
3. Немов П. С. Психология. Кн. 1. Общие основы психологии. М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 1997. 87 с.
4. Longstreth G. F., Thompson W. G., Chey W. D., Houghton L. A., Mearin F., Spiller R. C. Functional bowel disorders. In: Drossman D. A., Corazzari E., Delvaux M. et al., editors. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. 3rd edition. McLean, Va, USA: Degnon Associates. 2006. P. 487–555.
5. Энциклопедия психиатрии: Руководство для практикующих врачей. Под общей редакцией Ю. А. Александровского и Г. Л. Вышковского. М., 2003. 545 с.
6. Зотов П. Б., Уманский М. С. Депрессии в общей медицинской практике (клиника, диагностика, лекарственная терапия). Метод. пособие для врачей. Тюмень. 2006. 27 с.
7. Zigmond A. S., Snaith R. P. The Hospital Anxiety and Depression scale // Acta Psychiatr. Scand. 1983. Vol. 67. P. 361–370.
8. Ханин Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилберга. Л.: ЛенНИИ физич. культуры, 1976. 65 с.
9. Hamilton M. A rating scale for depression // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1960, 23. P. 56–62.
10. Собчик Л. Н. СМИЛ. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности. СПб: Речь, 2003. 172 с.
11. Трегубов И. Б., Бабин С. М. Гиссенский опросник соматических жалоб. СПб, 1992. 23 с.
12. Syed I. M., Thiwan M. D., Douglas A., Drossman M. D. Treatment of Functional GI Disorders With Psychotropic Medicines: A Review of Evidence With a Practical Approach // Gastroenterology & Hepatology. 2006. Vol. 2, Issue 9. P. 678–688.
13. Козырев В. Н. Организация психиатрической помощи больным с психическими расстройствами в учреждениях общемедицинской сети (принципы и модели интегративной медицины). М., 2000.
14. Мороз С. М. Применение малых нейролептиков в клинике внутренних болезней // Сучасна гастроентерологія. 2007, № 5 (37), с. 71–73.
15. O'Connor S. E., Brown R. A. The pharmacology of sulpiride — a dopamine receptor antagonist // Gen Pharmacol. 1982, 13, p. 185–193.
16. Llorca P. M., Chereau I., Bayle F. J., Lancon C. Tardive dyskinesias and antipsychotics: a review // Eur Psychiatry. 2002, May; 17 (3). P. 129–138.
17. Kline D. D., Takacs K. N., Ficker E., Kunze D. L. Dopamine modulates synaptic transmission in the nucleus of the solitary tract // Eur Neuropsychopharmacol. 2000. Dec; 10 (6). P. 437–442.
18. Yoshida K., Yamashita H. Treatment strategy for women with puerperal psychiatric disorders- psychopharmacotherapy and its impact on fetus and breast-fed infants // Seishin Shinkeigaku Zasshi. 2003. 105 (9). P. 1136–1144.
19. Komarov F. I., Rapoport S. I., Ivanov S. V. Sulpiride treatment of irritable colon syndrome // Klin Med. 2000. 78 (7). P. 22–26.
20. Смуглевич А. Б., Иванов С. В. Терапия психосоматических расстройств. Клинические эффекты Эглонила (сульпирида) // Психиатрия и психофармакотер. 2000. № 3.
21. Sato M., Murakami M. Treatment for irritable bowel syndrome- psychotropic drugs, antidepressants and so on // Nihon Rinsho. 2006. Aug; 64 (8). P. 1495–1500.
22. Lanfranchi G. A., Bazzocchi G., Marzio L., Campieri M., Brignola C. Inhibition of postprandial colonic motility by sulpiride in patients with irritable colon // Eur J Clin Pharmacol. 1983, 24 (6). P. 769–772.
23. Регистр лекарственных средств России®. РЛС®, 2011 г.
24. Смуглевич А. Б., Иванов С. В., Дробижев М. Ю. Транквилизаторы — производные бензодиазепина в психиатрии и общей медицине. М.: Медиа Сфера, 1999. 62 с.
25. Дунаевский В. В., Никитин С. А. Транквилизаторы, анксиолитики: эффективность и безопасность терапии // Практик. 2001. Вып. 1.
26. Шмидт Р., Вернадо М. Зависимости. В кн.: Психиатрия, психосоматика, психотерапия (пер. с нем.). М.: Алетейа. 1991.
27. Covi L., Lipman R. S., Pattison J. H. et al. // Acta Psychiatrica Scand. 1973. 49. P. 51–64.
28. Hallstrom C., Lader M. // Int Pharmacol Psychiatry. 1981. 16. P. 235–244.
29. Laughren T. P., Balley Y., Greenblatt D. J. et al. // Acta Psychiatrica Scand. 1982. 65. P. 171–179.
30. Rickels K., Case W. G., Dawning R. W., Winokur A. // Jama. 1983. 250. P. 767–771.
31. British National Formulary № 31. British Medical association and Royal pharmaceutical society of Great Britain. 1996.
32. Аведусова А. С., Ястребов Д. В. Длительное применение бензодиазепиновых транквилизаторов: польза или вред? (Обзор литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. Т. 6. № 4.
33. Longstreth G. F., Thompson W. G., Chey W. D., Houghton L. A., Mearin F., Spiller R. C. Functional bowel disorders // Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. 3rd edition. McLean, Va, USA: Degnon Associates. 2006. P. 487–555.
34. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. 2006. 130 (5). P. 1377–1390.
35. Ford A. C., Talley N. J., Schoenfeld P. S., Quigley E. M. M., Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // Gut. 2009. 58 (3). P. 367–378.
36. Brandt L. J., Chey W. D. et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome // The American Journal of Gastroenterology. 2009. 104 (supplement 1). S1–S35.
37. Spiller R., Aziz Q., Creed F. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management // Gut. 2007. 56. P. 1770–1798.
38. Кукес В. Г. Клиническая фармакология: Учебник. М., 1999. 528 с.
39. Белоусов Ю. Б., Мусеев В. С., Ленахин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Рук-во для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 1997. 530 с.
40. Березин Ф. Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. Л.: Б.И., 1988. 270 с.
41. Крылов В. И. Антидепрессанты в общей медицинской практике. Эффективность и безопасность терапии // «ФАРМиндекс-Практик». 2003. № 5, с. 22–32.
42. Дробижев М. Ю. Психофармакотерапия в общесоматической сети (соматотропные эффекты, совместимость с соматотропными препаратами) // Психиатрия и психофармакотер. 2000. Т. 2. № 2.
43. Смуглевич А. Б. Депрессии в общей медицинской практике. М., 2000. 160 с.
44. The Market for Psychotropic Drugs, New York, FIND/SVP, 1992, cited in: Anon., «Psychotropic sales \$7.6 bill by 1996?». Scrip, № 1720. 22 May 1992. P. 26.
45. Харрисон Т. П. Справочник Харрисона по внутренним болезням. Питер, 2006. 976 с.



Методы медикаментозной коррекции состояния глазной поверхности при вирусных заболеваниях глаз

М. А. Ковалевская*, доктор медицинских наук, профессор

М. И. Сергеева*, **

И. В. Черникова**

Е. А. Ныркова***

*ГБОУ ВПО ВГМА им. Н. Н. Бурденко Минздравсоцразвития России,

**Глазной центр «Взгляд доктора Черниковой»,

***Областная клиническая офтальмологическая больница, Воронеж

Ключевые слова: орган зрения, вирусная инфекция, состояние глазной поверхности, повреждение роговицы, методы медикаментозной коррекции, кератит, кератоконъюнктивит, слезопродукция, качество слезы, воспаление, комбинированная терапия.

Аktivизации вирусов способствуют любые «стрессовые» ситуации: лихорадочные заболевания, микротравмы роговицы, переохлаждение, перегревание, фоторефрактивная кератэктомия, лазерная коррекция зрения LASIK (акроним Laser-Assisted in Situ Keratomileusis — «лазерный кератомилез»), хирургия катаракты, лазерная иридэктомия,

антиглаукоматозные средства. Хороший эффект в лечении вирусной инфекции (ВИ) дают комбинированные методы, которые сочетают действие иммунного агента и слезозаместителя. Этот эффект обоснован возможностью влияния слезозаместителя не только на качество слезной пленки, но и на эпителизацию дефектов роговицы. При этом, безусловно, не все фармакологические агенты равноценны в кератопротективном действии, их назначение часто диктуется информационной агрессией и/или ценой препарата.

В нашем исследовании мы решили выделить необходимые блоки в комбинированном лечении вирусных заболеваний глаз.

Цель работы. Провести сравнительный анализ клинических проявлений в группе больных ВИ в зависимости от давности заболевания: до 1 месяца, более 1 месяца, рецидивирующее течение — 5 и более лет и эффективности патогенетической терапии.

Материал и методы. Три группы пациентов в зависимости от клинических проявлений инфекции: 1-я группа — 69 пациентов

Контактная информация об авторах для переписки: misergeeva@gmail.com

Таблица 1

Состояние глазной поверхности пациентов с ВИ в зависимости от клинической формы				
Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Группа контроля
LIPCOF	1,82 ± 0,2 мм (стадия 3)	1,23 ± 0,2 мм (стадия 1)	1,02 ± 0,2 мм (стадия 1)	Нет складок конъюнктивы (стадия 0)
Проба Норна	8,4 ± 0,5 сек	7,5 ± 0,6 сек	8,9 ± 0,5 сек	11,2 ± 0,5 сек (n > 10 сек)
Тест Ширмера	3–5 мм	0–2 мм	2–3 мм	10–15 мм (n > 10 мм)
Интенсивность окраски роговицы	1,5 балла (средней интенсивности)	2,5 балла (слабой интенсивности)	2,0 балла (средней интенсивности)	0 баллов
Виды инфильтрата	Мелкоточечные инфильтраты	Поверхностные серого цвета инфильтраты	Обширное помутнение	Отсутствие
pH	8,3941 ± 0,0356**	8,0765 ± 0,0325**	7,2587 ± 0,0040	7,2791 ± 0,0222
Нейтрофилы на 100 клеток мазка	6,6686 ± 0,3768*	9,2367 ± 0,3510*	5,5207 ± 0,3056*	10,7487 ± 0,0617
Эозинофилы на 100 клеток мазка	1,8047 ± 0,1465**	3,3430 ± 0,0701**	5,2122 ± 0,1157**	0,0000

Примечание: * достоверно ниже, чем в группе контроля (p < 0,05); ** достоверно выше, чем в группе контроля (p < 0,05).

Таблица 2

Анализ состояния глазной поверхности после применения комбинированной терапии на фоне ВИ				
Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Группа контроля
LIPCOF	1,42 ± 0,2 мм (стадия 2)	1,0 ± 0,2 мм (стадия 1)	0,8 ± 0,2 мм (стадия 1)	Нет складок конъюнктивы (стадия 0)
Проба Норна	9,2 ± 0,6 сек	8,4 ± 0,5 сек	9,7 ± 0,5 сек	11,2 ± 0,5 сек (n > 10 сек)
Тест Ширмера	8–9 мм	6–8 мм	7–8 мм	15–20 мм (n > 10 мм)
Интенсивность окраски роговицы	0–1,0 балл (средней интенсивности)	1,5 балла (слабой интенсивности)	1,0 балл (средней интенсивности)	0 баллов
Виды инфильтрата	Мелкоточечные инфильтраты	Поверхностные серого цвета инфильтраты	Обширное помутнение	Отсутствие
pH	7,9922 ± 0,0836**	7,6283 ± 0,0283**	7,2010 ± 0,0201	7,2791 ± 0,0222
Нейтрофилы на 100 клеток мазка	15,6686 ± 0,5863**	12,2367 ± 0,4210**	9,5207 ± 0,2562*	10,7487 ± 0,0617
Эозинофилы на 100 клеток мазка	1,0888 ± 0,0430**	2,5460 ± 0,1520**	3,5627 ± 0,1962**	0,0000

Примечание: * – достоверно ниже, чем в группе контроля (p < 0,05); ** – достоверно выше, чем в группе контроля (p < 0,05).

с кератоконъюнктивитом вирусной этиологии (герпетический — 10, аденовирусный — 59 пациентов), 2-я группа — 70 пациентов с поверхностным герпетическим кератитом, 3-я группа — 30 пациентов с глубоким язвенным кератитом вирусной этиологии. Мазки по Граму, оценка количества эози-

нофилов по методу Романовского, цитология офтальмогерпеса, методы прямой иммунофлюоресценции и полимеразной цепной реакции. Диагностика сухого глаза и состояния роговицы (LIPCOF-тест (Lid Parallel Conjunctival Fold), проба Норна, окраска роговицы) [3–5, 7–10].

Проводилась регистрация pH отдельного конъюнктивальной полости при вирусных заболеваниях с учетом их давности, вида и длительности терапии, характера осложнений путем непрерывной электрохимической регистрации pH портативным pH-метром/милливольтметром/термометром HI 8314 с помощью сте-

Таблица 3

Группы	Сроки эпителизации			
	14 дней	21 день	28 дней	Более 1 месяца
Кератоконъюнктивит (1-я группа)	Наличие монетовидных инфильтратов роговицы	Недостаточная эпителизация	Эпителизация частичная	Рубцовые помутнения от монетовидных инфильтратов
Поверхностный кератит (2-я группа)	Частичная эпителизация древовидного инфильтрата	Почти полная эпителизация с незначительным прокрашиванием	Отсутствие прокрашивания, шероховатость эпителия	Полная эпителизация, роговичные проявления вторичного сухого глаза
Глубокий кератит (3-я группа)	Инфильтрат в строме роговицы, частичная эпителизация поверхностного дефекта роговицы	Инфильтрат в строме роговицы, полная эпителизация поверхностного дефекта роговицы	Уменьшение инфильтрации стромы, эпителизация инфильтрата	Рубцовое помутнение роговицы с шероховатостью поверхностного эпителия, выраженными проявлениями вторичного сухого глаза

Таблица 4

Группы	Сроки эпителизации			
	12 дней	14–16 дней	21 дней	Более 1 месяца
Кератоконъюнктивит (1-я группа)	Наличие монетовидных инфильтратов роговицы	Эпителизация монетовидных инфильтратов роговицы	Рубцовые помутнения от монетовидных инфильтратов	Вторичный синдром сухого глаза
Поверхностный кератит (2-я группа)	Эпителизация древовидного инфильтрата роговицы	Рубцовое помутнение роговицы	Вторичный синдром сухого глаза	Выздоровление
Глубокий кератит (3-я группа)	Инфильтрат в строме роговицы, полная эпителизация поверхностного дефекта роговицы	Уменьшение инфильтрации стромы, эпителизация инфильтрата	Рубцовое помутнение роговицы с шероховатостью поверхностного эпителия и выраженными проявлениями вторичного сухого глаза	Вторичный синдром сухого глаза, рубцовое помутнение роговицы

клянного электрода HI 1083 В фирмы Hanna instruments, Швейцария.

Результаты

Состояние слезопродукции и качества слезы документировано пробами LIPCOF, Норна и Ширмера. Наиболее выражены изменения во 2-й группе, где имеются интенсивные повреждения роговицы (табл. 1). В 3-й группе, несмотря на тяжесть заболевания, поверхностные механизмы воспаления выражены слабо и на первый план выходит воспаление стромы. Таким образом, именно 2-я и 3-я группы лидируют по механизму вовлечения в процесс роговицы.

Нами разработан селективный алгоритм терапии ВИ глаз в зависимости от клинической формы заболевания. Для общей комби-

нированной терапии 1-й группы пациентов мы использовали валацикловир (Валтрекс), который имеет биодоступность более 50% и действует на ацикловирустойчивые штаммы вируса. Для местного лечения кератоконъюнктивита (1-я группа пациентов) мы использовали два блока. Первый блок связан с форсированным местным применением препаратов противовирусного действия с расширенным спектром активности. Данная группа препаратов представлена Офтальмофероном — единственной стабильной формой рекомбинантного полусинтетического интерферона для локального применения в офтальмологии. Второй блок представлен слезозаместительной терапией в сочетании с кератопротекторами: препа-

ратом, содержащим гидроксипропилгуар для быстрейшего восстановления стабильности слезной пленки и карбомером перед сном для гидрофильной подушки в ночное время (Корнерегель).

Во 2-й группе, где клинические проявления повреждения роговицы заключались в монетовидных инфильтратах или древовидном герпетическом кератите, мы использовали препарат инозин пранобекса (Изопринозин), который способствовал ингибции пенетрации вируса. Во 2-й группе, учитывая тяжесть повреждения роговицы в подгруппе древовидного вирусного кератита и возможности его перехода в глубокую форму, мы с успехом применяли комбинацию Изопринозина и Панавира. Отличием Панавира является

наличие гексозного гликозида и возможность его действия на весь жизненный цикл развития ВИ: слияние, транскрипцию, интеграцию, репликацию, отпочкование вируса герпеса. Он обладает цитопротективным действием, защищая клетки от воздействия вирусов, ингибирует синтез вирусных белков и способствует торможению репликации вирусов в инфицированных культурах клеток, приводит к существенному снижению инфекционной активности вирусов, повышает жизнеспособность инфицированных клеток, индуцирует синтез интерферона в организме, эффективен в отношении различных ДНК- и РНК-содержащих вирусов [1, 2]. Курс применения Панавира заключается в 5–10 внутривенных инъекциях по 5 мл. Препарат может использоваться в комбинированной терапии офтальмогерпеса при любых клинических формах. Для местного лечения поверхностного кератита (2-я группа) мы использовали Офтальмоферон и слезозаместители по рекомендуемой нами схеме, описанной при обосновании терапии 1-й группы.

3-я группа наиболее сложная в клиническом отношении и связана с казалась бы несочетаемыми комбинациями. Для общего лечения мы использовали Панавир по рекомендуемой нами схеме и фамцикловир (Фамвир), который после приема внутрь превращается в пенцикловир, подавляющий синтез вирусной ДНК и репликацию вирусов. Местное лечение было идентичным в 1-й, 2-й и 3-й группах.

При наличии стромального инфильтрата роговицы и повреждении стромы однократно использовались стероиды ретробульбарно под контролем состояния роговицы, что требовало сопровождения препаратами расширенной противовирусной активности. Мы меняли с этой целью курс лечения препаратом Панавир.

Нами проведена сравнительная оценка состояния глазной поверхности в трех клинических группах пациентов: с вирусным кератоконъюнктивитом, поверхностным и глубоким кератитом с использованием предлагаемого нами комбинированного метода лечения.

Мы выполнили анализ состояния глазной поверхности после применения комбинированной терапии на фоне ВИ (табл. 2).

Блок слезозаместительной терапии позволил нормализовать слезопродукцию у пациентов 1-й группы, при этом проба Норна продемонстрировала наилучший результат при глубоком кератите, где поверхностные механизмы воспаления играли второстепенную роль (табл. 2). Положительным можно считать уменьшение прокраски витальными красителями инфильтрата роговицы во 2-й группе или его полную эпителизацию.

При всех формах ВИ органа зрения наблюдалась эпителизация инфильтратов в среднем на 10–14 дней раньше при использовании предложенной нами комбинированной терапии по сравнению с традиционной (табл. 3, 4).

Выводы

Монотерапию ВИ нельзя считать эффективной, т. к. она не может воздействовать на всю «мозаичную» структуру разнопланового жизненного цикла возбудителя инфекции органа зрения. Не случайно повреждение роговицы является следствием эндогенной генерализованной персистенции вируса. В то же время глаз является забарьерным органом и общую терапию даже самыми современными средствами нельзя считать исчерпывающей, что прекрасно показало исследование HEDS [6]. Мы предлагаем, ориентируясь на клиническую форму, т. е. на объем и глубину повреждения глазной поверхности, применять определенное комбиниро-

ванное общее лечение: при кератоконъюнктивите — Валтрекс, при поверхностном кератите — Изопринозин, в тяжелых случаях Панавир, при глубоком кератите — Панавир. Что же касается местной терапии, то здесь с небольшим перевесом по частоте применения можно назвать комбинации лекарственных препаратов неизменными. ■

Литература

1. Скрипкина П. А. Роль герпесвирусной инфекции в патогенезе атопического дерматита. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2008. 23 с.
2. Чернова Н. И., Волкова Е. Н. Герпетическая инфекция: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации № 38. М., 2009. 14 с.
3. Abelson M., Ousler G., Nally L. Alternate reference values for tear film break-up time in normal and dry eye populations // *Adv Exp Med Biol*. 2002. Vol. 506 (Part B). P. 1121–1125.
4. Bron A. J., Evans V. E., Smith J. A. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests // *Cornea*. 2003. Vol. 22, № 7. P. 640–650.
5. Hoh H., Schirra F., Kienecker C., Ruprecht K. W. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF): a definite diagnostic sign of dry eye // *Ophthalmologie*. 1995. Vol. 92. P. 802–808.
6. Herpetic Eye Disease Study Group. Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease: effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis // *Arch Ophthalmol*. 2000. Vol. 118. P. 1030–1036.
7. Lemp M. A., Dohlman C. H., Holly F. J. Corneal desiccation despite normal tear volume // *Ann Ophthalmol*. 1970. Vol. 284. P. 258–261.
8. Marquardt R., Stodtmeiser R., Christ T. Modification of tear film break-up time test for increased reliability. In: Holly F. J. ed. *The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*. Lubbock, Texas: Dry Eye Institute. 1986. P. 57–63.
9. Meller D., Tseng S. C. G. Conjunctivochalasis: Literature review and possible pathophysiology // *Surv Ophthalmol*. 1998. Vol. 43. P. 225–232.
10. Miller W. L., Narayanan S., Jackson J., Bergmanson J. The association of bulbar conjunctival folds with other clinical findings in normal and moderate dry eye subjects // *Optometry*. 2003. Vol. 74, № 9. P. 576–582.

Клиническая фармакология лекарственной формы торасемида пролонгированного высвобождения

М. В. Леонова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диуретик, гипотензивный эффект, натрийурез, скорость всасывания, клиническая эффективность, фармакокинетика, период полувыведения, суточное мониторирование, пролонгированное высвобождение, ретардная форма, торасемид.

Принято считать, что тиазидные диуретики обеспечивают стабильный гипотензивный эффект. По результатам крупных метаанализов применение тиазидов в качестве гипотензивной терапии доказанно предупреждает наступление неблагоприятных исходов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), наравне с другими классами антигипертензивных препаратов [1].

Вместе с тем длительная терапия тиазидными диуретиками сопровождается рядом неблагоприятных побочных эффектов, связанных с чрезмерной гипокалиемией, гипомagneмией, и метаболическими эффектами (гиперурикемией, гиперлипидемией, нарушением толерантности к глюкозе), что в последнее время стало представлять серьезную проблему [2, 3]. В этой связи были пересмотрены дозы тиазидных диуретиков в сторону их уменьшения с целью повышения безопасности применения [3]. Известно что тиазидные диуретики блокируют канальцевую реабсорбцию ионов натрия, тем самым проявляя свое терапевтическое действие, но только при условии сохраненной клубочковой фильтрации. В условиях сниженной клубочковой фильтрации тиазидные диуретики неэффективны. Гипотензивный эффект тиазидов связан с компенсаторным снижением интрагломерулярного давления, развивающимся в ответ на подавление реабсорбции. Клинически это выражается некоторым увеличением уровня креатинина в крови [2].

Альтернативой тиазидным диуретикам для лечения АГ является торасемид пролонгированного высвобождения (ПВ), применение которого характеризуется меньшими электролитными нарушениями и отсутствием метаболических эффектов [4].

В ранее проведенных исследованиях было показано, что торасемид проявляет выраженный диуретический и натрийуретический эффект при меньшей экскреции ионов калия по сравнению с эквивалентными дозами

других петлевых диуретиков (Фуросемид). Это объясняется наличием дополнительного эффекта ингибирования активности альдостерона [5, 6]. Гипотензивная эффективность торасемида проявляется в оптимальной суточной дозе 5 мг и по уровню натрийуреза сопоставима с дозой тиазидного диуретика гидрохлоротиазида 25 мг [7]. Данная доза торасемида не вызывает значимых потерь калия в отличие от эквивалентных доз тиазидов [8]. Длительное применение торасемида для лечения АГ не вызывает нежелательных метаболических эффектов со стороны углеводного, липидного и пуринового обмена [7].

Характеристика лекарственной формы торасемида ПВ

Технология лекарственной формы торасемида ПВ представляет собой матриксную таблетку. В основе матрикса — гуаровая камедь (натуральный водорастворимый полимер), которая широко используется при создании лекарственных форм с замедленным высвобождением. Гуаровая камедь быстро набухает в водной среде и образует защитный гель, через который происходит замедленное высвобождение активного вещества [9]. Гуаровая камедь обладает рядом самостоятельных биологических эффектов: уменьшает массу тела, нарушает всасывание холестерина и глюкозы, нормализует постпрандиальную гипергликемию, обладает антиоксидантными свойствами, антидиарейными свойствами и улучшает желудочно-кишечные симптомы [9].

Фармакокинетика торасемида ПВ

Изучение фармакокинетики лекарственной формы торасемида ПВ в сравнении с обычной лекарственной формой торасемида проводилось в двух клинических исследованиях, результаты суммированы в табл. 1 [10, 11]. Основные фармакокинетические отличия лекарственной формы торасемида ПВ являются типичными для ретардных форм в виде меньшего уровня максимальной концентрации C_{max} (на 30%) и увеличения

Контактная информация об авторе для переписки: anti23@mail.ru

Таблица 1

Сравнение фармакокинетики торасемида в двух лекарственных формах

Параметры	Торасемид ПВ		Торасемид обычной формы	
	5 мг	10 мг	5 мг	10 мг
Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max} , нг/мл)	571	1056	698*	1549*
Минимальная концентрация в конце интервала дозирования (C_{min} , нг/мл)		5,31		4,29
Время достижения максимальной концентрации (T_{max} , ч)	1,3	1,5	0,7*	0,7*
Период полувыведения ($T_{1/2}$, ч)	4,1	4,4	4,4	4,5
Площадь под кривой «концентрация/время» (AUC, мкг × ч /л)	1586	3711	1536	3479
Среднее время удержания (MRT, ч)	4,2	4,4	4,0	3,5*
Процент флюктуации (C_{max}/C_{min})		669		1114*

Примечание: * различия между лекарственными формами статистически достоверны.

Таблица 2

Сравнение результатов гипотензивного эффекта через 12 недель лечения разными лекарственными формами торасемида

Показатели	Торасемид ПВ (n = 219)	Торасемид обычной формы (n = 223)
Достигнутый уровень САД/ДАД (мм рт. ст.)	137,2/85,5	138,1/86,3
Степень снижения САД (мм рт. ст.)	-17,3	-17,2
Степень снижения ДАД (мм рт. ст.)	-11,6	-11,3
Доля больных с целевым уровнем АД (< 140/90 мм рт. ст.)	63,9%	51,3% *
Доля больных, получавших дозы 5/10 мг (%)	50,5/49,5	44,7/55,3
Доля выбывших больных в связи с отсутствием контроля АД (%)	8,2	8,2

Примечание: * различия статистически достоверны ($p = 0,03$).

Таблица 3

Сравнение результатов гипотензивного эффекта разных лекарственных форм торасемида по данным СМАД

Показатели	Торасемид ПВ (n = 51)	Торасемид обычной формы (n = 49)
Среднее суточное САД (мм рт. ст.)	125,2	128,9
Среднее суточное ДАД (мм рт. ст.)	78,1	80,5
Среднее дневное САД (мм рт. ст.)	128,37	133,48*
Среднее дневное ДАД (мм рт. ст.)	82,24	84,92
Среднее ночное САД (мм рт. ст.)	115,42	115,54
Среднее ночное ДАД (мм рт. ст.)	68,85	68,12

Примечание: * различия статистически достоверны ($p = 0,01$).

времени ее достижения T_{max} почти вдвое, что характеризует замедленную скорость абсорбции. При этом уровень экспозиции препарата в крови (AUC) аналогичен для торасемида ПВ и обычной лекарственной формы, но время экспозиции (MRT) увеличено для торасемида ПВ, особенно при сравнении доз 10 мг. Период полувыведения не изменялся при приеме торасемида ПВ, что свидетельствует о линейной фармакокинетике торасемида. Сравнение кривых концентрации торасемида ПВ представлено на рис. 1 [10].

Для лекарственных препаратов с концентрационно-зависимой фармакокинетикой изменение скорости

всасывания может способствовать существенному увеличению клинической эффективности. Так, при замедленном высвобождении препарата плазменная концентрация нарастает постепенно, так же медленно препарат накапливается в области фармакологической мишени. Постепенное накопление активного вещества уменьшает риск активации контррегуляторных механизмов, инициируемых приемом лекарственных препаратов, снижается риск развития толерантности [12]. Для петлевых диуретиков, характеризующихся коротким периодом полувыведения и короткой продолжительностью действия при одновременном резко выраженном натрийуретическом

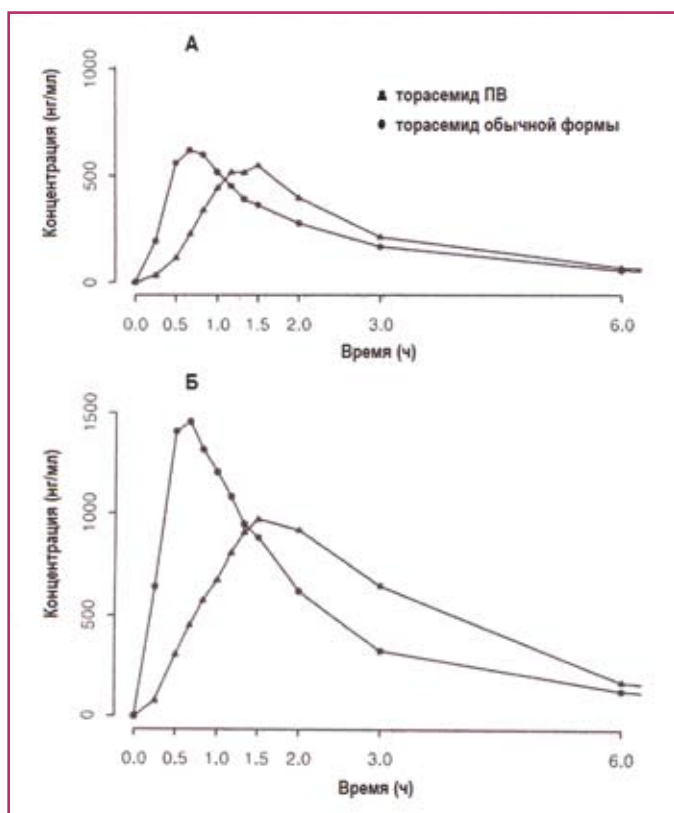


Рис. 1. Сравнение кривых концентрации торсемиды ПВ и обычной формы после применения разовой дозы 5 мг (А) и 10 мг (Б) [10]

эффекте, активация контррегуляторных механизмов неизбежна. Так, в ответ на быстрый и значительный натрийурез, после окончания действия препаратов наблюдается, наоборот, усиленная задержка ионов натрия в организме. Торсемид имеет наиболее длительный период полувыведения, по сравнению с другими петлевыми диуретиками ($T_{1/2} = 3,5\text{--}4$ ч). Использование лекарственной формы с пролонгированным высвобождением решает проблему эффекта «рикошета», благодаря измененному фармакокинетическому/фармакодинамическому соотношению. В ранее проводимых исследованиях с моделированием изменения скорости введения Фуросемида была показана возможность предупреждения развития толерантности к диуретическому/натрийуретическому действию при существенно медленной скорости его введения [13].

Фармакодинамика торсемиды ПВ

Изучение основных фармакодинамических эффектов торсемиды ПВ — диуретического и натрийуретического показало, что они наступают более медленно, отсроченно по сравнению с обычной лекарственной формой торсемиды. Так, после применения торсемиды ПВ в дозе 5 мг объем мочи в первые 0,5–1 ч был меньше, чем после применения обычной формы торсемиды в той же дозе (393 мл против 573 мл соответственно), но через 1–3 часа объем мочи был большим [10]. Аналогичные различия по объему мочи отмечались после применения доз 10 мг разных лекарственных форм торсемиды (рис. 2) [10]. При этом суммарный суточный объем мочи после применения торсемиды ПВ и обычной формы торсемиды не различался. Сравнение уровня экскреции основных электролитов — ионов натрия, калия и хлора — также выявило различия

Бритомар

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ТОРСЕМИД ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

ИННОВАЦИОННЫЙ ДИУРЕТИК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- Надежный контроль АД в течение суток при однократном приеме³
- Уменьшает кардиальный фиброз^{4,5}
- Благоприятный метаболический и электролитический профиль^{6,7,8}
- Диуретический эффект, не снижающий качество жизни пациента с ХСН⁹

ПРИЕМ 1 раз в сутки²

Сокращенная информация по назначению: Препарат зарегистрирован МЗ РФ. Рег. уд. № ЛП-000318. Торговое название: Бритомар. МНН: торсемид. Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия 5 мг, 10 мг. Показания: острый синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени и почках, артериальная гипертензия. Противопоказания: повышенная чувствительность к торсемиду или к любому из компонентов препарата; азотемия; печеночная кома и прекома; рефлекторная гипотония; редукторная гипонатриемия; депрессия; резко выраженные нарушения оттока мочи любой этиологии; двусторонняя энтоцефалия; острый гломерулонефрит; аноригинальная и АВ-блокада II-III степеней; беременность; непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; безостаточность и эффективность у детей до 18 лет не изучены. Применение в период беременности и грудного вскармливания: не рекомендуется применять при беременности. Бритомар в период лактации должен назначаться с осторожностью. Способ применения и дозы: принимать внутрь, независимо от приема пищи. Оптимальный режим при хронической сердечной недостаточности: обычная начальная доза составляет 10-20 мг внутрь, один раз в день. Оптимальный режим при заболеваниях почек: обычная начальная доза составляет 20 мг внутрь, один раз в день. Оптимальный режим при заболеваниях печени: обычная начальная доза составляет 5-10 мг внутрь, один раз в день. Вместе с препаратами антиагрегантами, вазодилаторами или калийсберегающими диуретиками. Артериальная гипертензия: обычная начальная доза составляет 5 мг один раз в день. При отсутствии адекватного снижения артериального давления и течение 4-6 недель дозу увеличивают до 10 мг один раз в день. Возможные побочные реакции: нечасто: эзостенозия, тахикардия, покраснение лица, носовые кровотечения, астения, гипокостеронизм, гипертриглицеридемия, полигитазм, судороги мышц, нечасто: конъюнктивит, частое головокружение, головная боль, сонливость, диарея, полиурия, неустойчивость, артериальная гипотензия, гипонатриемия (с артериальной гипотензией или без нее); нарушения оттока мочи (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, снижение мочеиспускательного канала или гидронефроз); желудочно-кишечная армия и диарея; острый инфаркт миокарда (увеличение риска развития кардиального шока); диарея; панкреатит; сахарный диабет (снижение толерантности к глюкозе); заболевания печени, осложняющиеся циррозом и водитом; почечная недостаточность; гипотермический синдром; подагра; гемолитическая анемия; одновременное применение сердечных гликозидов, диалитических или цефалоспоринов, кортикостероидов или адреностимуляторов горла (АКТГ); гипонатриемия; гипонатриемия, период галитации. Производитель: Феррер Интернациональ, С.А. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Торсемид рекомендован ВНОК и ОССН. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) ISSN 1728-4651. Журнал «Сердечная недостаточность». Том 11, №1 (57), 2012: 36-40. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Бритомар. 3. Rocha-Gonzalez A. et al. Clinical Effects of Torsemide Prolonged Release in Mid-to-Moderate Hypertension: A Randomized Noninferiority Trial Versus Torsemide Immediate-Release. Cardiovascular Therapeutics 2012; 30(8): 911-100. NCT00334036. 4. TORAFIC Investigators Group. Effects of prolonged-release torsemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded, endpoint-active, controlled study. Clin Ther. 2011 Sep;33(9):1204-1213.e3. Epub 2011 Sep 5. Diaz J, Coca A, de Teresa E, Anguita M, Castro-Beiras A, Conthe P, Cobo E, Fernandez E. TORAFIC Investigators Group. TORAFIC study protocol: torsemide prolonged release versus furosemide in patients with chronic heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2009 Aug;7(8):897-904. 5. Achhammer L, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torsemide. Drugs 1991; 41 (Suppl. 3): 80-91. 7. Spannbrucker N. et al. Comparative study on the antihypertensive activity of torsemide and indapamide in patients with essential hypertension. Arzneim-Forschung/Drug Research 1988;38:190-3. 8. Reyes A.J., Leary W.P. Response of serum potassium concentration to the diuretic torsemide: Formal assessment. Am J Hypertens. 2002; 15: 38A. Abbt P-13. 9. Müller K. et al. Torsemide vs furosemide in primary care patients with chronic heart failure NHA 3 to IV: efficacy and quality of life. Eur J Heart Fail 2003; 5:793-801.

ООО «Ньюком» Дистрибуционный Центр: 119048, Москва, ул. Исаева д. 2, стр. 1, тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625, www.nycomed.ru

Дата выхода рекламы август 2012

Takeda NYCOMED
Nycomed: a Takeda Company

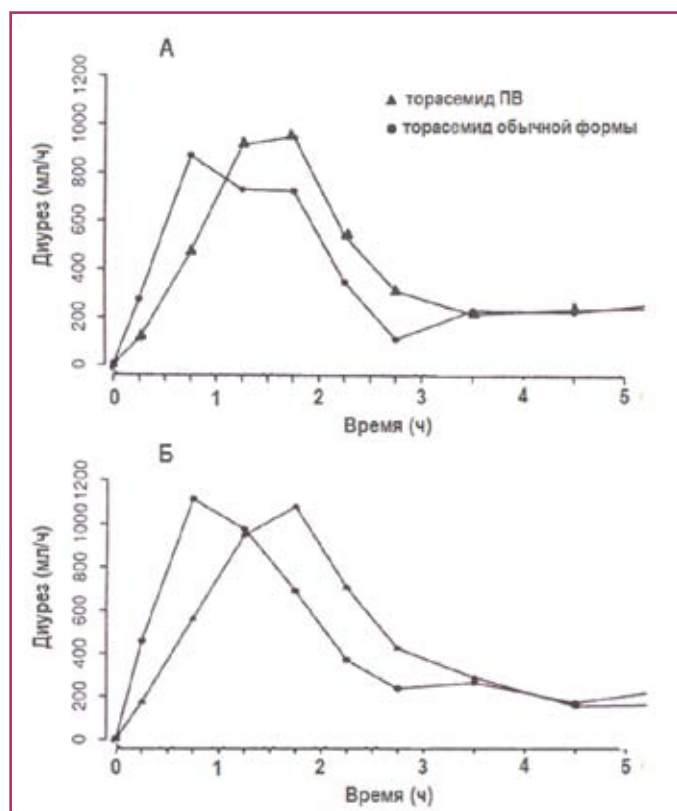


Рис. 2. Сравнение динамики диуреза после применения торасемида ПВ и обычной формы в разовой дозе 5 мг (А) и 10 мг (Б) [10]

только за период первых 3 ч после применения разных форм препарата, который был меньше в первый час и больше в последующие 2 ч при применении торасемида ПВ. При этом эффективный натрийурез в первые 2,5 ч увеличился на 20% при применении торасемида ПВ в сравнении с обычной формой торасемида [10].

Гипотензивный эффект торасемида ПВ

Сравнение гипотензивной эффективности двух лекарственных форм торасемида проводилось в крупном исследовании у 442 больных с АГ [14]. В течение 12 недель пациенты принимали торасемид ПВ или обычную форму с начальной дозы 5 мг и последующим увеличением дозы до 10 мг до достижения целевого уровня артериального давления (АД) (< 140/90 мм рт. ст.); при отсутствии снижения АД пациенты досрочно выбывали из исследования. Результаты исследования суммированы в табл. 2. Различий по выраженности гипотензивного эффекта в двух группах пациентов не было выявлено как по достигнутому уровню АД, так и по степени снижения АД, хотя целевой уровень был достигнут у большей доли пациентов, получавших торасемид ПВ (группа пациентов, достигших контроля АД на фоне применения торасемида ПВ, была на 25% больше).

По результатам суточного мониторирования АД (СМАД) средние суточные значение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) после 12 недель лечения не различались между двумя лекарственными формами торасемида; однако среднее дневное САД было достоверно меньше на фоне лечения торасемидом ПВ (табл. 3) [14].

Таким образом, несмотря на эквивалентность гипотензивного эффекта торасемида ПВ и обычной формы торасеми-

да, большая доля пациентов достигла целевого уровня АД и лучший контроль АД наблюдался в дневное время.

Заключение

Диуретики являются патогенетически значимыми антигипертензивными препаратами, они улучшают прогноз больных с АГ, включая пожилых пациентов с изолированной систолической АГ. Спектр препаратов этой группы дополнился новым петлевым диуретиком — торасемидом ПВ. Благодаря особенностям ретардной формы, замедляющим этап всасывания торасемида, достигается оптимизация основного натрийуретического действия. Эффективный натрийурез после применения торасемида ПВ пролонгируется и охватывает дневной период времени, в течение которого больные активно потребляют ионы натрия с пищей. В результате гипотензивный эффект в дневное время усиливается и улучшается контроль за уровнем АД. В этом заключаются преимущества новой лекарственной формы торасемида ПВ.

В России зарегистрирован единственный торасемид с пролонгированным высвобождением активного вещества — Бритомар. Бритомар выпускается в форме таблеток 5 мг и 10 мг. ■

Литература

1. Psaty B. M., Lumley T., Furberg C. D. et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis // JAMA. 2003; 289: 2534–2544.
2. Fukuda M., Kimura G. Pathophysiology of antihypertensive therapy with diuretics // Hypertens. Res. 2006; 29: 645–653.
3. Salvetti A., Ghiadoni L. Thiazide diuretics in the treatment of hypertension: an update // J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 17: S25–S29.
4. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension // Cardiovasc. Drugs Ther. 1993; 7 (Suppl 1): 63–68.
5. Dunn C. J., Fitton A., Brogden R. N. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy // Drugs. 1995; 49: 121–142.
6. Tsutamato T., Sakai H., Wada A. et al. Torasemide inhibits transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 44: 2252–2253.
7. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension // Cardiovasc. Drugs Ther. 1993; 7 (Suppl 1): 63–68.
8. Luft F. C. Torasemide in the treatment of arterial hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993; 22 (Suppl 3): S32–S39.
9. Iqbal D. N., Hussain E. A. Physicochemical and pharmaceutical properties of guar gum derivatives // Rep. Opin. 2004; 134 (8): 1942–1947.
10. Barbanoj M. J., Ballester M. R., Antonijoan R. M. A bioavailability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged-release versus the conventional formulation // Clin. Exper. Pharmacol. Physiol. 2009; 36: 469–477.
11. Barbanoj M. J., Ballester M. R., Antonijoan R. M. Comparison of repeated-dose pharmacokinetics of prolonged-release and immediate-release torasemide formulations in healthy young volunteers // Fund. Clin. Pharmacol. 2009; 23: 115–125.
12. Castaneda-Hernandez G., Caille G. du Souich P. Influence of drug formulation on drug concentration-effect relationships // Clin. Pharmacokinet. 1994; 26 (2): 135–143.
13. Wakelkamp M., Alvan G., Paintaud G. Natriuretic efficiency of furosemide as a consequence of drug input rate // Br. J. Clin. Pharmacol. 1997; 43: 481–491.
14. Roca-Cusachs A., Aracil-Vilar J., Calvo-Go'mez C. et al. Clinical effects of torasemide prolonged release in mild-to-moderate hypertension: a randomized noninferiority trial versus torasemide immediate release // Cardiovascular Therapeutics. 2008; 26 (2): 91–100.

Клинико-фармакологические аспекты выбора витаминно-минерального комплекса у пациентов с артериальной гипертензией, получающих диуретики

Е. В. Ших, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Махова, кандидат медицинских наук

Л. Ю. Гребенщикова

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: пожилые люди, артериальная гипертензия, витаминная недостаточность, витаминно-минеральный комплекс, гипотензивная терапия, взаимодействие, диуретики, тиамин, пиридоксин, рибофлавин, биологически активная добавка.

В России лица пожилого и старческого возраста испытывают хронический дефицит микронутриентов (витаминов и минералов) в силу экономических причин и традиций питания. Длительный и глубокий дефицит витаминов и минеральных элементов ведет к снижению качества жизни и может явиться причиной развития тяжелых заболеваний.

Массовые обследования, регулярно проводимые лабораторией витаминов и минеральных веществ Института питания РАМН (Москва), свидетельствуют о широком распространении скрытых форм витаминной недостаточности — так называемых гиповитаминозов. При этих состояниях человек получает минимальные количества витаминов, достаточные, чтобы не развился тяжелый авитаминоз, но совершенно недостаточные для полного удовлетворения всех потребностей организма, оптимального осуществления всех связанных с витаминами жизненных процессов [1].

Недостаточная обеспеченность организма витаминами, характерная для большинства пожилых людей, которых лишь условно можно отнести к категории здоровых, усугубляется при наличии любого заболевания, в первую очередь при болезнях желудочно-кишечного тракта, печени и почек, когда имеет место нарушение всасывания и выведения витаминов [6].

Лекарственная терапия вносит дополнительный вклад в формирование витаминной недостаточности. Нарастающий дефицит витаминов, нарушая обмен веществ, усугубляет течение любых болезней, препятствует их успешному лечению [1–3].

С одной стороны, результаты клинико-фармакологических исследований показали, что применение препаратов-диуретиков у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями приводит к снижению уровня водорастворимых витаминов, в частности витаминов группы В, в плазме крови [4–6]. С другой стороны, есть данные, опубликованные в отечественной и зарубежной печати, подтверждающие, что комбинирование в одной таблетке некоторых витаминов и минералов также приводит к взаимному уменьшению их всасывания [1, 7]. Таким образом, выбор витаминно-минерального комплекса (ВМК) для профилактики гиповитаминоза у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, принимающих диуретические пре-

параты, требует более тщательного подхода, основанного на данных клинико-фармакологических исследований.

В связи с этим было проведено изучение динамики уровня витаминов группы В (В₁, В₂, В₆) в плазме крови больных с впервые выявленной артериальной гипертензией (АГ) на фоне комплексной терапии с применением диуретиков в сочетании с ВМК, произведенным с учетом взаимодействия компонентов, в сравнении с группой пациентов с впервые выявленной АГ на фоне комплексной терапии с применением диуретиков в сочетании с одноклеточным ВМК, содержащим витамины В₁, В₂, В₆ в той же дозе. В качестве контрольной группы динамика уровня витаминов группы В была изучена у пациентов с впервые выявленной АГ на фоне комплексной терапии с применением диуретиков (без использования ВМК).

Материалы и методы

Характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование включено 45 пациентов: 15 пациентов получали гипотензивную терапию + БАД «Алфавит 50+» — 1-я группа; 15 пациентов получали гипотензивную терапию + одноклеточный ВМК — 2-я группа; 15 пациентов получали только гипотензивную терапию — контрольная группа. Клиническая характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $52,4 \pm 4,8$ года. При этом статистически значимого различия в возрасте пациентов по группам выявлено не было. В исследовании приняли участие 24 женщины и 21 мужчина. У всех пациентов, включенных в исследование, диагностирована АГ II степени. В среднем по группе пациентов систолическое артериальное давление (САД) составило $167,3 \pm 3,8$ мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) — $102,5 \pm 5,6$ мм рт. ст. Все пациенты, включенные в исследование, ранее гипотензивной терапии не получали. Среди пациентов, включенных в исследование, лица интеллектуального труда и служащие составили 73,3%, лица квалифицированного физического труда — 22,2%, лица неквалифицированного физического труда — 4,4%. Пациенты имели следующую сопутствующую патологию: хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение экзогенно-конституционального генеза, хронический гастрит, язвенная болезнь 12-перстной кишки, варикозное расширение вен нижних конечностей, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конеч-

Показатель		По всей группе пациентов	Гипотензивная терапия + БАД «Алфавит 50+» (1-я группа)	Гипотензивная терапия + однотоаблеточный ВМК (2-я группа)	Гипотензивная терапия (3-я группа)
Средний возраст, годы		52,4 ± 4,8	50,1 ± 2,6	54,8 ± 4,5	51,3 ± 5,6
Женщины/мужчины, абс.		24/21	8/7	8/7	8/7
АГ II степени, абс. (%)		45 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)
САД, мм рт. ст.		167,3 ± 3,8	171,0 ± 8,9	165,3 ± 4,7	168,3 ± 4,5
ДАД, мм рт. ст.		102,5 ± 5,6	108,4 ± 6,7	100,6 ± 3,6	103,8 ± 7,9
Не лечились ранее, абс. (%)		45 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)
Характер АГ, абс. (%)	Неизвестно	7 (15,5)	3 (20)	2 (13,2)	2 (13,2)
	Вторичная	6 (13,3)	2 (13,2)	2 (13,2)	2 (13,2)
	Эссенциальная	32 (71,1)	10 (66,6)	11 (73,3)	11 (73,3)
Отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, абс. (%)		30 (66,6)	8 (52,8)	12 (80)	10 (66,6)
Профессиональная принадлежность, абс. (%)	Лица интеллектуального труда и служащие	33 (73,3)	10 (66,6)	12 (80)	11 (73,3)
	Лица квалифицированного физического труда	10 (22,2)	3 (20)	2 (13,2)	4 (26,4)
	Лица неквалифицированного физического труда	2 (4,4)	2 (13,2)	1 (6,6)	–
Сопутствующая патология, абс. (%)					
Хроническая обструктивная болезнь легких		2 (4,4)	1 (6,6)	–	1 (6,6)
Ожирение экзогенно-конституционального генеза		3 (6,6)	1 (6,6)	1 (6,6)	1 (6,6)
Хронический гастрит		3 (6,6)	1 (6,6)	1 (6,6)	1 (6,6)
Язвенная болезнь 12-перстной кишки		2 (4,4)	1 (6,6)	1 (6,6)	–
Варикозное расширение вен нижних конечностей		3 (6,6)	1 (6,6)	–	1 (6,6)
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей		2 (4,4)	1 (6,6)	1 (6,6%)	–
СД инсулинонезависимый, легкой и средней тяжести течения		5 (11,1)	2 (13,2)	1 (6,6)	2 (13,2)
Фармакотерапия, абс. (%)					
Ингибитор АПФ + Гипотиазид 25 мг		16 (35,5)	5 (33,3)	6 (40)	5 (33,3)
Ингибитор АПФ + Гипотиазид 50 мг		17 (37,7)	6 (40)	6 (40)	5 (33,3)
Блокатор бета-адренорецепторов + Фуросемид 20 мг		2 (4,4)	1 (6,6)	–	1 (6,6)
Энап-Н		10 (22,2)	3 (20)	3 (20)	4 (26,4)

ностей, сахарный диабет (СД) инсулинонезависимый, легкой и средней тяжести течения (табл. 1).

Всем включенным в исследование пациентам назначили медикаментозную терапию с применением диуретических лекарственных средств.

Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) + Гипотиазид 25 мг получали 16 (35,5%) пациентов: гипотензивная терапия + «Алфавит 50+» (1-я группа) — 5 (33,3%); гипотензивная терапия + однотоаблеточный ВМК (2-я группа) — 6 (40%); гипотензивная терапия (3-я группа) — 5 (33,3%) пациентов.

Ингибитор АПФ + Гипотиазид 50 мг получали 17 (37,7%) пациентов: гипотензивная терапия + «Алфавит 50+» (1-я группа) — 6 (40%); гипотензивная терапия + однотоаблеточный ВМК (2-я группа) — 6 (40%); гипотензивная терапия (3-я группа) — 5 (33,3%) пациентов.

Блокатор бета-адренорецепторов + Фуросемид 20 мг получали 2 (4,4%) пациента: 1 пациент из 1-й группы (гипотензивная терапия + «Алфавит 50+») и 1 пациент из 3-й группы (только гипотензивная терапия).

Энап-Н был применен для лекарственной терапии у 10 (22,2%) пациентов: у 3 (20%) пациентов 1-й группы (гипотензивная терапия + «Алфавит 50+»); у 3 (20%) пациентов 2-й группы (гипотензивная терапия + однотоаблеточный ВМК), а также у 4 (26,4%) пациентов 3-й группы (гипотензивная терапия).

Исследуемые ВМК и режим их дозирования

В течение 2 недель после рандомизации пациенты 1-й и 2-й групп, наряду с антигипертензивной терапией, получали «Алфавит 50+» или однотоаблеточный ВМК соответственно. «Алфавит 50+» — комбинированный препарат витаминов и минералов, состоящий из 3 таблеток (табл. 2). Витамины и минералы разделены на 3 таблетки с учетом их взаимодействий в процессе всасывания и участия в биохимических процессах. Пациенты 1-й группы принимали «Алфавит 50+» по 1 таблетке каждого вида в день во время еды, в любой последовательности, например: таблетку № 1 за завтраком, таблетку № 2 за обедом, таблетку № 3 за ужином. Интервал между приемом таблеток — 4–6 часов. Пациенты 2-й группы принимали однотоаблеточный ВМК по 1 таблетке 1 раз в день. Состав однотоаблеточного ВМК представлен в табл. 3.

Метод определения витаминов группы В в плазме крови

Количественное определение витаминов группы В (тиамин (В₁), рибофлавин (В₂), пиридоксин (В₆)) проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, прибор фирмы Shimadzu (LC-6 А, детектор SPD-6А), колонка «Диасорб» — 130-С₁₆Т (4 × 250 мм, 7 мкм), объем петли дозатора — 100 мкл. Элюирование проводили смесью метилового спирта с водой с различным соотношением компонентов и добавлением ион-парных реагентов. Скорость потока — 1 мл/мин. УФ-детектирование осуществляли при длине волны 254 нм [8].

Состав препарата «Алфавит 50+»

Таблетка № 1			Таблетка № 2			Таблетка № 3		
Наименование	Количество	% от суточной нормы потребления	Наименование	Количество	% от суточной нормы потребления	Наименование	Количество	% от суточной нормы потребления
Витамины								
Биотин	50 мкг	100	Никотинамид	20 мг	100	Витамин С	35 мг	50
Витамин К ₁	120 мкг	100	Витамин Е	15 мг	150	Витамин В ₁	1,5 мг	100
Витамин D ₃	5 мкг	100	Витамин В ₆	2 мг	100	Витамин А	0,5 мг	50
Витамин В ₁₂	3 мкг	100	Витамин В ₂	1,8 мг	100	Фолиевая кислота	100 мкг	50
Фолиевая кислота	100 мкг	50	Витамин А	0,5 мг	50			
Пантотенат кальция	5 мг	100	Витамин С	35 мг	50			
Минералы								
Кальций	300 мг	30	Магний	60 мг	15	Железо	10 мг	71
Хром	50 мкг	100	Цинк	15 мг	100	Медь	1 мг	100
			Марганец	2 мг	100			
			Йод	150 мкг	100			
			Селен	70 мкг	100			
Каротиноиды								
			Ликопин	0,5 мг	10			
			Лютеин	0,5 мг	10			

Забор образцов для определения содержания эндогенного уровня витаминов В₁, В₂, В₆ производился натощак в 8 час 30 мин. Пробы отбирали в объеме 5 мл из локтевой вены. Для определения концентрации витаминов группы В образцы центрифугировались, плазма отбиралась, замораживалась и хранилась при температуре -30 °С до проведения определения.

Изучалась равновесная концентрация витаминов в плазме крови пациентов через 2 недели лечения.

Результаты

До начала проведения медикаментозной терапии у всех пациентов определяли уровень витаминов В₁, В₂, В₆ в плазме крови. По всей группе обследованных пациентов уровень тиамин составил 27,8 ± 2,3 нг/мл, что ближе к нижней границе нормы. В каждой выделенной группе пациентов уровень тиамин до начала медикаментозной терапии был сопоставим с уровнем в среднем по группе (табл. 4).

За период наблюдения (2 недели) отмечено незначительное изменение уровня тиамин в среднем по всей группе пациентов с 27,8 ± 2,3 до 30,5 ± 2,8 нг/мл (на 9,7 Δ%). При этом в группе пациентов, принимавших только гипотензивную терапию, отмечено статистически значимое уменьшение уровня содержания тиамин с 28,9 ± 2,4 до 19,31 ± 3,3 нг/мл (на 33,2 Δ%; t = 2,35), что ниже уровня физиологической нормы; в группе пациентов, принимавших гипотензивную терапию + БАД «Алфавит 50+», отмечено статистически значимое увеличение уровня тиамин в среднем по группе наблюдаемых пациентов с 26,4 ± 2,9 до 35,4 ± 3,2 нг/мл (на 34 Δ%; t = 2,09); в группе пациентов, принимавших гипотензивную терапию + одноклеточный ВМК, также отмечено повышение уровня тиамин с 27,7 ± 4,1 до 35,8 ± 3,8 нг/мл (на 29,4 Δ%; t = 1,47), которое, однако, не явилось статистически значимым (рис.).

За период наблюдения отмечено незначительное изменение уровня рибофлавин в среднем по всей группе пациентов с 95,3 ± 8,7 до 98,2 ± 6,7 нг/мл (на 3,4 Δ%). При этом в группе пациентов, принимавших только гипотензивную терапию, отмечено значимое уменьшение уровня содержания рибофлавин с 100,7 ± 10,5 до 82,3 ± 7,4 нг/мл (на 18,3 Δ%; t = 1,5); в группе пациентов, принимавших гипотензивную терапию + БАД «Алфавит 50+»,

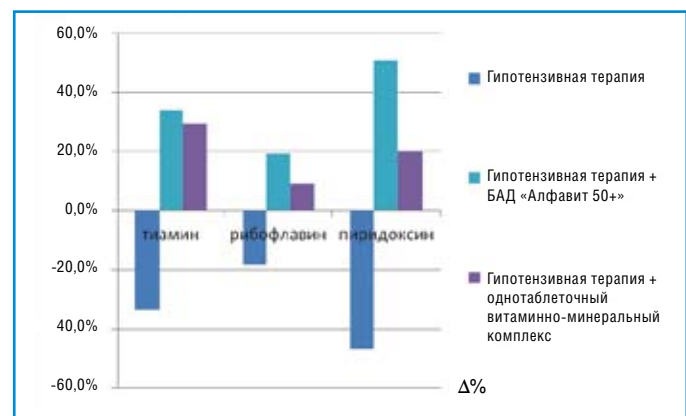


Рис. Динамика уровня витаминов группы В у пациентов с артериальной гипертензией на фоне проводимой терапии

отмечено статистически незначимое увеличение уровня рибофлавин в среднем по группе наблюдаемых пациентов с 90,5 ± 7,4 до 107,9 ± 7,3 нг/мл (на 19,2 Δ%; t = 1,7); в группе пациентов, принимавших гипотензивную терапию + одноклеточный ВМК, также отмечено повышение уровня рибофлавин с 94,4 ± 8,7 до 103,4 ± 5,9 нг/мл (на 9,1 Δ%), которое не явилось статистически значимым (рис.).

За период наблюдения отмечено незначительное изменение уровня пиридоксин в среднем по всей группе пациентов с 15,4 ± 2,3 до 16,7 ± 1,9 нг/мл (на 8,4 Δ%). При этом в группе пациентов, принимавших только гипотензивную терапию, отмечено статистически значимое уменьшение уровня содержания пиридоксин (практически в 2 раза) с 16,7 ± 2,3 до 8,9 ± 1,4 нг/мл (на 46,7 Δ%; t = 2,8); в группе пациентов, принимавших гипотензивную терапию + БАД «Алфавит 50+», отмечено статистически значимое увеличение уровня пиридоксин в среднем по группе наблюдаемых пациентов с 14,8 ± 1,9 до 22,3 ± 2,5 нг/мл (на 50,7 Δ%; t = 2,02); в группе пациентов, принимавших гипотензивную терапию + одноклеточный ВМК, также отмечено повышение уровня пиридоксин с 15,63 ± 2,2 до 18,8 ±

Таблица 3

Состав одноклеточного ВМК

Наименование	Количественное содержание
Витамин А	1,03 мг (3000 МЕ)
Витамин Е	10 мг (10 МЕ)
Витамин D ₃	5 мкг (200 МЕ)
Витамин К ₁	70 мкг
Витамин С	60 мг
Витамин В ₁	1,5 мг
Витамин В ₂	1,7 мг
Витамин В ₅	6 мг
Витамин В ₆	2 мг
Витамин В _С	150 мкг
Витамин В ₁₂	2 мкг
Витамин РР	15 мг
Витамин Н	15 мкг
Калий	20 мг
Кальций	35,5 мг
Магний	10 мг
Фосфор	22 мг
Железо	9 мг
Медь	2 мг
Цинк	15 мг
Марганец	2,5 мг
Йод	150 мкг
Молибден	12,5 мкг
Селен	30 мкг
Хром	12,5 мкг
Никель	2,5 мкг
Ванадий	5 мкг
Олово	5 мкг
Кремний	5 мкг
Хлорид	20 мг
Лютеин	100 мкг
Порошок листьев гинкго билоба	20 мг

2,3 нг/мл (на 20,28 Δ%), которое не явилось статистически значимым (рис.).

Таким образом, в ходе данного исследования установлено, что у пациентов с впервые назначенной комбинированной терапией по поводу АГ, в состав которой входит диуретический компонент, в течение 2 недель наблюдается динамика уровня витаминов

группы В: уменьшение уровня тиамин на 33,2 Δ%, уровня рибофлавина — на 18,3 Δ%, уровня пиридоксина — на 46,7 Δ%. При этом отмечено снижение уровня тиамин в среднем по группе ниже границы физиологической нормы (19,31 ± 3,3 нг/мл, при нижней границе 22 нг/мл).

Добавление к комбинированной терапии ВМК позволяет удерживать физиологический уровень витаминов группы В в плазме крови. Назначение одновременно с комбинированной гипотензивной терапией БАД «Алфавит 50+» привело к повышению у пациентов уровня тиамин на 34 Δ% (одноклеточный ВМК — на 29,4 Δ%), рибофлавина на 19,2 Δ% (одноклеточный ВМК — на 9,1 Δ%), пиридоксина на 50,7 Δ% (одноклеточный ВМК — на 20,28 Δ%) (табл. 5).

Обсуждение

Применение диуретической терапии приводит к вымыванию тиамин и рибофлавина из организма, что может усугубить течение заболевания у пациентов [5, 9].

Опубликованные данные отечественных и зарубежных исследователей показывают, что количество выведенных с мочой тиамин и рибофлавина возрастает с увеличением скорости диуреза и не зависит от того, чем вызван диурез — применением диуретика или нагрузкой объемом. При увеличении дозы Фуросемида с 5 до 20 мг средняя скорость диуреза достоверно возрастает, при этом также достоверно возрастает выведение как тиамин, так и рибофлавина [6].

В этих условиях при применении ВМК, содержащих витамины в физиологических дозах, для профилактики гиповитаминоза имеет значение учет взаимодействий компонентов для повышения количества воссавшегося активного вещества.

Для витаминных препаратов клинически значимым является фармацевтическое взаимодействие, которое в «твердых» лекарственных формах, хотя и выражено менее значительно, чем в жидких, но также имеет место. Так, например, тиамин гидрохлорид окисляется в присутствии рибофлавина с образованием тioxрома и хлорофлавина. При этом аскорбиновая кислота может в определенной степени предотвращать образование тioxрома, однако это может привести к еще большему образованию хлорофлавина. Взаимодействие между тиамином и рибофлавином усиливается под действием никотинамида [1].

Существуют данные о том, что тяжелые металлы (свинец, кадмий, железо, кобальт, медь, магний, никель) могут в определенной степени снижать стабильность витамина В₆. Даже незначительное количество ионов данных элементов оказывает каталитическое воздействие на окислительное разрушение многих витаминов. В случае с тиамином мощный каталитический эффект связан в основном с наличием меди, нежелательные эффекты других металлов слиш-

Таблица 4

Динамика уровня витаминов группы В у пациентов на фоне проводимой терапии

	Витамин В ₁		Витамин В ₂		Витамин В ₆	
	Исход	2 недели терапии	Исход	2 недели терапии	Исход	2 недели терапии
По всей группе пациентов	27,8 ± 2,3	30,5 ± 2,8	95,3 ± 8,7	98,2 ± 6,7	15,4 ± 2,3	16,7 ± 1,9
Гипотензивная терапия + БАД «Алфавит 50+» (1-я группа)	26,4 ± 2,9	35,4 ± 3,2	90,5 ± 7,4	107,9 ± 7,3	14,8 ± 1,9	22,3 ± 2,5
Гипотензивная терапия + одноклеточный ВМК (2-я группа)	27,7 ± 4,1	35,8 ± 3,8	94,4 ± 8,7	103,4 ± 5,9	15,63 ± 2,2	18,8 ± 2,3
Гипотензивная терапия	28,9 ± 2,4	19,31 ± 3,3	100,7 ± 10,5	82,3 ± 7,4	16,7 ± 2,3	8,9 ± 1,4
Физиологическая норма	22–44 нг/мл		40–250 нг/мл		5–30 нг/мл	

Таблица 5

Динамика уровня витаминов группы В у пациентов на фоне проводимой гипотензивной терапии ($\Delta\%$)

	Витамин В ₁	Витамин В ₂	Витамин В ₆
Гипотензивная терапия	-33,2	-18,3	-46,7
Гипотензивная терапия + БАД «Алфавит 50+»	34,0	19,2	50,7
Гипотензивная терапия + однотоаблеточный ВМК	29,4	9,1	20,28

ком слабы по сравнению с медью. К тяжелым металлам чувствительны также рибофлавин и пиридоксина гидрохлорид [2].

Многочисленные клиничко-экспериментальные наблюдения позволили утверждать, что межвитаминные взаимодействия проявляются и в организме человека. Рассматривая взаимодействие тиамин с пиридоксинами, большинство авторов отмечают антагонистический характер взаимоотношений между этими витаминами [1].

Накопленные данные по взаимодействию витаминов привели к созданию качественно новых ВМК, в которых суточная доза принимаемых витаминов и элементов разделена на несколько таблеток. Состав каждой из таблеток укомплектован на основе сведений о положительном и отрицательном взаимодействии между компонентами в процессе их производства, хранения, усвоения в организме. Проведенное нами исследование подтвердило преимущество применения БАД «Алфавит 50+» по сравнению с однотоаблеточным ВМК для поддержания физиологического уровня витаминов группы В у пациентов с АГ, получающих диуретическую терапию. ■

Литература

1. Тутельян В. А., Кукес В. Г., Фисенко В. П. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии / Под ред. В. А. Тутельяна. М.: Палей-М, 2001. 560 с.
2. Кукес В. Г. Клиническая фармакология: Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. С. 277–283.
3. Ших Е. В. Выведение тиамин и рибофлавина с мочой у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на фоне терапии диуретическими препаратами // Клиническая медицина. 2002. № 7. С. 23–28.
4. Lubetsky A., Winaver J., Seligmann H. et al. Urinary thiamine excretion in the rat: effects of furosemide, other diuretics, and volume load // J. Lab. Clin. Med. 1999; 134 (3): 232–237.
5. Mydlik M., Derzsiova K., Zemberova E. Influence of water and sodium diuresis and furosemide on urinary excretion of vitamin B₆, oxalic acid and vitamin C in chronic renal // Anal-Biochem. 2000; 15 (284): 93–98.
6. Rieck J., Halkin H., Almog S. et al. Urinary loss of thiamine is increased by low doses of furosemide in healthy volunteers // J. Lab. Clin. Med. 1999; 134 (3): 238–243.
7. Greb A., Bitsch R. Comparative bioavailability of various thiamine derivatives after oral administration // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1998; 36 (4): 216–221.
8. Lopez-Anaya A., Mayessohn M. G. Quantification of riboflavin, riboflavin-phosphate and flavin adanine dinucleotide in plasma and urine by high performance liquid chromatography // Chromatogr. Biomed. Appl. 1987; 423: 105–113.
9. Shikh E. Thiamine excretion depends upon diuresis on patients with congestive heart fail. Abstracts of the joint meeting of 5 rd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. In ass. British J. of Clin. Pharm. Odense, Denmark, 2001; 345.

Витаминно-минеральный комплекс для людей старше 50 лет

- Помимо всех витаминов и необходимых минералов в состав включены каротиноиды для профилактики возрастных заболеваний глаз.
- Повышено количество кальция для профилактики остеопороза, заболеваний суставов.
- Компоненты комплекса эффективны в профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы.
- В отличие от других комплексов разработан с учетом научных рекомендаций по отдельному и совместному приему полезных веществ.

В результате:

- вероятность аллергических реакций сведена к минимуму;
- витаминная профилактика эффективнее в среднем на 30–50 %.



Алфавит® 50+

СРР № RU.77.99.11.003.E.034562.08.11 от 19.08.2011 г.
Не является лекарством. Реклама.

Изображение используется в иллюстративных целях. Представленные в изображении лица являются моделями.

www.alphavit.ru



Результаты изучения включения препарата инозин пранобекса в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей

Л. В. Осидак, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Образцова, кандидат медицинских наук

ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: дети, респираторные инфекции, вирусные заболевания, возбудитель, иммунитет, преморбидный фон, симптомы заболевания, рецидивирующие процессы, снижение интоксикации, профилактика.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), в том числе и грипп, являясь малоконтролируемыми инфекциями, стойко занимают ведущее место в структуре детской инфекционной патологии. Они регистрируются ежегодно в РФ в межэпидемический по гриппу период в возрастной группе от 0 до 14 лет на уровне 75 000–85 000 заболеваний на 100 тыс. населения (\geq в 4 раза, чем у взрослых), без тенденции к снижению, а в год пандемии гриппа (2009) до 97 679,0 случаев ОРВИ на 100 тыс. [1].

Эти заболевания могут быть обусловлены различными вирусами (табл. 1) и внутриклеточными возбудителями типа *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*.

Наибольшее число заболевших гриппом или другой ОРВИ наблюдается при появлении в циркуляции нового или значительно измененного возбудителя, что и имело место при пандемии гриппа 2009 г., обусловленной пандемическим реассортантом типа А (H1N1) pdm2009, сочетающим в себе гены вируса гриппа свиней (классического, евроазиатского и североамериканского), птиц и человека [2].

Особенно часто болеют гриппом и ОРВИ дети, составляющие группу риска развития хронических заболеваний носоглотки, бронхов и легких. Число ОРВИ у них составляет 47,1–75,0% всех зарегистрированных заболеваний у детей [3].

Известно, что клинические особенности и тяжесть течения заболеваний, а также частота развития осложнений обусловлены как патогенностью возбудителей и массивностью заражающей дозы, так и состоянием защиты пациентов [4]. Так как выбор эффективных и безопасных химиотерапевтических средств при ОРВИ весьма ограничен, а зарегистрированные препараты имеют возрастные и специфически направленные (в основном только против вируса гриппа) рамки, при лечении детей, особенно раннего возраста, желательно использовать средства с полинаправленной, в том числе с иммунотропной активностью. При этом необходимо учитывать общие принципы иммунотерапии,

Семейство вирусов	Возбудитель	Типы
<i>Orthomyxoviridae</i>	Вирус гриппа	А, В, С
<i>Paramyxoviridae</i>	Вирус парагриппа	4
	РС-вирус (респираторно-синцитиальный вирус)	2
	Метапневмовирус	А,В
<i>Coronaviridae</i>	Коронавирус	5
<i>Picornaviridae</i>	Риновирус	> 100
	Энтеровирус	> 90
<i>Reoviridae</i>	Реовирус	
<i>Adenoviridae</i>	Аденовирус	> 50
<i>Parvoviridae</i>	Бокавирус	2

которыми являются: наличие у препарата иммуномодулирующих свойств, предпочтительно его естественное происхождение, безопасность, безвредность, отсутствие привыкания, побочных и канцерогенных эффектов и желательное наличие клинически доказанной противовирусной или противобактериальной активности [5]. Необходимыми качествами приемлемости препарата является предсказуемость схемы метаболизма и пути выведения из организма, а также совместимость с другими средствами, используемыми в комплексной терапии. Желателен энтеральный путь введения.

К таким лекарственным препаратам можно отнести Изопринозин (инозин пранобекс), синтетический аналог инозина (САИ), являющегося метаболитом пуринового нуклеозида аденозина — наиболее известного представителя пуринов. Аналогично аденозину, инозин обладает иммуномодулирующей активностью. В отличие от аденози-

Таблица 2

Сопутствующая патология у детей с ОРВИ, получавших Изопринозин

Преморбидный фон		Частота фоновой патологии по группам (абс./%)	
		Изопринозин, n = 2311	Группа сравнения, n = 192
Рецидивирующие инфекции	ЛОР-органов	1354/58,59*	20/10,42
	Дыхательных путей	598/25,87*	6/3,13
Другая патология	ЧБД, ИДС	381/16,49*	59/30,73
	Хронические инфекции	92/3,98*	0
	БА	48/2,08*	1/0,52
	Аллергозы	32/1,38	4/2,08
	ЛОР-патология	61/2,64*	1/0,52
Всего		536/23,19*	65/33,85
Всего с осложненным фоном		1470/63,6*	80/41,67
Всего с неосложненным фоном		841/36,39*	112/58,33

*ЧБД — часто болеющие дети; ИДС — иммунодефицитное состояние; БА — бронхиальная астма; * — различия показателей в сравниваемых группах статистически значимы.*

на, инозин химически более стоек, поэтому он широко применяется в медицинской практике. Препарат разрешен для лечения гриппа и ОРВИ на территории РФ, в том числе и у детей с 3-летнего возраста (Регистрационное удостоверение П № 15167/01 от 29.04.2011, выданное Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития).

Изопринозин, относящийся к фармакотерапевтической группе «Системное противовирусное средство, код АТХ — J05 AX05», применяется в медицинской практике с 1971 года для лечения клеточно-опосредованных иммунодефицитных состояний, связанных с различными вирусными инфекциями (простой герпес, опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция, инфекция Эпштейна–Барр). Как препарат с двойной активностью — противовирусной (доказано экспериментально) и иммуномодулирующей под названием Инозиплекс (Inosiplex) запатентован в США в 1972 году [6]. В 1990 г. был уже зарегистрирован и разрешен к применению более чем в 70 странах мира под различными торговыми наименованиями: Изопринозин (Isoprinosine), Имуновир (Imunovir®), Вируксан (Viruxan®), Виримун (Virimun®), Делиммун (Delimmun®), Инозиплекс (Inosiplex), Инозин пранобекс (Inosine pranobex), Метизопринол (Methisoprinol), Принозин (Prinosine), Модимунал (Modimunal) и т. д. в двух лекарственных формах (таблетки, сироп), которые используются в качестве иммуномодуляторов с противовирусной активностью. Многочисленными исследованиями было показано, что введение высоких доз препарата (≥ 1500 мг/кг/день), в ≥ 30 раз превосходящих терапевтические (50–100 мг/кг/день), практически не сопровождается какими-либо токсическими эффектами. САИ является безопасным продуктом даже при использовании высоких доз [7].

Изопринозин восстанавливает и усиливает деятельность клеток иммунной системы, стимулирует продукцию антител и образование цитокинов, в том числе и интерферонов, повышает функциональную активность макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и НК-клеток (англ. Natural killer cells (NK cells)), также, как и аденозин, является антиоксидантом [8]. Кроме того, препарат повышает противовирусную резистентность клеток по отношению ко многим вирусам животных и человека (в том числе и к пандемическому вирусу гриппа типа А (H1N1) pdm2009) [9, 10].

Авторами статьи была осуществлена экспертная оценка результатов постмаркетингового клинического исследования эффективности включения Изопринозина в терапию ОРВИ у детей путем обработки карт наблюдения за характером течения заболевания у 2503 пациентов, получавших (2311 детей) или не получавших (группа сравнения 192 человека) данный препарат.

В работе использовался Изопринозин в таблетках по 500 мг. Препарат назначали согласно инструкции по 50 (100) мг/кг массы тела/сутки в 2–3 приема.

Период наблюдения составил 4 месяца. Изучение эффективности Изопринозина проводилось силами 121 врача в 13 городах России, в том числе: в Москве, Нижнем Новгороде, Санкт-Петербурге, Барнауле, Ростове-на-Дону, Новосибирске, Волгограде, Самаре, Дзержинске, Воронеже, Перми, Ярославле, Бердске. В составе исследовательской группы были педиатры, реабилитологи, участковые и подростковые терапевты, аллергологи-иммунологи. Все наблюдаемые пациенты получали лечение в амбулаторных условиях. В представленных картах отражались следующие данные: наличие информированного согласия родителей на участие ребенка в наблюдении, город проживания, возраст, пол, масса тела, дата начала заболевания и начала лечения, продолжительность приема препарата, нозологическая характеристика и клиническая симптоматика гриппа или ОРВИ (выраженность и ее продолжительность), а также продолжительность всего заболевания, сопутствующая патология, особенности терапии, заболеваемость ребенка в течение одного года, предшествующего наблюдению, и его заболеваемость, зарегистрированная в течение последующего периода наблюдения (4 месяца). Ни один ребенок, включенный в наблюдение, впоследствии не был исключен из наблюдения в связи с негативной реакцией пациента или его родителей на участие в исследовании.

Результаты и их обсуждение

Из наблюдавшихся 2311 детей, получивших Изопринозин, преобладали дети школьного возраста (в сравниваемой группе дошкольники). Мальчиков было примерно столько же, сколько и девочек. Примерно каждый второй ребенок среди получавших Изопринозин болел чаще 5 раз в течение года, предшествующего наблюдению, что свидетельствует о сниженном иммунном статусе, в то время

Таблица 3

Диагноз заболевания (основной, нозологический и осложнения) у детей

Диагноз		Частота признака у детей разного возраста в сравниваемых группах (абс./%)					
		≤ 6 лет		7–18 лет		Всего	
		И, n = 1229	С, n = 154	И, n = 1082	С, n = 38	И, n = 2311	С, n = 192
Нозологический	Назофарингит	707/57, 53*	116/75,32	743/68,67	20/52,63	1450/62,74*	136/70,83
	Ларинготрахеит	303/24,65*	8/5,2	224/20,7*	4/10,53	527/22,8*	12/6,25
	ОРЗ + бронхит	156/12,69	30/19,48	115/10,63*	14/36,84	271/11,73*	44/22,92
ЛОР-осложнения	Синусит	63/5,13	2/1,3	111/10,25	4/10,53	174/7,53*	6/3,13
	Отит	74/6,02	9/5,8	12/1,12	2/5,26	86/3,72	11/5,73
	Отит + синусит	27/2,2*	0	8/0,74*	0	35/1,51*	0
	Ангина	2/0,2	0	0	0	2/0,9*	0
Всего		170/13,8	11/7,14	131/12,11	6/15,79	301/13,03	17/8,9

И – Изопринозин, С – группа сравнения; n – число детей в группе; * – различия показателей в сравниваемых группах статистически значимы.

Таблица 4

Продолжительность клинических симптомов у детей при изучении эффективности Изопринозина

Возраст	Клинические симптомы		Продолжительность симптомов в сравниваемых группах (в днях), M ± m			
			Изопринозин		Группа сравнения	
			А	Б	А	Б
≤ 6 лет	Число детей		465	764	91	63
	Лихорадочная реакция		2,5 ± 0,06*	2,62 ± 0,12*	3,57 ± 0,49	4,6 ± 0,45
	Интоксикация		2,89 ± 0,11*	3,41 ± 0,14*	4,33 ± 0,97	7,11 ± 0,79
	Катаральные явления в	носоглотке	5,49 ± 0,17*	6,2 ± 0,21***	8,83 ± 0,6	10,86 ± 0,61**
легких		4,56 ± 0,21*	5,16 ± 0,18**	6,0 ± 0,49	5,36 ± 0,55	
7–18 лет	Число детей		376	706	21	17
	Лихорадочная реакция		2,6 ± 0,12*	2,75 ± 0,09*	4,05 ± 0,54	6,24 ± 0,34**
	Интоксикация		2,89 ± 0,12	3,25 ± 0,14*	3,91 ± 0,17	6,67 ± 0,66
	Катаральные явления в	носоглотке	5,01 ± 0,10*	5,97 ± 0,17**,**	9,38 ± 0,76	12,82 ± 0,61**
легких		5,46 ± 0,4	5,19 ± 0,18	6,5 ± 0,55	6,93 ± 0,94	

А – с неосложненным фоном; Б – с осложненным фоном; * – различия статистически значимы по отношению к показателям в соответствующей группе сравнения; ** – различия статистически значимы по отношению к детям с неосложненным фоном.

как в сравниваемой группе таковых оказалось примерно 23,0% случаев.

У большинства детей, получавших САИ, имел место осложненный преморбидный фон (63,6%), в основном в виде рецидивирующих инфекций ЛОР-органов или органов дыхания, а также другой патологии, вызывающей дисбаланс иммунного статуса пациентов (хронические инфекции, проявления аллергозов (кожные и респираторные), бронхиальной астмы (БА) и т.д. (табл. 2). В ряде случаев у одного и того же ребенка наблюдались несколько нозологических единиц. Подобная закономерность была обнаружена и у детей группы сравнения, кроме частоты рецидивирующих процессов в носоглотке и респираторном тракте, которые отмечались статистически значимо реже.

В обеих наблюдаемых группах у пациентов доминировали проявления назофарингита на фоне тех или иных симптомов интоксика-

ции (лихорадочная реакция, головная боль или миалгия, адинамия, вялость, недомогание, снижение аппетита) (табл. 3). У каждого третьего ребенка, преимущественно у получавших Изопринозин, было выявлено поражение гортани или трахеи, а вовлечение в процесс бронхов наблюдалось достоверно чаще среди пациентов группы сравнения. В 13,03% и 8,9% случаев соответственно развивались поражения ЛОР-органов (в основном синуситы, отиты или их сочетания).

Сравнительный анализ данных, отраженных в амбулаторных картах пациентов, показал, что применение Изопринозина у детей всех возрастных групп, независимо от фона, способствовало сокращению продолжительности практически всех симптомов заболевания: лихорадочной реакции, интоксикации и катаральных проявлений в носоглотке (табл. 4). Имело место сокращение общей продолжительности заболевания, в том числе у лиц с осложненным преморбидным

Таблица 5

Профилактическая эффективность Изопринозина

Число курсов	Число детей, n	Число случаев ОРВИ (M ± m)					
		За предшествующие		За период наблюдения (4 месяца)			
		1 год	4 мес	Не болело (абс./%)	Число случаев ОРВИ		
		1–2	≥ 3		M ± m		
1	823	4,94 ± 0,13	1,65 ± 0,04	667/81,0	132/16,1	24/2,9	0,3 ± 0,03*
2	109	5,44 ± 0,46	1,81 ± 0,15	91/83,5	103/15,6	1/0,9	0,23 ± 0,06*
3	22	5,3 ± 0,2	1,8 ± 0,07	20/90,9	2/9,1	0	0,09 ± 0,004***

* — различия показателей статистически значимы по отношению к частоте ОРВИ за 4 месяца до применения Изопринозина; ** — по отношению к частоте ОРВИ среди получивших 1 курс препарата.

фоном, которая у большинства детей, получавших Изопринозин, не превышала 6–8 дней (63,72% и 70,14% соответственно) в сравнении с детьми контрольной группы (25,0% и 4,2% случаев соответственно). Следует отметить, что продолжительность заболевания ≤ 5 дней наблюдалась только у детей основной группы (20–22% случаев у лиц с неосложненным и осложненным преморбидным фоном соответственно).

В период диспансерного наблюдения за детьми (4 месяца) было проведено изучение возможности применения Изопринозина не только с лечебной, но и с профилактической (оздоровительной) целью, используя проведение нескольких курсов препарата, причем среди получавших его преимущественно были лица дошкольного возраста (65,6% против 34,4% школьников). Последние ограничивались в основном одним курсом введения Изопринозина.

Если заболеваемость ОРВИ в течение предшествующего года, в том числе и за 4 месяца до применения препарата, среди детей, получавших 1 и 2–3 курса препарата, практически была неотличимой, то различия в частоте их регистрации в зависимости от числа проведенных курсов оказались статистически значимы: за период наблюдения среди детей, получавших как 1, так и 2 курса препарата, ни разу не заболело более 80,0% детей, а среди получивших 3 курса таких было 90,9% детей, т.е. Изопринозин способствует достоверному снижению заболеваемости, по крайней мере, еще в течение 4 месяцев даже после одного курса препарата. Увеличение количества курсов до 3 статистически значимо уменьшает частоту развития ОРВИ (табл. 5).

У преобладающего большинства детей и их родителей какие-либо жалобы на негативные реакции, связанные с препаратом, отсутствовали. Частота выявленных нежелательных явлений (НЯ) в ответ на введение Изопринозина была невелика. В основном они были представлены тошнотой (3,25%), сухостью кожных покровов (0,74%) и экзантемой аллергического характера (0,13%). Ни в одном случае не появилось необходимости отмены препарата.

Заключение

Показано, что Изопринозин при включении его в терапию гриппа и ОРВИ у детей дошкольного и школьного возраста, в том числе и с отягощенным преморбидным фоном, обладает доказанной лечебной эффективностью, способствуя статистически значимому сокращению продолжительности симптомов (лихорадочного периода, интоксикации, катаральных симптомов в носоглотке) и, соответственно, всего заболевания в целом. При применении Изопринозина в 20–22% случаев общая продолжительность заболевания составляет менее пяти дней. Препарат блокирует размножение всех респираторных вирусов

и способствует быстрому выведению их из организма, снижая интоксикацию и облегчая состояние ребенка. Применение Изопринозина практически не сопровождается развитием нежелательных явлений.

Изопринозин может назначаться детям не только с лечебной, но и с профилактической (оздоровительной) целью, что способствует снижению заболеваемости ОРВИ у 81,0–90,9% получавших препарат.

Преимуществом Изопринозина является его двойное действие — прямое противовирусное и иммуномодулирующее, которое реализуется уже к концу первых суток приема препарата. При этом Изопринозин не влияет на развитие и функции здоровых клеток (отсутствие токсического эффекта), что обеспечивает безопасность препарата при сохранении его высокой эффективности. Это наиболее важный критерий при выборе лекарственного средства в педиатрической практике. ■

Литература

- Инфекционная заболеваемость в РФ за 2011 год // Детские инфекции. 2012. Т. 12. № 1. С. 3
- Еропкин М. Ю., Даниленко Д. М., Коновалова Н. И. и др. Выделение и антигенная характеристика вирусов гриппа, циркулировавших в эпидемические сезоны 2009–2011 гг. В кн.: Грипп: эпидемиология, профилактика и лечение. Сб. статей и тезисов. СПб, 2011. С. 37–41.
- Балева Л. С. и др. Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей. Медицинская технология. М., 2006, 46 с.
- Осидак Л. В., Дринецкий В. П., Цыбалова Л. М. и др. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство для врачей. 2-е изд., доп. СПб: 2010, 213 с.
- Хайтов Р. М., Пинегин Б. В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000. № 1. С. 9–16.
- Gordon P., Brown E. R. The antiviral activity of Isoprinosine // Can. J. Microbiol. 1972. 18. P. 1463–1470.
- Speirs C. J. Isoprinosine tablets: Pharmacotoxicological Expert Report. Newport, 2001. Dublin. 39 с.
- Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex // Pol. Merkur Lekarski. 2005. Vol. 19 (111). P. 379–382.
- Осидак Л. В., Зарубаев В. В., Образцова Е. В., Дринецкий В. П. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции. 2008. № 4. С. 35–41.
- Еропкин М. Ю. Изучение противовирусной активности препарата «Изопринозин» in vitro в отношении вируса «свиного гриппа» [штамм A/California/07/09 (H1N1)swn] (отчет). СПб, 2009. 6 с.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Оценка функционального состояния плода	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	27.11–25.12	1 мес
Невынашивание беременности	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	29.11–13.12	0,5 мес
Медицинская реабилитация	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра восстановительной медицины, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры	27.11–24.12	1 мес
Актуальные вопросы сомнологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	27.11–24.12	1 мес
Болевые синдромы	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	11.12–24.12	0,5 мес
Поражение почек в практике терапевта	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Врачи лечебных специальностей	28.11–25.12	1 мес
Экстрагенитальная патология в акушерстве и гинекологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Врачи лечебных специальностей	01.12–28.12	1 мес
Акушерство и гинекология (с курсом гинекологии детского возраста)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	27.11–22.12	1 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, преимущественно передающихся половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	01.12–28.12	1 мес
Вирусные гепатиты	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, инфекционисты	03.12–15.12	0,5 мес
Неврогенные головные боли и болевые синдромы лица	МГМСУ, кафедра нервных болезней с/ф, Москва	Врачи лечебного профиля, неврологи	03.12–29.12	1 мес
Диагностика и лечение болезней суставов	МГМСУ, кафедра ревматологии ФПДО, Москва	Врачи лечебного профиля	03.12–29.12	1 мес
Принципы диагностики и лечения различных урологических заболеваний в условиях поликлиники	МГМСУ, кафедра урологии л/ф, Москва	Урологи, терапевты, неврологи	01.12–28.12	1 мес
Урогинекология	МГМСУ, кафедра урологии л/ф, Москва	Урологи, акушеры-гинекологи	01.12–28.12	1 мес
Избранные вопросы раннего выявления, диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза легких	МГМСУ, кафедра фтизиопульмонологии, Москва	Врачи лечебного профиля	03.12–29.12	0,5 мес
Кардиология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	26.11–21.12	1 мес
Актуальные вопросы неврологии в амбулаторной практике	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии, Москва	Неврологи, врачи общей практики	26.11–21.12	1 мес
Интенсивная терапия при заболеваниях нервной системы	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	26.11–21.12	1 мес
Сохранение и укрепление здоровья детей и подростков в амбулаторных условиях и ДОУ	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра поликлинической и социальной педиатрии, Москва	Педиатры	03.12–14.12	0,5 мес
Психотерапия в общесоматической практике	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра психотерапии, Москва	Педиатры, врачи лечебных специальностей	26.11–07.12	0,5 мес
Современные кинезотерапевтические технологии в реабилитации больных с сочетанной патологией	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра реабилитологии и физиотерапии, Москва	Врачи лечебных специальностей	03.12–28.12	1 мес
Клиническая диабетология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра эндокринологии и диабетологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	26.11–21.12	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	22.11–19.12	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	03.12–29.12	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	03.12–29.12	1 мес



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 АПРЕЛЯ 2013 ГОДА, МОСКВА

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека
Результаты изучения генома человека — практическому здравоохранению
Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения
Персонализированная медицина
Рациональная фармакотерапия в педиатрии
Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей
Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека
Депрессивные и болевые расстройства в общей медицинской практике — актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения.
Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ:

пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

Кардиология	Педиатрия (до госпитальная помощь)	Химиотерапия и антибиотики
Акушерство и гинекология	Внутренние болезни	Стоматология
Педиатрия (гастроэнтерология)	Клиническая фармакология	Педиатрия (неврология и нейрогенетика)
Гастроэнтерология	Педиатрия (кардиология)	
Фтизиатрия		

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

Кардиология	Гастроэнтерология	Клиническая фармакология
Стоматология	Внутренние болезни	

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:
«Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ

ДАТА НАЧАЛА

ДАТА ОКОНЧАНИЯ

Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.12	28.12.12
Тезисы	01.09.12	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.12	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.12	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.12	07.03.13

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267—50—04, (499) 261—22—09 (секретарь)
Тел.: (495) 785—62—72 (научная программа), (495) 785—62—71 (выставка и реклама)
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)
reg@medlife.ru (регистрационные карты)
reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: www.medlife.ru
Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

Любовь разрушает барьеры!
Теперь мы сильнее гриппа.



ИЗОПРИНОЗИН

инозин пранобекс • таблетки 500 мг

Двойное противовирусное действие

блокирует
респираторные
вирусы¹



восстанавливает
силы при гриппе
и ОРВИ²

- Широкий спектр действия^{1,2,3}
- Эффективен с любого дня заболевания²
- Быстро выводит вирусы из организма и снижает интоксикацию²
- Безопасен для всей семьи, включая детей с 3-х лет¹



1. Инструкция по медицинскому применению Изопринозина. Рег. удостоверение ПН№015167/01-290411.

2. Булгакова В.А., Осидак Л.В. Новые возможности этиопатогенетической терапии и профилактики гриппа и острых респираторно-вирусных инфекций. Информационное письмо №1. Москва, 2011.

3. Отчет «Изучение противовирусной активности препарата Изопринозин в отношении респираторных вирусов человека» ГУ НИИ гриппа, СанктПетербург, 2008

За дополнительной информацией обращаться:

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»

Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 1 | тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | «ООО ПЛИВА РУС» | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiofarm

TEVA

Мы делаем
здоровье
доступным
во всем мире