

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 4 2011

Симпозиум



АЛЛЕРГОЛОГИЯ

- Лекарственная гиперчувствительность при оперативных вмешательствах
- Антигистаминные препараты
- Системная фармакотерапия тяжелых форм атопического дерматита
- Комплексная иммунотерапия хронического герпеса

Коллоквиум



РЕВМАТОЛОГИЯ

- Лечение хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата
- Ревматическая полимиалгия
- Хронический болевой синдром при ревматоидном артрите
- Кожно-геморрагический синдром как осложнение пульс-терапии

Из практики

- Гастроинтестинальные проявления у лиц с дисплазией соединительной ткани

Страничка педиатра

- Энтеросорбенты в комплексном лечении атопического дерматита у детей
- Пищевая аллергия у детей раннего возраста

Актуальная тема

- Имунокомпетентные клетки как мишень для терапии хронического гепатита С
- Диагностика и консервативное лечение аноректальных заболеваний

Клиническая фармакология

- Терапия болевого синдрома у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата

Клинические исследования

- Применение геля диклофенака диэтиламина 1,16% по сравнению с обычным гелем при проведении сеансов ультразвуковой терапии • Коррекция системной эндотоксинемии • Клинико-рентгенологическая динамика у пациента с системной формой ювенильного ревматоидного артрита на терапии этанерцептом • Применение диметендена малеата при различных зудящих заболеваниях кожи • Выбор рациональных методов терапии острых инфекционных ринитов • Комплексная терапия беклометазоном и флутиказоном бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом

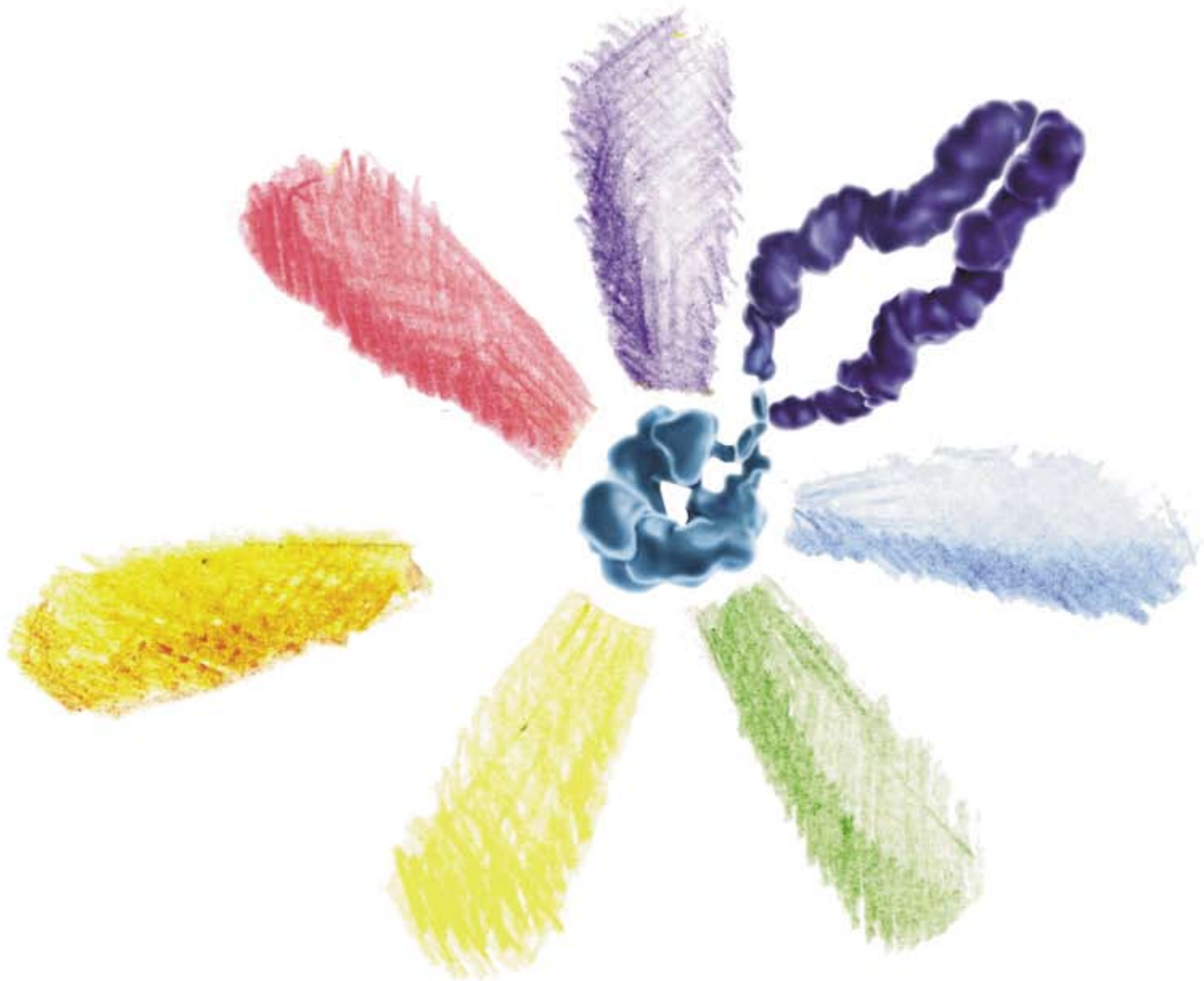
ISSN 1560-5175



Энбрел

ИСПОЛНЯЕТ ЖЕЛАНИЯ

детей с ювенильным артритом



Единственный генно-инженерный биологический препарат в России для терапии ювенильного идиопатического полиартрита у детей с 4-х лет при неэффективности или непереносимости метотрексата¹⁻⁵

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел (лиофилизат), утверждена РЗН 23.07.2009 г., рег. уд. ЛСР-006031/09 от 23.07.2009 г. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ремикейд, зарегистрирован в РФ в 2001 г., рег. уд. П №012948/01 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Хумира, зарегистрирован в РФ 29.12.06 г., рег. уд. ЛС-002422 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Мабтера, зарегистрирован в РФ 08.12.06 г., рег. уд. П №013127/01 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Актемра, зарегистрирован в РФ 16.04.09 г., рег. уд. ЛСР-003012/09

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Один флакон с лиофилизатом содержит 25,0 мг этанерцепта. Данная лекарственная форма рекомендована пациентам с массой тела менее 62,5 кг, включая детей. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки, и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО.

Показания к применению: Ювенильный идиопатический полиартрит у детей с 4-х лет, ревматоидный артрит средней и высокой степени тяжести, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз у взрослых и детей с 8 лет.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы; сепсис или риск возникновения сепсиса; активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции (в т.ч. туберкулез); Беременность и период лактации; Детский возраст до 3 лет (растворитель содержит бензиловый спирт).

Меры предосторожности: Больные должны обследоваться на наличие инфекций до назначения Энбрела, в ходе лечения и после окончания курса терапии Энбрелом. Прием Энбрела следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. До назначения Энбрела все больные должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. В случае диагностики активного туберкулеза Энбрел назначаться не должен. Диагноз неактивного туберкулеза предполагает назначение стандартной

противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом.

Способ применения и дозы: Энбрел вводится подкожно. При терапии ювенильного идиопатического артрита доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалами 3-4 дня. По другим показаниям - см. полную информацию в инструкции по применению.

Побочное действие: Очень часто (>1/10): инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи), местные реакции после инъекций (включая кровотечения, образование подкожной гематомы, зуд, боль, припухлость). Частота и виды побочных реакций у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов с ревматоидным артритом.

Условия хранения: Хранить при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать.

Восстановленный раствор хранить во флаконах при температуре от 2 до 8 °C не более 14 суток. Возможно использовать 2 дозы из одного флакона лиофилизата для одного пациента.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США):
Россия, 109147, Москва, Таганская ул., 17-23.
Тел.: (495) 258-5535. Факс: (495) 258-5543.



The Practitioner Лечащий Врач

№4/08.4.2011

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

Елена Шварц

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Мария Кирдакова

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 № 287

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».

В номере использованы стихи с сайта www.pozhelanie.ru.
Иллюстрации на обложке Stock.XCHNG.**ПРЕЗИДЕНТ**

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина

ДИРЕКТОР ПО МАРКЕТИНГУ

Ольга Аралова

Многоуважаемые коллеги и читатели журнала «Лечащий Врач»!

В этом номере, в котором одной из ведущих тем является «Ревматология», я с прискорбием сообщаю о том, что 2 февраля этого года на 88-м году жизни скончалась академик РАМН, профессор Валентина Александровна Насонова. Одна из основоположников советской школы ревматологов, она стала наставником и Учителем с большой буквы для всех ревматологов СССР, на протяжении 30 лет возглавляя Институт ревматологии РАМН. Даже после того, когда распалась страна, ревматологи России и стран СНГ ощущали себя как единое целое, потому что был очень сильный, объединяющий всех центр — личность уникальная — Валентина Александровна Насонова. Я помню, как отмечали ее 85-летний юбилей, как из Ярославля прислали видеописьмо, в котором врачи-ревматологи пели для нее песню «Валентина, Валентина, этот город наш с тобою, стали мы его судьбою...», и весь зал подхватил эту песню с воодушевлением и пел ее для юбилярши. И как много в этом порыве любви и нежности к этому прекрасному, внимательному и тонкому человеку! Мы скорбим вместе с родными и близкими Валентины Александровны, утрата тяжелая и невозполнимая.

На предстоящем конгрессе «Человек и лекарство» школа для практикующих врачей по специальности «Ревматология» посвящается памяти академика РАМН, профессора Насоновой Валентины Александровны.

На конгрессе «Человек и лекарство» стенд журнала «Лечащий Врач» будет работать, как и много лет, на антресоли первого корпуса. Для вас мы приготовили много приятных сюрпризов!

Мы ждем вас, до встречи!

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



Редакционный совет

А. А. Баранов, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, ММА 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, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

И. Н. Денисов, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, ММА 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

В. И. Маколкин, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра факультетской терапии № 1, лечебный факультет, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Г. А. Мельниченко, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

Т. Е. Морозова, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова, д. м. н., профессор, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Е. Л. Насонов, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва

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, член-корреспондент РАМН, кафедра семейной медицины, РГМУ, Москва

Г. А. Самсыгина, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РГМУ, Москва

В. И. Скворцова, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РГМУ, Москва

В. П. Сметник, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. И. Сторожаков, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РГМУ, 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/

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. Недогода /Волгоград/

Г. И. Нечаева /Омск/

Г. А. Новик /С.-Петербург/

В. А. Ревякина /Москва/

Е. Б. Рудакова /Омск/

Т. В. Сологуб /С.-Петербург/

А. И. Синопальников /Москва/

В. М. Студеникин /Москва/

В. В. Смирнов /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.

Апрель 2011, № 4

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

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Из практики

Страничка педиатра

Актуальная тема

Клиническая фармакология

Клинические исследования

Alma Mater

Достижения, события, факты	4
Лекарственная гиперчувствительность при оперативных вмешательствах/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Д. Ю. Кобзев, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова	6
Антигистаминные препараты в практике поликлинического врача/ В. А. Ревякина	13
Системная фармакотерапия тяжелых форм атопического дерматита у детей и подростков/ А. В. Кудрявцева	16
Интерферон альфа-2 в комплексной иммунотерапии хронического упорно-рецидивирующего орофациального герпеса/ И. В. Нестерова, С. В. Ковалева, Л. В. Ломтатидзе, Л. Н. Кокова	22
Мелоксикам в лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата/ Н. В. Чичасова	26
Ревматическая полимиалгия: сложности диагностики/ С. И. Овчаренко, И. С. Щедрина, М. П. Троицкая	33
Особенности хронического болевого синдрома при ревматоидном артрите/ Е. С. Филатова, В. В. Алексеев, Ш. Ф. Эрдес	37
Кожно-геморрагический синдром как осложнение пульс-терапии метилпреднизолоном у ребенка с ювенильным ревматоидным артритом/ О. Г. Суховьева, Е. С. Жолобова, О. С. Розвадовская	41
Гастроинтестинальные проявления у лиц с дисплазией соединительной ткани, ассоциированные с синдромом вегетативной дисфункции/ Е. А. Лялюкова, О. В. Дрокина, А. А. Семенкин, Т. И. Иванова, И. Д. Анайко, И. В. Друк	46
Опыт применения энтеросорбентов в комплексном лечении атопического дерматита у детей/ В. А. Ревякина	50
Пищевая аллергия у детей раннего возраста/ Г. А. Новик	54
Иммунокомпетентные клетки как мишень для терапии хронического гепатита С/ Е. В. Шмелёва, Н. Д. Юшук, О. Ф. Ерёмкина, И. П. Балмасова, Е. С. Малова, О. С. Нагаева	62
О методах диагностики и консервативного лечения аноректальных заболеваний/ Г. А. Григорьева, С. В. Голышева	66
Клинико-фармакологические аспекты терапии болевого синдрома у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата/ Е. В. Ших	72
Двойное слепое исследование применения геля диклофенака диэтиламина 1,16% по сравнению с обычным гелем при проведении сеансов ультразвуковой терапии для лечения болезненных травматических и ревматических состояний локализованной формы/ Т. Эль-Хади, А. Эль-Гарф	75
Коррекция системной эндотоксинемии у детей с атопическим дерматитом/ Б. А. Шапов, Т. Г. Маланичева	80
Клинико-рентгенологическая динамика у пациента с системной формой ювенильного ревматоидного артрита на терапии этанерцептом/ Е. С. Жолобова, С. Н. Чебышева, Н. А. Геппе, В. Я. Ельяшевич, О. С. Розвадовская, Г. В. Михалева, А. А. Мелешкина	83
Применение диметендена малеата при различных зудящих заболеваниях кожи в детском возрасте/ Е. Тёрёк, М. Катона	86
Выбор рациональных методов терапии острых инфекционных ринитов у детей с аллергоанамнезом/ Е. П. Карпова, М. В. Соколова	88
Исследование эффективности комплексной терапии беклометазоном и флутиказоном бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом/ В. Т. Бурлачук, Е. В. Токмачев, Л. М. Вахтина, А. В. Будневский	93
Последипломное образование	96

Новый этап в развитии отечественной сомнологии и медицины сна

15 марта 2011 г. состоялось первое заседание Национального общества по сомнологии и медицине сна.

Это событие является значимым и интересным как для ученых-сомнологов, так и для всех практикующих врачей. Заседание общества состоялось в преддверии Мирового дня сна, празднуемого в этом году 18 марта.

На сегодняшний день у специалистов Российского общества сомнологов накопилось немало организационных и профессиональных вопросов, требующих неотложного обсуждения и решения, поэтому программа совещания была чрезвычайно разнообразной и насыщенной. Большой интерес вызвали доклады профессора, д.м.н. Я.И. Левина «Сомнология в России» и профессора, д.б.н. И.Н. Пигарева «Сон и интерорецепция». После выступления докладчиков состоялась дискуссия, в рамках которой участники высказывали свое мнение по обсуждаемым темам и задавали интересующие их вопросы.

Заседание Национального общества призвано последовательно решить очень значимые и актуальные для практического здравоохранения вопросы. Для этого в ближайшее время планируется формирование экспертных групп специалистов, которые будут заниматься решением следующих неотложных задач:

- 1) составление и утверждение стандартов диагностики инсомний и сомнологической терминологии;
- 2) составление и утверждение стандартов диагностики пароксизмальных состояний (эпилепсия и др.);
- 3) составление и утверждение стандартов диагностики расстройств дыхания;
- 4) составление и утверждение стандартов диагностики расстройств движения и многих других актуальных вопросов.

В заседании принимали участие как члены Национального общества, так и те, кто интересуется темой изучения сна. Принять участие в работе Общества и экспертных групп можно было с помощью Интернета, что существенно расширило возможности обсуждения темы всеми желающими.

Компания «Сандоз» высоко ценит, что организационный комитет Национального общества по сомнологии и медицине сна и президент Общества, директор Сомнологического центра Минздравсоцразвития РФ, академик РАЕН, профессор, д.м.н. Я. И. Левин выбрали офис компании для проведения регулярных совещаний и конференций научного общества.

В своем приветственном слове к участникам конференции Яков Иосифович отметил, что первое заседание проводится накануне World Sleep Day, что подчеркивает высокий уровень

мероприятия. Решению проблем, связанных с расстройствами сна и, в том числе, с бессонницей (инсомнией), в развитых странах придается большое значение, отсюда, что и в нашей стране этой теме с каждым годом уделяется все большее внимание. Он подчеркнул особую важность решения насущных вопросов, связанных с нарушениями сна, что послужит во благо здоровья всех россиян.

При высоком уровне медицины Россия в разы отстает по количеству трансплантаций костного мозга от Западной Европы

Уровень проведения сложнейших трансплантаций стволовых клеток костного мозга в России полностью соответствует мировым стандартам, однако количество таких операций в нашей стране в разы меньше, чем в странах Западной Европы и США, считает Кудрат Абдулкадыров, руководитель клинического отдела «Гематология» с отделением трансплантации костного мозга Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии.

Для сравнения он привел данные о количестве трансплантаций, проведенных специалистами в России и Западной Европе. «В России, например, в 2009 году было проведено всего 558 трансплантаций, из которых 371 аутологичная и 187 алогенных трансплантаций. В том же году в Европе было проведено более 28 тыс. трансплантаций, из них более 16,5 тыс. аутологичных и более 11,4 тыс. — алогенных», — констатировал Абдулкадыров. Если сравнивать данные с отдельными странами, то объем ежегодно проводимых в России трансплантаций в 9 раз меньше аналогичного показателя в Германии. «При этом численность населения в России почти в два раза больше, — подчеркнул Абдулкадыров. — В Израиле на 7 млн населения 626 трансплантаций в 2009 году!» Однако лидерство среди стран прочно удерживают США — не менее 20 тыс. трансплантаций в год.

«Разница количества трансплантаций, производимых в год в Европе и в России, конечно, впечатляет. Но в этом нужно видеть не только проблему, но и цель, к которой надо стремиться, — уверен Артур Исаев, генеральный директор Института стволовых клеток человека. — Отчасти это стремление мы реализуем в нашей работе».

По словам Абдулкадырова, если сравнивать уровень развития медицины, разницы между США, Западной Европой и Россией нет никакой. «Мы не проигрываем, ни в кадрах, ни в специалистах, и оборудование и реактивы в российских клиниках соответствуют международным стандартам. К тому же и у нас, и в Европе одинаковые протоколы лечения», — подчеркнул главный гематолог северной столи-

цы. По его словам, «главное, чего нам в России не хватает, так это коечного фонда и финансирования».

«Я полагаю, при решении основных проблем — открытии новых центров гематологии, увеличение количества донорских образцов в банках пуповинной крови, увеличение квот и финансирования — количество трансплантаций в России можно поднять до европейского уровня за 3–4 года», — считает Артур Исаев, генеральный директор Института стволовых клеток человека.

Совершенствование Национального календаря профилактических прививок

Расширение с 2011 года Национального календаря профилактических прививок за счет включения в него вакцины против H1b-инфекции было положительно воспринято российскими врачами-инфекционистами, специалистами-эпидемиологами и педиатрическим сообществом. Однако специалисты признают: критерии включения прививок в Национальный календарь должны стать более прозрачными, профессиональное медицинское сообщество должно в большей степени быть вовлечено в обсуждение принимаемых решений. Актуальные вопросы модернизации Национального календаря профилактических прививок были подняты на круглом столе «Вакцины Национального календаря профилактических прививок: новые и в листе ожидания», состоявшийся в рамках III Всероссийского конгресса по инфекционным болезням 28 марта 2011 г.

Обращаясь к участникам, сопредседатель Оргкомитета конгресса, директор ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, академик РАМН, профессор В.И. Покровский отметил: «Сегодня проблемы инфекционной патологии не утратили своей актуальности, несмотря на существенные достижения зарубежной и отечественной науки в этой области [...] природа ставит перед нами новые, все более сложные задачи, над решением которых трудятся ученые всего мира. Помимо появления принципиально новых форм инфекционной патологии, мы сталкиваемся с патоморфозом существующих, казалось бы, хорошо изученных болезней. Нельзя сбрасывать со счетов и социальные аспекты данной проблемы: вопросы борьбы с биотерроризмом, обеспечения безопасности страны во многом связаны с эффективной работой инфекционистов и эпидемиологов».

В создавшихся условиях в России необходима выработка эффективных и прозрачных механизмов модернизации Национального календаря профилактических прививок — важнейшего инструмента обеспечения контроля над инфекционной заболеваемостью и биобезопасности страны.

GE Money Bank

КРЕДИТЫ НАЛИЧНЫМИ • КРЕДИТНЫЕ КАРТЫ • ВКЛАДЫ

ВОЗМОЖНОСТЬ НОВОГО с кредитом наличными от GE Money Bank

Решение банка от 30 минут до 1,5 часов

кредит наличными
14,9%
годовых



Позвоните бесплатно и узнайте подробности:

8 800 200 0890

www.gemoney.ru

Время получения решения может составить более 1,5 часов, если потребуется дополнительная проверка документов.



imagination at work*

* Воображение в действии

© 2011 ЗАО «ДжиИ Мани Банк», Генеральная лицензия Банка России № 3316. Реклама.
Не является публичной офертой.

Лекарственная гиперчувствительность при оперативных вмешательствах

Н. Г. Астафьева, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Гамова, кандидат медицинских наук, доцент

Д. Ю. Кобзев

Е. Н. Удовиченко, кандидат медицинских наук

И. А. Перфилова

СГМУ им. В. И. Разумовского, Саратов

Ключевые слова: лекарственная аллергия, гиперчувствительность, анестезия, периоперативные вмешательства, диагностика, лечение.

При применении любых лекарственных препаратов могут развиваться неблагоприятные события, способные повлиять на течение заболевания и состояние пациента [1–4].

Для контроля нежелательных эффектов лекарственных средств (НЭЛС), т. е. любых вредных эффектов, возникающих при применении лекарственных препаратов, организованы международные, национальные, региональные центры. Для описания НЭЛС специалисты используют ряд терминов, позволяющих конкретизировать наступившие события во время лекарственной терапии:

- побочные явления — любые неблагоприятные с медицинской точки зрения проявления, которые возникают во время лечения препаратом, но которые не обязательно имеют причинно-следственную связь с этим лечением. Возможно, что неблагоприятные проявления совпадают по времени с приемом препарата;
- неблагоприятная побочная реакция — любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, возникающая при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики;
- побочное действие лекарств (ПДЛ), побочный эффект — любое непреднамеренное действие лекарственного средства (выходящее за рамки рассчитанного терапевтического), обусловленное его фармакологическими свойствами, наблюдаемое при использовании лекарства в рекомендуемых

дозах. Основные элементы этого определения — фармакологическая природа эффекта, его непреднамеренность и не результат передозировки. Побочная реакция на лекарственное средство — неожиданный и нежелательный эффект, проявляющийся у больного при приеме лекарственных средств в терапевтической (диагностической, профилактической дозе).

Среди разнообразных побочных реакций важная роль принадлежит реакциям лекарственной гиперчувствительности, которые могут быть аллергическими и неаллергическими и иметь разную степень тяжести:

- серьезные — предполагается значительный вред или ущерб для больного вследствие развития состояний, предусмотренных определением «серьезные побочные явления» (смерть или угрожающие жизни состояния, инвалидизация, госпитализация или ее удлинение и др.);
- тяжелые — предполагается степень выраженности побочных явлений;
- несерьезные неблагоприятные побочные реакции — любые из побочных реакций, которые не отвечают критериям «серьезной побочной реакции»;
- местные реакции — реакции в месте применения лекарства.

Лекарственная аллергия — это повышенная чувствительность организма к лекарственному препарату, в основе которой лежат иммунологические механизмы. Именно участие иммунологического механизма отличает лекарственную аллергию от иных нежелательных эффектов лекарственных средств.

Кроме лекарственной аллергии в практике врача могут встречаться сходные по клиническим проявлениям,

но отличающиеся по механизмам развития неаллергические (неиммунологические) реакции. Для обозначения реакций с участием неиммунологических механизмов используются термины «неаллергическая гиперчувствительность» и «неаллергическая анафилаксия» (вместо устаревших «псевдоаллергия», «анафилактоидный») [5].

Неаллергическая гиперчувствительность, имитирующая аллергические симптомы, может быть обусловлена неспецифическим высвобождением гистамина (опиаты, радиоконтрастные вещества, ванкомицин); вовлечением брадикинина (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)); активацией комплемента (радиоконтрастные вещества, протамин); индукцией синтеза лейкотриенов (Аспирин, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)); раздражающим эффектом (индукция бронхоспазма при высвобождении SO_2) [6].

Значимость проблемы

Реакции лекарственной гиперчувствительности, развивающиеся в пред-, интра- и послеоперационном периоде, характеризуются высокой распространенностью, развитием жизнеугрожающих реакций, высокими затратами на их лечение. Симптомы варьируют от легкой крапивницы до смертельного анафилактического шока (3–10% смертельных случаев при оперативных вмешательствах обусловлены такими реакциями). Риск развития периоперативной анафилаксии на общие анестетики оценивается от 1 случая на 3500–13 000 вмешательств до 1 случая на 10 000–20 000 анестезий. При тяжелых реакциях может быть вовлечена только одна система, как правило,

кардиоваскулярная. Около 60% немедленных реакций гиперчувствительности во время анестезии связаны с IgE-реакциями на лекарственные препараты (ЛП), однако у 16–50% пациентов не было предшествующего применения анестетиков и, следовательно, возможности сенсibilизации. 28% демонстрируют возвратные симптомы в течение последующих 8 часов [7–9].

Выявление аллергической реакции во время оперативного вмешательства — сверхсложная задача. С одной стороны, уже в предоперационном периоде больной может подвергаться воздействию целого ряда факторов, способных индуцировать реакции гиперчувствительности (профилактическое введение антибиотиков, контакт с антисептиками, латексом, предшествующее обследование с применением рентгеноконтрастных средств, использование анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, седативных лекарств, биологически активных добавок и т. д.) [10–13]. С другой стороны, само оперативное вмешательство, общая анестезия, наркоз являются особыми состояниями, представляющими потенциальную опасность вследствие изменения жизненно важных функций во время анестезии. На этом этапе, когда больной из-за наркоза недоступен контакту, не может предъявить жалобы, когда невозможно распознавание ранних симптомов (зуд, тошнота, чувство «прилива», сердцебиение, удушье и т. п.) или кожных проявлений (пациент укрыт стерильными простынями), выявить «виновный» фактор практически невозможно [14–16].

Поэтому необходимо тесное междисциплинарное взаимодействие госпитальных специалистов и аллергологов для выработки стратегий профилактики лекарственной гиперчувствительности у пациентов групп высокого риска.

Основные причины лекарственной гиперчувствительности при оперативных вмешательствах

Анализ причин анафилаксии при оперативных вмешательствах показывает, что на первом месте по частоте возникновения реакций гиперчувствительности (50–70% среди всех причин периоперативной анафилаксии) находятся нейромусклярные блокирующие агенты (НМБА).

Второе место по частоте возникновения реакций гиперчувствительности занимает латекс (16,7–22,3%); далее следуют антибиотики (10–20%) и гора-

до реже другие лекарственные средства (коллоиды — альбумин, декстран, желатин, хетастарч — 1–2%; апротинин — полипептидный ингибитор сыровоточной протеазы — 0,5–5%; протамин-сульфат < 0,5%; антисептики — хлоргексидин, повидон-йод) < 0,5%; красители (патентованный голубой, Isosulfan) < 0,5% [17–19].

Вопросы гиперчувствительности к рентгеноконтрастным веществам, нестероидным противовоспалительным препаратам и локальным анестетикам в данной статье не обсуждаются, так как их использование связано не только с периоперативными процедурами и требует отдельного анализа [12, 20].

Факторы риска лекарственной гиперчувствительности

Генетическая предрасположенность

Склонность к аллергии, скорость ацетилирования, случаи лекарственной аллергии в семье, наличие определенных генетических маркеров (у лиц, склонных к лекарственной аллергии, определяются DR-4, B-13 HLA-антигены, при устойчивости к развитию аллергических реакций преобладают DQW 1, B-12 HLA-антигены, при высоком риске развития аллергических реакций к латексу — HLA-антигены DRB 1*04, DQB1*0302) — каждый из перечисленных или в совокупности — способны влиять на развитие сенсibilизации и формирование клинически выраженных реакций на лекарственные препараты [1, 2].

Существенное значение имеют рецепторы, сопряженные с G-белками (G protein-coupled receptors — GPCRs), с которыми связаны процессы передачи внеклеточных сигналов через клеточную мембрану путем специфического распознавания и связывания разнообразных по химической структуре лигандов, включая фотоны (световые стимулы), ионы, нейротрансмиттеры, пептиды. Генетическая регуляция сигнального пути активации клеток имеет решающее значение [21, 22].

Возраст

Наиболее часто лекарственная аллергия встречается в молодом и среднем возрасте: аспириновая повышенная чувствительность формируется чаще между 30–40 годами; реакция на рентгеноконтрастные средства (РКС) диагностируется чаще у лиц в возрасте между 20–50 годами; пенициллиновая аллергия между 20–50 годами.

Пол

Лекарственная аллергия чаще встречается у женщин. Из всех зарегистрированных случаев 80% реакций на миоре-

лаксанты, 75% — на тиопентал, 80% — на ингибиторы АПФ, 66% — на местные анестетики, 75% — на химопапаин встречались у женщин.

Связанные с лекарствами факторы риска

Качественная характеристика лекарственного препарата (гаптен или полноценный аллерген), его структурные особенности, молекулярная масса, наличие огромного количества добавочных компонентов, появляющихся в ходе производства в коммерческом препарате, присутствие в них оптических изомеров и т. п. существенно влияют на развитие реакций гиперчувствительности. Кроме этого важное значение имеют особенности метаболизма (способность к биодegradации, полимеризации, появлению разнообразных промежуточных и конечных продуктов) и конъюгации (с протеинами, полисахаридами, аминокислотами, мембранами клеток, различные механизмы связывания — через имидазольные, карбодииимидные и др. связи).

Способность лекарств активировать иммунологические системы может быть связана с путями введения, дозой, продолжительностью действия, частотой применения лекарства [1, 2, 9].

Отягощающие течение лекарственной гиперчувствительности факторы

Некоторые заболевания предрасполагают к более частому формированию лекарственной гиперчувствительности (ВИЧ, Эпштейн–Барр-ассоциированные вирусные инфекции, муковисцидоз). Бронхиальная астма способствует более тяжелым реакциям на лекарства. При atopических заболеваниях повышается риск лекарственных осложнений от применения формальдегида, этилен-оксида, фталевого ангидрида (перечисленные средства используются при диализе), введении протамин-цинк-инсулина. Среди пациентов с аллергическими реакциями на рентгеноконтрастные вещества 56% составляют лица с atopией (в контрольной группе без atopии реакция на рентгеноконтрастные вещества регистрировалась лишь в 22%) [9, 21–23].

Лечение бета-блокаторами увеличивает риск смертельных анафилактических реакций из-за неэффективности терапии адреналином.

Препараты для общей анестезии, наркотические средства

Ингаляционные средства общей анестезии (галотан, энфлуран, изофлуран) не рассматриваются как причина реакций гиперчувствительности, в отличие от средств, используемых для вводной анестезии [3, 6, 8, 9].

Для неингаляционного наркоза используются производные барбитуровой кислоты, тиобарбитуровой кислоты (тиопентал натрия) и представители других химических групп: пропанидид (Эпонтал, Сомбревин), кетамина гидрохлорид (Калипсол, Кеталар); пропофол (Диприван); Альтезин (смесь альфа-факсолон и альфа-долон); мидазолам; гидроксидона натрия сукцинат (Предион, Виадрил), натрия оксибутират и др.

Тиопентал натрия. Несмотря на частое использование препарата, побочные эффекты редкие (1/23 000–1/29 000). Факторами риска развития гиперчувствительности является предшествующее применение, женский пол. У женщин реакции наблюдаются в 3 раза чаще, чем у мужчин. Основные клинические проявления: анафилактический шок, бронхоспазм, кожные сыпи (генерализованная эритема, ангиоотек, фиксированная эритема). Возможно развитие отсроченных реакций, со стороны крови — гемолитическая анемия. Механизмы развития — аллергические (как правило, IgE-зависимые) и неаллергические реакции (высвобождение гистамина неиммунологическим путем).

Пропанидид (Эпонтал, Сомбревин). Этот короткодействующий анестетик нередко используется в стоматологической практике при экстракции зубов. Реакции гиперчувствительности отмечаются часто (1 случай на 500–700 анестезий), тяжелые реакции — 0,007–0,13%. Основные клинические проявления: анафилактический шок, бронхоспазм, различные замедленные реакции со стороны кожи. Возможны гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, диарея). Поскольку препарат нерастворим в воде, для растворения и стабилизации применяют специальный детергент (поверхностно-активное вещество) кремофор EL. Последний вызывает активацию комплемента по классическому или альтернативному пути, высвобождая активированный компонент комплемента C3a и способствует неиммунологическому высвобождению гистамина.

Кетамина гидрохлорид (Калипсол, Кеталар) — реакции гиперчувствительности крайне редкие. Клинические проявления — анафилактический шок, кожные сыпи, крапивница, ларингоспазм. Возможный механизм развития — IgE-опосредованная гиперчувствительность.

Пропофол (Диприван). Частота реакций гиперчувствительности невысокая (1/60 000), от всех причин анафилактических шоков при оперативных

вмешательствах на его долю приходится лишь 1,2%. Факторами риска развития реакций гиперчувствительности является предшествующая лекарственная аллергия, гиперчувствительность к миорелаксантам, одновременное использование с атракуриумом. В большинстве случаев имеет место IgE-зависимая лекарственная аллергия (пропофол содержит 2 изопропиловых группы, которые рассматриваются как эпитопы).

Альтезин представляет собой смесь двух прегнандионовых дериватов: стероида I — альфа-факсолон и стероида II — альфа-долон, растворенных в кремофоре — 20% растворе полиоксэтилированного касторового масла в воде. Возможный механизм развития реакций гиперчувствительности связан с кремофором — активацией комплемента по классическому или альтернативному пути, высвобождением активированного компонента комплемента C3a, неиммунологическим высвобождением гистамина.

Мидазолам крайне редко вызывает появление сыпи, крапивницы, зуда и неаллергической анафилаксии.

Гидроксидона натрия сукцинат (Предион, Виадрил) — в настоящее время практически не применяется.

Натрия оксибутират обычно хорошо переносится.

Нейромышечные блокирующие агенты (миорелаксанты)

В клинике широко используются деполаризующие (суксаметоний, листенон, дитилин, сукцинилхолин) и недеполяризующие, конкурентные НМБА — анкурониум, векурониум, атракуриум, цисатракуриум, панкуроний, тубокурарин.

Распространенность анафилаксии от НМБА при оперативных вмешательствах высокая и составляет 1 случай на 6500 назначений миорелаксантов. У женщин гиперчувствительность к НМБА отмечается чаще, чем у мужчин (80% по сравнению с 20%) [3, 6, 8, 9, 14].

Клинические проявления могут быть разнообразными: системными (коллапс, тахикардия, аритмия, острый инфаркт); респираторными (бронхоспазм); со стороны кожи и слизистых — сыпь, диффузная эритема, генерализованная крапивница, ангиоотек; гастроинтестинальные (диарея), описаны гематологические осложнения (ДВС-синдром).

Первоначально существовала точка зрения, что основной механизм гиперчувствительности к миорелаксантам обусловлен их гистамин-высвобождающим действием. Гистамин-высвобождающее

действие присуще недеполяризующим миорелаксантам из группы бензилизохинолинов (атракуриум, мивакуриум), за исключением цисатракуриума. По степени высвобождения гистамина (по убывающей) препараты можно расположить в следующем порядке: тубокурарин > метокурин (диметилтубокурарин) > атракуриум > мивакуриум. Мивакуриум и тубокурарин в настоящее время из-за этого частого побочного эффекта практически не применяются. Структура молекулы препарата в значительной степени определяет многие его химические свойства. Бензилизохинолиновые соединения состоят из четвертичных аммониевых групп, связанных тонкой цепочкой метиловых групп. Благодаря такому строению они в большей степени, чем аминокостероиды, способны подвергаться частичному разрушению в плазме, и они в большей степени вызывают выброс гистамина. Аминокостероиды (векуроний, панкуроний, пипекуроний, рокуроний) гистаминвысвобождающим действием не обладают.

Позже было установлено, что у большинства пациентов реакции на миорелаксанты носят IgE-опосредованный характер, хотя атопическая конституция выявляется не всегда. Большее значение имеет фактор предшествующего введения препарата. IgE-зависимый ответ был подтвержден как кожным тестированием, так и тестами in vitro. НМБА относятся к третичным и четвертичным аммониевым соединениям и обладают значительной перекрестной реактивностью. Такие соединения широко распространены и входят в состав многих лекарственных, косметических средств, пищевых продуктов, дезинфицирующих препаратов и др. Поэтому возможна сенсибилизация при контакте с указанными материалами. Это может быть объяснением того факта, что реакции гиперчувствительности могут развиваться у тех пациентов, которым ранее не вводились НМБА. Последние исследования показали, что аллергические реакции к НМБА могут развиваться у пациентов, принимавших противокашлевые сиропы, содержавшие фолкодин (Галенфол, Фолкомед, Гексапневмин). Этот компонент стимулирует бессимптомную продукцию антител, которые имеют перекрестную реактивность с НМБА. В силу этих обстоятельств противокашлевой сироп Тухі был исключен из употребления в Норвегии весной 2007 года [23].

Латекс

Латекс — это млечный сок каучукового дерева (*Hevea brasiliensis*). Латекс состоит

из цис-1,4-полиизопрена, безвредного органического полимера, который придает латексу прочность и эластичность. Латекс содержит также несколько видов сахаров, липиды, нуклеиновые кислоты и вызывающие аллергию протеины.

Клинические проявления: анафилактический шок развивается, как правило, через 15–20 минут после индукции анестезии. Симптомы сыпи или крапивница наблюдаются через 2–3 минуты после коллапса и бронхоспазма (или без бронхоспазма). Анафилактический шок может развиваться после контакта с хирургическими перчатками. Имеются сообщения о развитии анафилактического шока при гинекологическом обследовании или проведении стоматологических процедур. Другие клинические проявления — краснота, контактный дерматит или крапивница, ангиоотек, ринит, астма, конъюнктивит [24, 25].

Из латекса было выделено более 200 видов полипептидов. Протеины, которые содержат латекс, вызывают аллергическую реакцию разной остроты. Состав протеина зависит от страны, где выросло каучуковое дерево, а также от процесса производства. Знание процесса производства латекса помогает при диагностировании заболеваний, вызванных латексом. Основные аллергены латекса — Nev b 1; Nev b 3; Nev b 5; Nev b 6; Nev b 7.

Содержат латекс многие применяемые в медицинской практике предметы: хирургические перчатки, клизмы, интубационные трубки, резиновые зубные протезы, дренажи, катетеры и др. Аллергическая реакция может возникнуть после контакта латекса с кожей, слизистой оболочкой, дыхательными путями (оральными, назальными, эндотрахеальными тканями), а также после определенных медицинских процедур. Пациент может также вдохнуть частички латекса непосредственно в медицинском учреждении, где порошок, который содержится в латексных перчатках, находится в воздухе.

К группе риска относят пациентов с аллергическими заболеваниями, частыми хирургическими вмешательствами, а также детей со *spina bifida*, *meningomyelocele*, работников резиновой и пищевой промышленности, медицинских работников, контактирующих с изделиями из латекса. Распространенность аллергии к латексу среди медицинских работников колеблется от 10% до 17% (данные для США). При обследовании медицинских работников, контактирующих с латексными изделиями, среди врачей сенсibilиза-

ция к латексу выявлена у 1,5%, среди медсестер — у 1,2%, среди лаборантов — у 5,4% (данные ГНЦ Института иммунологии МЗ РФ). У пациентов со *spina bifida* и урогенитальной патологией, которые часто подвергаются оперативным вмешательствам, аллергия к латексу выявлена у 24–60% больных и прямо коррелирует с количеством оперативных вмешательств. У больных с менингомиелоцеле распространенность латексной аллергии колеблется от 12% до 67% [25].

В дополнение к этим группам риска следует упомянуть лиц с пищевой аллергией (на бананы, авокадо, каштан, абрикос, киви и др.). Однако не все пациенты с пищевой аллергией потребуют исключения контакта с латексом, а также не все пациенты с латексной аллергией будут иметь латексно-фруктовую перекрестную аллергию. Перекрестную реактивность с латексом имеют другие растения (например, фикус), контакт с которыми может вызывать сенсibilизацию.

Повсеместно отмечается рост распространенности аллергии к латексу (с 0,5% в 1980 г. до 20% в 2002). По клинико-эпидемиологическим данным системные реакции на латекс могут принимать жизнеугрожающее течение с высоким уровнем летальности (1% всех реакций на латекс). На долю латекса среди всех случаев периоперативной анафилаксии приходится 20% [9, 26].

Антибиотики

Аллергия к бета-лактамам возникает чаще, чем на другие антибиотики. Клинические проявления самые частые — макулопапулезная сыпь, далее по частоте возникновения следуют крапивница, анафилаксия, синдром Стивенса—Джонсона. При метаболизме бета-лактамов образуются разнообразные гаптены, каждый из которых способен стать причиной развития любых форм лекарственной аллергии (от I до IVa-d типа) [27].

Между препаратами этой группы существует перекрестная реактивность. Между пенициллинами и цефалоспорины при немедленных IgE-зависимых реакциях I-го типа документирована перекрестная реактивность у 4–11% пациентов, исследования касаются преимущественно I-го поколения цефалоспоринов (цефалотин, цефалоридин). При замедленных реакциях перекрестная реактивность бывает очень редко или отсутствует [28, 29].

Ванкомицин является причиной появления «синдрома красного чело- века» вследствие гистаминолиберации,

особенно при быстром внутривенном введении. Гистамин-высвобождающей активностью обладают также некоторые цефалоспорины, тетрациклины.

Генерализованные реакции отмечены при использовании бацитрацина, применяемого для обработки ран на завершающих этапах оперативного вмешательства.

Опиоидные анальгетики

Частота появления реакций гиперчувствительности к морфину, кодеину, меперидину, фентанилу и их производным крайне редкая. Клинические манифестации — анафилаксия, крапивница, бронхоспазм. Основной механизм обусловлен неспецифическим высвобождением гистамина из тучных клеток кожи. Тучные клетки других тканей (желудочно-кишечный тракт, легкие), базофилы менее чувствительны к гистаминвысвобождающему действию опиоидов. Большинство вызываемых опиоидами кожных сыпей проходят самопроизвольно [7–9].

Для морфина описана IgE-опосредованная гиперчувствительность, антигенной детерминантой может быть циклогексиниловое кольцо с гидроксильной группой в C6 и N-замещенной метильной группой.

Препараты крови и плазмы

Вызывают немедленные генерализованные реакции в 0,1–0,2% от всех процедур переливания. Анафилактический шок развивается у 1 из 20 000–50 000 больных, получающих переливание крови. Группа риска — больные с дефицитом IgA, в сыворотке крови которых могут присутствовать антитела (класса IgE или IgG) к IgA. Они могут быть причиной анафилактических реакций при повторных введениях крови или заместительных препаратов.

Коллоидные растворы, заменители плазмы

Декстраны (Полиглюсол, Рондферрин, Рондекс, Рондекс-М, Полифер, Лонгастерил 70 с электролитами, моновалентный декстран-1 Fresenius и др.) и желатины (Гелоплазма баланс, Гелофузин, Желатиноль, ХАЕС-стерил — 6%, НАЕС-стерил — 10%, Плазмастерил Fresenius, Рефортан, Рефортан-плюс, Стабизол, Волекам и др.) широко используются в клинической практике. Помимо основного объемзамещающего действия синтетические коллоидные растворы улучшают реологические свойства крови и микроциркуляцию. Коллоидные

растворы в 0,03–0,22% случаев могут вызвать реакции гиперчувствительности разной степени тяжести. Эти реакции проявляются в виде кожных симптомов (крапивница) или могут привести к покраснению лица и шеи. В редких случаях может отмечаться падение артериального давления, развитие анафилактического шока (чаще неаллергического) вследствие неиммунологического высвобождения гистамина. Описаны летальные исходы [20, 21].

Другие препараты

Апротинин (Контрикал, Трасилол, Гордокс и т.п.) — поливалентный ингибитор протеаз. При применении апротинина возможны реакции гиперчувствительности и анафилактические реакции. Симптомы анафилактической реакции или реакции гиперчувствительности могут варьировать от покраснения, крапивницы, зуда, тошноты, снижения артериального давления, тахикардии или брадикардии, бронхоспазма и отека гортани до гипотензии тяжелой степени и анафилактического шока с летальным исходом в редких случаях. В случае повторного применения апротинина уровень риска развития аллергических/анафилактических реакций возрастает до 5%, особенно у пациентов при повторном применении апротинина в течение 6 месяцев. Механизм развития анафилаксии связан с образованием IgE- и IgG-антител [9].

Протамин — антагонист гепарина. Может повышать интенсивность и длительность действия недеполяризующих миорелаксантов. Фармацевтически несовместим с цефалоспоридами и пенициллинами. Клинические проявления — сыпь, крапивница, бронхоспазм, анафилаксия. Точных данных о распространенности таких реакций нет (ориентировочно от 0,19% до 0,69%, получавших препарат). Риск развития побочных реакций на внутривенное введение в 40 раз выше у больных с сахарным диабетом, получавших содержащие протамин препараты инсулина. Основные механизмы — IgE- и IgG-опосредованные реакции и вовлечение комплемента [3, 4, 11].

Диагностика лекарственной гиперчувствительности

Сложности диагностики периоперативной лекарственной гиперчувствительности обусловлены не только особым состоянием больного, но и отсутствием стандартизированных рутинных и валидизированных методов диагностики гиперчувствительности для большинства лекарственных препаратов.

В последние два десятилетия к этому вопросу приковано внимание многих специалистов, для получения базы данных о лекарственной гиперчувствительности был разработан специальный вопросник — Drug hypersensitivity questionnaire [30]; созданы объединения специалистов Европейских стран: ENDA — European Network of Drug Allergy (prof. A. de Weck) [31]; группа интересов в EAACI — drug hypersensitivity group of interest [32]. В 2009 году вышла позиционная статья по использованию объединенной базы данных по проблемам лекарственной гиперчувствительности [6].

Основные подходы к диагностике лекарственной гиперчувствительности можно сформулировать следующим образом.

Виновный лекарственный препарат идентифицируется на основании совокупности анамнеза, клинических проявлений и целенаправленных диагностических тестов. Кожные тесты могут быть выполнены через 6 недель после острой реакции (исключение — определение триптазы, гистамина при анафилаксии, которые проводятся в первые часы после реакции). Тип тестирования зависит от характера реакции (немедленный или замедленный тип), при необходимости можно провести дозируемый тест [2, 33, 34].

Кожные и провокационные пробы проводятся только по строгим показаниям для жизненно важных ЛП, введение которых может потребоваться в будущем. Осуществляются подготовленным врачом-специалистом в строгой последовательности от менее опасных к более опасным — капельные, прик или скарификационные, внутрикожные. В кожных пробах могут использоваться только стандартизованные лекарственные аллергены [35].

Диагностика с помощью кожных проб проводится только в специальном кабинете, где имеется все необходимое для лечения анафилактической реакции. Осуществляется длительное наблюдение за больным после пробы или провокации. Перед постановкой пробы проводится обязательная оценка риск/польза.

Кожные и провокационные тесты не должны проводиться, если подозреваемый ЛП редко используется, если для ЛП существует альтернатива, если у пациентов был синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз или висцеральные (органные) проявления. Тесты не должны проводиться ради удовлетворения любопытства больного, поскольку тесты *in vivo* могут быть опасны. Для их проведения

требуется информированное согласие пациента. Кожные пробы имеют ограниченное применение. При периоперативной гиперчувствительности разработаны протоколы кожных проб с миорелаксантами (чувствительность составляет приблизительно 94%), латексом, бета-лактамами антибиотиками.

Специфическое аллергологическое обследование (тесты кожные) — позволяет выявить признаки конкретного типа иммунного ответа — выработки антител или клеточно-опосредованного ответа на тот или иной агент.

Указанные тесты сами по себе не позволяют установить диагноз или предсказать наличие аллергического заболевания, при корреляции с анамнезом помогают клиницисту в диагностике аллергического заболевания.

Провокационные тесты могут быть положительными при аллергической и неаллергической гиперчувствительности. Опиоиды, протамин, плазмозамениители и другие вещества с гистаминвысвобождающим эффектом не могут использоваться для кожных проб из-за неприемлемо высокого уровня ложно-положительных проб [32, 36].

Дозируемые тесты разработаны для местных анестетиков.

В качестве диагностического теста *in vivo* в ГНЦ ФМБА НИИ иммунологии используется тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов в полости рта [33].

Лабораторные тесты являются альтернативой тестам *in vivo*.

Тесты *in vitro* не всегда предназначены для идентификации виновного аллергена. При поздних реакциях некоторые лабораторные тесты рекомендуются для оценки тяжести процесса. Эти тесты не идентифицируют лекарственный аллерген. К ним относятся: анализ клеточных элементов крови (эозинофилия и лимфоцитоз, лейкоцитоз); тесты для уточнения функции печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, АЛП); определение сыровоточного креатинина; анализ мочи (микроскопия и др. — нефрит, протеинурия).

Наиболее эффективные методы лабораторной диагностики для идентификации аллергена: тесты высвобождения гистамина из базофилов и лейкоцитов в контролируемых условиях; определение высвобождения интерлейкинов (ИЛ) после провокации *in vitro*; CAP-техника (Pharmacia, Uppsala, Sweden) для пенициллоидов G, V, ампициллина, амоксициллина; CAST — Cellular Allergen Stimulation Test и FAST —

Flowcytometric Basophil Stimulation Test FLOW-CAST.

Технология CAST (Cellular Antigen Stimulation Test, тест антигенной стимуляции клеток) основана на определении сульфидолейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTE₄), секретируемых примированными IL-3 базофилами под действием аллергенов *in vitro*. Его также называют провокационным тестом *in vitro*. Метод патентован, авторы — проф. De Weck и д-р Sainte-Laudy. Благодаря синтезу сульфидолейкотриенов (SLT) *de novo* анализ CAST® обладает высочайшей специфичностью по сравнению с классическим тестом высвобождения гистамина.

Компанией Buhlmann laboratories также был разработан цитометрический вариант теста стимуляции базофилов — FLOW-CAST® (FAST). Этапы выделения лимфоцитов и стимуляции аллергенами для обоих вариантов, иммуноферментного и цитометрического, идентичны. Но вместо SLT в третьем этапе определяется количество активированных базофилов, экспрессирующих на поверхности антиген CD63 (gp53) в ответ на стимуляцию аллергеном. Тест высокочувствителен и специфичен, особенно при лекарственной гиперчувствительности [6, 7, 9, 15].

При замедленных реакциях — тест трансформации лимфоцитов. Определение пролиферации Т-клеток на лекарство *in vitro*. Преимущества теста — возможность использования с различными ЛП с разным вариантом иммунного ответа, поскольку лекарство-специфичные Т-клетки почти всегда вовлекаются в реакции лекарственной гиперчувствительности. Недостатки — сам по себе тест достаточно громоздкий и технически сложный, чувствительность ограничена [28, 29].

Общие принципы ведения больных при возникновении реакций гиперчувствительности

После оценки степени риска обязательная отмена подозреваемого препарата (важный лечебный и полезный диагностический и прием).

- При анафилаксии [37–39]: использовать алгоритм ABC (Airway — дыхательные пути, Breathing — дыхание, Circulation — кровообращение).
- Удалить все потенциальные причины реакции (включая латекс, в/в коллоиды, антибиотики и др.) и продолжить анестезию, если необходимо, ингаляционными препаратами.
- Ввести внутривенно адреналин. Это жизненноспасательная инъекция при анафилаксии. Начальная доза для взрослых 0,3–0,5 мл 0,1% раствора.

Может потребоваться несколько доз при тяжелой гипотензии или бронхоспазме [40–42].

- Если требуется несколько доз, рассмотреть начало внутривенной инфузии адреналина (у адреналина короткий период полувыведения).
- Наладить подачу кислорода. Интубировать трахею, если необходимо, и начать вентиляцию кислородом.
- Приподнять ноги больного при гипотензии.
- Если необходимо, начать сердечно-легочную реанимацию в соответствии с руководством ALS.
- Восполнение объема циркулирующей крови.

Симптоматическое лечение по показаниям: антигистамины внутрь или в/м при гистаминергических процессах; системные глюкокортикостероиды для лекарственно-индуцированной гиперчувствительности (DiHS) и синдрома Стивенса–Джонсона; высокие дозы в/в IgG 1 г/кг/день × 2 дня: при токсическом эпидермальном некролизе [2, 33].

Профилактика

При выявлении аллергии на латекс в предоперационном периоде принимаются все меры для предотвращения дополнительных, независимых факторов риска: должна быть сделана запись об аллергии на латекс в истории болезни и на браслете больного; должны быть предупреждены бригада хирургов, сестры и анестезистки. Операционная должна быть подготовлена накануне, чтобы предотвратить высвобождение частиц латекса, и больной должен быть первым в операционном списке. Надпись «Аллергия на латекс» должна быть размещена на дверях операционной.

Для больных, у которых выявлена реакция на гистаминолибераторы, проводится премедикация с антигистаминными препаратами и стероидами. Больным, у которых во время анестезии отмечались осложнения типа аллергической или неаллергической анафилаксии, бронхоспазма, крапивницы, назначить обследование аллерголога [43]. Консультация аллерголога необходима при сомнениях в диагнозе лекарственной аллергии; при сомнениях в роли лекарственного препарата как виновного аллергена; для соответствующей оценки и специфического аллергологического обследования; при необходимости проведения десенсибилизации лекарственным препаратом [44].

Заключение

Возникновение реакций гиперчувствительности при оперативных вмеша-

тельствах является серьезной медико-социальной проблемой. Драматические последствия возникающих непрогнозируемых осложнений лекарственной терапии нередко становятся предметом жалоб и судебных разбирательств. Учитывая высокий медико-юридический и страховой риск при оперативных вмешательствах, в том числе связанных с непереносимостью, требуют от врача четкой документации на всех этапах ведения пациента. Эта документация должна включать детальное описание случая (семiology, хронология для всех принимаемых лекарств), детальное описание тяжести симптомов, включая лабораторные анализы (при подозрении на серьезные реакции, например, триптаза при анафилаксии). Врачу необходимо провести оценку временной взаимосвязи между приемом лекарств и развившимися симптомами (график для ЛП, принимавшихся последний месяц), факторов риска (связанных с болезнью и самим пациентом), разработать направления дифференциального диагноза. После постановки диагноза и выявления причинно-значимого лекарственного аллергена (идентификация — тесты *in vitro* и *in vivo*) необходимо дать рекомендации пациенту по алгоритмам безопасного лечения, при необходимости — решение вопроса о десенсибилизации. Важно научить больного принципам профилактики, которые учитывают индивидуальные факторы риска. Несмотря на то, что атопическая конституция не повышает риск развития сенситизации к пенициллину, больным, страдающим бронхиальной астмой, дерматитами, не назначаются препараты пенициллинового ряда и их производные. Это обусловлено тем, что у атопиков приобретенные реакции к бета-лактамам протекают тяжелее. Больным, у которых во время анестезии отмечались осложнения типа аллергической или неаллергической анафилаксии, бронхоспазма, крапивницы, назначить обследование аллерголога. Главный метод лечения лекарственной аллергии — элиминация виновного аллергена и рациональное решение проблем лекарственной гиперчувствительности — это (почти всегда) поиск достойной альтернативы непереносимому лекарству.

Развитие отношений сотрудничества с пациентом, понимание механизмов развития аллергии, знание паттернов лекарственной гиперчувствительности, образование пациентов позволят свести к минимуму число осложнений лекарственной терапии и облегчить последствия наступившей аллергической реакции.

О всех возникших нежелательных эффектах лекарственной терапии необходимо направить информацию в Федеральный центр мониторинга и безопасности лекарственных средств (ФЦМБЛС) и соответствующий региональный центр. ■

Литература

- BSACI guidelines for the management of drug allergy // *Clinical and Experimental Allergy*. 2008, 39, 43–61.
- Горячкина Л. А., Астафьева Н. Г., Передкова Е. В. Лекарственная аллергия. В кн.: Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей. Под ред. Л. А. Горячкиной и К. П. Кашкина. М.: Миклош, 2009. С. 363–381.
- Gomes E. R., Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 309–316.
- Mirakian R., Ewan P. W., Durham S. R. et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy // *Clinical and Experimental Allergy*. 2009, 39, 43–61.
- Muraro A., Roberts G., Clark A. et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology // *Allergy*. 2007; 62: 857–871.
- Bousquet P.-J., Demoly P. et al. Position Paper. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA–DAHD database and the GA2 LEN platform. The Galenda project // *Allergy*. 2009; 64: 194–203. European Network for Drug Allergy (ENDA) under the aegis of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology and SOPs have been published. Based on ENDA and Global Allergy and Asthma European Network (GA2 LEN, EU Framework Programme 6) SOPs, a Drug Allergy and Hypersensitivity Database (DAHD) has been established under FileMaker Pro.
- Ewan P. W., Dugue P., Mirakian R., Dixon T. A., Harper J. N., Nasser S. M. BSACI. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia // *Clin Exp Allergy*. 2010, Jan; 40 (1): 15–31.
- Lobera T., Audicana M. T., Pozo M. D. et al. Study of Hypersensitivity Reactions and Anaphylaxis During Anesthesia in Spain // *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2008; Vol. 18 (5): 350–356.
- Anaphylaxis. Ed. J. Ring Munich. XXVI+228 p. 2010 // *Chem Immunol Allergy*. Basel, Karger, 2010, vol. 95.
- King A. R., Russett F. S., Generali J. A., Grauer D. W. Evaluation and implications of natural product use in preoperative patients: a retrospective review // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2009, Oct 13–38, 9. <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/9/38>.
- Caballero M. R., Lukawska J., Dugue P., Hidden A. Cause of Perioperative Anaphylaxis // *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2010; Vol. 20 (4): 353–354.
- Brockow K. et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media // *Allergy*. 2005; 60: 150–158.
- Langer M. Perioperative antibiotic prophylaxis in adults: the 2008 update of the Italian guidelines/How can we as anesthetists contribute to the reduction of surgical site infections? // *Minerva Anestesiologica*. 2009, September, 540–542.
- Lobera T. 1 MT Audicana, 2 MD Pozo et al. Study of Hypersensitivity Reactions and Anaphylaxis During Anesthesia in Spain // *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2008; Vol. 18 (5): 350–356.
- Mertes P. M., Lambert M., Gueant-Rodriguez R. M. et al. Perioperative anaphylaxis // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009, Aug; 29 (3): 429–451.
- Mertes P. M., Tajima K., Regnier-Kimmoun M. A. et al. Perioperative anaphylaxis // *Med Clin North Am*. 2010, Jul; 94 (4): 761–789.
- Mertes P. M., Aimone-Gastin I., Gueant-Rodriguez R. M., Mouton-Faivre C., Audibert G., O'Brien J., Frendt D., Brezeanu M., Bouaziz H., Gueant J. L. Hypersensitivity reactions to neuromuscular blocking agents // *Curr Pharm Des*. 2008; 14 (27): 2809–2825.
- Moneret-Vautrin D. A., Mertes P. M. Anaphylaxis to general anesthetics // *Chem Immunol Allergy*. 2010; 95: 180–189.
- Nanavaty M. A., Wearne M. J. Perioperative antibiotic prophylaxis during phaco-emulsification and intraocular lens implantation: national survey of smaller eye units in England // *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010, Jul; 38 (5): 462–466.
- Khan D. A., Solensky R. Drug allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2010, Feb; 125 (2 Suppl 2): S126–137.
- Bernard Thong Cassim Motala Daniel Vervloet Drug Allergies Posted: January 2007 www.worldallergy.org/gloria.
- Dewachter P., Mouton-Faivre C. Allergic risk during paediatric anaesthesia // *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010, Mar; 29 (3): 215–226.
- Guttormsen A. B., Harboe T., Pater G., Florvaag E. Anaphylaxis during anaesthesia // *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2010, Mar 11; 130 (5): 503–506.
- www.latexallergyresources.org.
- Heitz J. W., Bader S. O. An evidence-based approach to medication preparation for the surgical patient at risk for latex allergy: is it time to stop being stopper poppers? // *J Clin Anesth*. 2010, Sep; 22 (6): 477–483.
- Gordon Sussman M. D., Milton Gold. Guidelines for the Management of Latex Allergies and Safe Latex Use in Health Care Facilities American College of Allergy, Asthma & Immunology. 1996.
- European Academy of Allergology Asthma and Immunology (EAACI). Diagnosis of immediate reactions to beta-lactam antibiotics. http://www.eaaci.net/media/LACTAM_DIAGNOSIS.PDF/B/234.lactam_diagnosis.pdf.
- Posadas S. J., Pichler W. J. Delayed drug hypersensitivity reactions — new concepts // *Clin Exp Allergy*. 2007; 37: 989–999.
- Pichler W. J., Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity // *Allergy*. 2004; 59: 809–820.
- Demoly P., Kropf R., Bircher A., Pichler W. J. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity // *Allergy*. 1999; 54: 999–1003.
- Gomes E. R., Pichler W. J., Demoly P. et al. The Drug Ambassador Project. The Diversity of Diagnostic Procedures for Drug Allergy Around Europe/for ENDA,* and the EAACI interest group on drug hypersensitivity // *Allergy Clin Immunol Int — J World Allergy Org*. 2005, 17, 1.
- Aberer W., Bircher A., Romano A. et al. Position paper. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. For ENDA* and the EAACI interest group on drug hypersensitivity // *Allergy*. 2003; 58: 854–863.
- Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. П. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 482–491.
- Aberer W., Bircher A., Romano A., Blanca M., Campi P., Fernandez J. et al. For ENDA, the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: General considerations // *Allergy*. 2003; 58: 854–863.
- Dewachter P., Mouton-Faivre C. Patients who experience a perioperative anaphylactic reaction should not be skin-tested too early // *Can J Anaesth*. 2007, Sep; 54 (9): 768–769.
- European Academy of Allergology Asthma and Immunology (EAACI). Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: General considerations http://www.eaaci.net/site/Drug_provocation.pdf.
- Muraro A., Roberts G., Clark A. et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology // *Allergy*. 2007; 62: 857–871.
- Sheikh A., Shehata Y. A., Brown S. G. A., Simons F. E. R. Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock /C ochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4, 2008.
- Kemp S. F., Lockey R. F., Simons F. E. R. Epinephrine: The Drug of Choice for Anaphylaxis — A Statement of the World Allergy Organization // *WAO Journal & July*. 2008, Suppl. 2, s. 18–26.
- Jensen A. G., Callesen T., Hagemo J. S. et al. Clinical Practice Committee of the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. Scandinavian clinical practice guidelines on general anaesthesia for emergency situations // *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010, Sep; 54 (8): 922–950.
- Stephen F. Kemp, Richard F. Lockey, F. Estelle R. Simons. Epinephrine: The Drug of Choice for Anaphylaxis — A Statement of the World Allergy Organization, on behalf of the World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in Anaphylaxis, *WAO Journal*. July 2008, Suppl. 2: S18 YS26.
- Burburan S. M., Xisto D. G., Rocco R. M. Anesthesia for patients with asthma // *Minerva Anestesiologica*. 2007; 73 (6): 357–365.
- American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Consultation and referral guidelines citing the evidence: How the allergist-immunologist can help // *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117 (2 suppl consultation): S495–S523.
- Pichler W., Thong B. Drug Allergy. GLORIA MODULE 11 (part. 1, 2). www.worldallergy.org/gloria.

Антигистаминные препараты в практике поликлинического врача

В. А. Ревякина, доктор медицинских наук, профессор

НИИ питания РАМН, Москва

Ключевые слова: аллергические заболевания, антигистаминные препараты 1-го и 2-го поколения, пациенты.

В обзоре представлены основные положения, касающиеся применения антигистаминных препаратов 1-го и 2-го поколения в клинической практике.

История создания и применения антигистаминных препаратов начинается с 30-х годов XX столетия и тесно связана со временем (1907), когда был синтезирован гистамин (A. Windaus, W. Vogt) — один из важнейших медиаторов аллергии, выполняющий функцию посредника разнообразных физиологических и патологических реакций.

Широкий спектр фармакологического действия гистамина определяет разнообразие клинических проявлений, связанных с высвобождением гистамина из тучных клеток и базофилов. Так, со стороны кожи типичными клиническими проявлениями действия гистамина является чувство зуда, отек, гиперемия, кожная сыпь. В верхних и нижних дыхательных путях — отек слизистой оболочки носа, гиперсекреция слизи в носу и бронхах, бронхоспазм. В желудочно-кишечном тракте — кишечные колики, усиление продукции пепсина и соляной кислоты в желудке, избыточное образование слизи. В сердечно-сосудистой системе — падение артериального давления, нарушение сердечного ритма (И. С. Гушин, 2000).

Учитывая важнейшую роль гистамина в механизмах аллергических реакций и связанное с ним большинство симптомов аллергических заболеваний, в качестве противоаллергических лекарственных средств используются антигистаминные препараты. Это класс лекарственных препаратов избирательно блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы. В последние годы они нашли широкое применение в фармакотерапии не только аллергических забо-

леваний. Они используются в терапии псевдоаллергических реакций, комплексном лечении острых респираторных вирусных инфекций, при введении рентгенконтрастных средств, переливании крови и кровезаменителей. Они нашли достойное место в терапии острых аллергических состояний и особенно анафилаксии. В некоторых случаях антигистаминные препараты применяются для профилактики побочных эффектов вакцинации.

Несмотря на столь длительный опыт и широкое использование антигистаминных препаратов в клинической практике, постоянно возникает ряд дискуссионных положений, касающихся их применения. Это возобновляет интерес к данным препаратам.

Антигистаминные препараты (антагонисты H_1 -рецепторов) представляют собой азотистые основания, содержащие алифатическую боковую цепь (как и в молекуле гистамина) замещенного этиламина, обеспечивающую противогистаминовую активность. Боковая цепь присоединена к одному или двум циклическим или гетероциклическим кольцам, в качестве которых могут выступать пиридин, пиперидин, пирролидин, пиперазин, фенотиазин, имидазол. Присоединение боковой цепи осуществляется через «соединительный» атом (X) азота, углерода или кислорода. В отличие от гистамина атом азота в группе этиламина является двузамещенным (R1 и R2) (И. С. Гушин, 2000).

Одним из важнейших вопросов, касающихся антигистаминных препаратов, является их классификация, предложенная Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI, 2003). По этой классификации все антигистаминные препараты делятся на препараты «старого» и «нового» поколения. Следует заметить, что данное деление не вполне корректно, поскольку у большинства врачей создается

мнение, что «старое» хуже «нового». На самом деле не существует «плохих» или «хороших» антигистаминных препаратов. Они различны по механизмам действия, каждый из них имеет свои преимущества и недостатки, а выбор врачом наиболее подходящего препарата для пациента определяется конкретной клинической ситуацией, его знаниями характеристики препарата и опытом применения.

В клинической практике по-прежнему пользуются термином «антигистаминные препараты 1-го и 2-го поколений». В основе такого разделения лежит их способность вызывать седативный эффект. Препараты 1-го поколения хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуют с H_1 -гистаминовыми рецепторами в коре головного мозга, обуславливая развитие седативного эффекта и блокируя физиологический эффект эндогенного гистамина. Седативный эффект может варьировать от легкой сонливости до глубокого сна. Седативное действие подразумевает не только сонливость, но и влияние на тонкие функции мозга и психомоторную активность. Практически все антигистаминные препараты 1-го поколения (дифенгидрамин, клемастин, мебгидролин, прометазин) имеют разной степени выраженности седативный эффект, что ограничивает их применение у детей школьного возраста и взрослых. Некоторые из них (дифенгидрамин) могут оказывать парадоксальное влияние на ЦНС в виде беспокойства, возбуждения, раздражительности. Так, в США (2007) был опубликован отчет о возникновении нежелательных явлений при передозировке жаропонижающих и противопропростудных препаратов, содержащих дифенгидрамин. Это привело к запрету в США препаратов, содержащих дифенгидрамин, у детей до 6 лет и ограничению применения у детей до 12 лет. Но именно за счет эффективного проникновения через гематоэнцефалический барьер препара-

Таблица 1

Побочные эффекты при приеме антигистаминных препаратов 1-го поколения

Препараты	Влияние на ЦНС (сонливость, нарушение внимания)	Сухость слизистых оболочек	Влияние на сердечно-сосудистую систему
Дифенгидрамин (Димедрол)	++	+	Может быть снижение АД
Хлоропирамин (Супрастин)	++	+	–
Диметиндена малеат (Фенистил)	+/-	+	–
Клемастин (Тавегил)	+	+	–
Прометазин (Пипольфен)	++	+	Снижение АД при в/в введении
Ципрогептадин (Перитол)	++	+	–

ты 1-го поколения проникают в чувствительное ядро тройничного нерва и расположенный в непосредственной близости центр чихания, подавляя кашель и чихание (P.S. Muether et al., 2001).

Кроме того, антигистаминные препараты 1-го поколения блокируют не только H_1 -рецепторы, но и проявляют конкурентный антагонизм в отношении ацетилхолина на уровне нейрональных и нейромусcularных мускариновых рецепторов. Поэтому антагонисты мускариновых рецепторов могут вызывать такие побочные эффекты, как сухость во рту, запор (за счет воздействия на мускариновые M_3 -рецепторы слюнных желез и диффузные M_2 желудка), тахикардию (действуя на постсинаптические мускариновые M_2 -рецепторы сердца) (табл. 1). Чаще всего эти побочные эффекты связаны с передозировкой препаратов 1-го поколения, вследствие

плохой информированности врачей об их фармакологических свойствах, противопоказаний к назначению.

Антигистаминные препараты 1-го поколения следует применять с осторожностью при глаукоме, язвенной болезни, больным с сердечно-сосудистой патологией, совместно с противодиабетическими препаратами, психотропными средствами, спиртными напитками. Следует помнить о взаимопотенцирующем действии препаратов 1-го поколения с анальгетиками и антипиретиками, позволяющем уменьшить дозы каждого препарата. Необходимо учитывать антисеротониновый (Перитол, Тавегил), адренолитический (Пипольфен) и противорвотный (Димедрол, Пипольфен, Тавегил, Фенистил) эффекты при лечении острососудистых и токсических состояний (Н.А. Коровина и соавт., 2001).

К недостаткам большинства антигистаминных препаратов 1-го поколения относится феномен тахифилаксии (привыкание), требующий смены препарата каждые 7–10 дней, хотя, к примеру, для диметиндена малеата (Фенистил) показана эффективность в течение 20 дней без развития тахифилаксии (Kirchhoff C.H. et al., 2003). Продолжительность действия от 4–6 часов для дифенгидрамина, 6–8 часов у диметиндена малеата, до 12 часов у клемастина, поэтому препараты назначаются 2–3 раза в сутки.

Несмотря на вышеперечисленные недостатки, антигистаминные препараты 1-го поколения занимают прочные позиции в аллергологической практике, особенно в педиатрии и гериатрии (Л.В. Лусс, 2009). Наличие инъекционных форм данных лекарственных средств делает их незаменимыми в острых и неотложных ситуациях. Дополнительный антихолинергический эффект хлоропирамина значительно уменьшает зуд и кожные высыпания при atopическом дерматите у детей; снижает объем назальной секреции и купирование чихания при ОРВИ. Терапевтический эффект антигистаминных препаратов 1-го поколения при чихании и кашле в значительной мере может быть обусловлен блокадой H_1 - и мускариновых рецепторов. Ципрогептадин и клемастин наряду с антигистаминовым действием обладают выраженной антисеротониновой активностью. Диметиндена малеат (Фенистил) дополнительно угне-

Таблица 2

Лекарственные препараты, предназначенные для лечения аллергического ринита (1155)

Группа	Непатентованное название	Механизм действия	Побочные эффекты	Комментарии
Пероральные блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов	Второе поколение Акривастин (1452–1454) Азеластин (1455) Цетиризин (1456–1460) Дезлоратадин (1461–1464) Эбастин (1465–1467) Фексофенадин (1468–1471) Меквитадин (1475, 1476) Мизоластин (1477, 1478) Рупатадин (1479–1481) Кардиотоксические* Астемизол Терфенадин Первое поколение Хлорфенирамин (1476, 1482) Клемастин (1483) Диметиндена малеат (1484) Гидроксизин Кетотифен (1485) Оксатомин (1485, 1486)	Блокада H_1 -гистаминовых рецепторов Определенная антиаллергическая активность Новые препараты можно назначать один раз в день Отсутствие тахифилаксии	Второе поколение Отсутствие седативной активности у большинства препаратов Отсутствие антихолинергической активности Отсутствие кардиотоксичности, кроме астемизола и терфенадина Акривастин оказывает седативное действие Меквитадин оказывает антихолинергическое действие Азеластин может вызвать седацию и имеет горький вкус Первое поколение Часто вызывают седацию и/или дают антихолинергический эффект	Пероральные антигистаминные средства второго поколения имеют преимущества по эффективности/безопасности и фармакокинетике Быстро (< 1 ч) уменьшают симптомы со стороны носа и глаз Умеренно эффективны при заложенности носа * Кардиотоксические препараты в большинстве стран не применяются
Местные блокаторы H_1 -рецепторов (интраназальные, внутриглазные)	Азеластин (1487–1490) Левакабастин (1491–1494) Олопатадин (1495, 1496)	Блокатор H_1 -рецепторов Некоторая антиаллергическая активность у азеластина	Незначительные локальные побочные эффекты Азеластин: горький вкус	Быстро (< 30 минут) уменьшают симптомы со стороны носа и глаз

Таблица 3

Способность антигистаминных препаратов связываться с различными рецепторами

Антигистаминные препараты	Относительная аффинность к H ₂ -мускариновым и H ₁ -гистаминовым рецепторам *
Дезлоратадин	7,5–20
Дифенгидрамин	10–15
Лоратадин	22–30
Терфенадин	25–40
Диметинден	27–50
Цетиризин	> 100

тает действие других медиаторов аллергии, в частности кининов. Более того, установлена более низкая стоимость антигистаминных средств 1-го поколения по сравнению с препаратами 2-го поколения.

Определено место антигистаминных препаратов 1-го поколения и в фармакотерапии аллергического ринита. Так, они представлены в международном документе ARIA (2008) (табл. 2).

В данном документе говорится о том, что пероральные антигистаминные средства купируют симптомы, вызванные гистамином (ринорея, чихание, зуд в носу и симптомы со стороны глаз) и менее эффективны в отношении заложенности носа. Указывается эффективность пероральных антигистаминных препаратов 1-го поколения, не рекомендуется их использование в комбинации с оральными деконгестантами у детей.

Следовательно, преимуществами антигистаминных препаратов 1-го поколения являются: длительный опыт (в течение 70 лет) применения, хорошая изученность, возможность дозированного применения их у детей грудного возраста (для диметиндена малеата), при острых аллергических реакциях на пищевые продукты, лекарственные препараты, укусы насекомых, при проведении премедикации, в хирургической практике.

Наряду с антигистаминными препаратами 1-го поколения за последние 20 лет широко используются препараты 2-го поколения (лоратадин, цетиризин, эбастин) и активные метаболиты (дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин) антигистаминных препаратов.

Особенностями антигистаминных препаратов 2-го поколения является высокое сродство (аффинность) к H₁-рецепторам, длительность действия (до 24 часов), отсутствие блокады других типов рецепторов, низкая проходимость через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах, отсутствие инaktivации препарата пищей, отсутствие тахифилаксии. Практически данные препараты не подвергаются метаболизму в организме. Не вызывают развитие седативного эффекта, однако у некоторых пациентов может наблюдаться сонливость при их использовании.

Преимущества антигистаминных препаратов 2-го поколения заключаются в следующем:

- Они обладают селективным действием, вызывая блокаду толь-

ко H₁-гистаминовых рецепторов. Отмечено, что цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин не способны связываться с мускариновыми рецепторами (Gillard M. et al., 2002), в то время как терфенадин и лоратадин связываются с мускариновыми рецепторами с аффинностью в пределах между 1 и 10 mM (табл. 3).

- У препаратов 2-го поколения 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.

Антигистаминные препараты 2-го поколения характеризуются противоаллергическим и противовоспалительным действием. Описаны определенные антиаллергические эффекты, однако их клиническое значение остается неясным.

Длительная (годы) терапия пероральными антигистаминными средствами как 1-го, так и 2-го поколения безопасна. Некоторые, но не все препараты этой группы подвергаются метаболизму в печени под действием системы цитохрома P450 и могут взаимодействовать с другими лекарственными веществами. Установлена безопасность и эффективность пероральных антигистаминных средств у детей. Их можно назначать даже маленьким детям. Цетиризин можно назначать с 6-месячного возраста. Цетиризин по сравнению с плацебо задерживал

или в некоторых случаях предупреждал развитие бронхиальной астмы в подгруппе новорожденных с атопическим дерматитом, сенсibilизированных к пыльце травы и в меньшей степени к клещам домашней пыли. Для подтверждения полученных данных необходимы дополнительные исследования у сенсibilизированных пациентов.

Таким образом, имея столь широкий круг антигистаминных препаратов, врач имеет возможность выбирать лекарственное средство в зависимости от возраста пациента, конкретной клинической ситуации, диагноза. Антигистаминные препараты 1-го и 2-го поколения остаются неотъемлемой частью комплексного лечения аллергических заболеваний у детей и взрослых. ■

Литература

1. Гуцин И. С. Антигистаминные препараты. Пособие для врачей. М., Авестис Фарма, 2000. 55 с.
2. Коровина Н. А., Чебуркин А. В., Захарова И. Н., Заплатников А. Л., Репина Е. А. Антигистаминные препараты в практике детского врача. Рук-во для врачей. М., 2001, 48 с.
3. Лусс Л. В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций // Рос. аллергологический журнал. 2009, № 1, с. 1–7.
4. ARIA // Allergy, 2008. V. 63 (Suppl. 86). P. 88–160.
5. Gillard M., Christophe B., Wels B., Chaterlian P., Peck M., Massingham R. Second generation H₁ antagonists potency versus selectivity // 31 st Annual Meeting of The European Hisamine Research Society, 22 may, 2002, Eger, Hungary.
6. Muether P. S., Gwaltney J. M. Variant effect of first- and second-generation antihistamines as clues to their mechanism of action on the sneeze reflex in the common cold // Clinical Infectious Diseases, 2001; 33: 1483–1488.
7. Kirchhoff C. H., Kremer B., Haaf-von Below S., Kyrein H. J., Mosges R. Effects of dimethindene maleate nasal spray on the quality of life in seasonal allergic rhinitis // Rhinology. 2003, Sep; 41 (3): 159–166.

Системная фармакотерапия тяжелых форм atopического дерматита у детей и подростков

А. В. Кудрявцева, кандидат медицинских наук

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: аллергическая патология кожи, системная фармакотерапия, системные глюкокортикостероиды, иммуносупрессивная терапия, плазмаферез, азатиоприн.

В последнее время аллергические заболевания занимают одну из лидирующих позиций среди заболеваний детского возраста и представляют собой чрезвычайно важную медико-социальную проблему. В ряду этих заболеваний одно из главных мест занимает аллергическая патология кожи, представленная в основном atopическим дерматитом (АД), имеющим постоянную тенденцию к росту распространенности и развитию более тяжелых форм болезни [1, 2]. Несмотря на большие успехи, достигнутые в области изучения особенностей возникновения и развития АД у детей, не удается предотвратить формирование тяжелых форм заболевания, приводящих к ухудшению качества жизни и инвалидизации больного ребенка (табл.) [3].

Лечение детей с тяжелыми формами АД представляет собой сложную задачу. Связано это не только с клиническим полиморфизмом заболевания и вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, но и с ранним тяжелым дебютом АД (в первые месяцы жизни), когда выбор врача ограничен определенным количеством применяемых в этом возрасте лекарственных средств, способных купировать симптомы заболевания. Серьезная ситуация сложилась в последнее время, когда несмотря на наличие опубликованных программ и согласительных документов, созданных для улучшения качества оказания медицинской помощи больным с АД, врач не всегда достаточно информирован о принципах лечения тяжелых форм этого заболевания. Все это ведет к неадекватной терапии АД, снижающей качество жизни больных детей и их родителей [4–7].

Лечение тяжелых форм АД строится по определенному плану. Характерной особенностью терапии является пере-

мещение акцента с наружной терапии в сторону проведения системной фармакотерапии, что отличает его от терапевтической тактики для легких и среднетяжелых форм, где проведение наружной терапии рассматривается как первая линия лечения [3, 5, 7, 9]. Использование при тяжелом течении АД наружной терапии, играющей важную роль в разрешении локализованного воспалительного процесса, вне рамок комплексного лечения, при отсутствии фармакологического контроля ведет к прогрессированию АД и ухудшению состояния больного ребенка [8].

Терапия тяжелых форм atopического дерматита у детей и подростков

- Диетотерапия.
- Системная фармакотерапия (системные глюкокортикостероиды (ГКС), антигистаминные препараты, энтеросорбенты).
- Наружная терапия (антисептическая терапия, ГКС-препараты, нестероидные средства).
- Плазмаферез.
- Иммуносупрессивная терапия (Циклоспорин А).
- Противорецидивная терапия (кетотифен, кромоны, косметические средства).

В настоящей статье мы остановимся на некоторых вопросах тактики проведения системной фармакотерапии при тяжелом течении АД, которая включает в себя назначение системных стероидов, антигистаминных препаратов и, при резистентном к традиционной терапии течении болезни, — иммуносупрессивных препаратов и плазмафереза.

Системная фармакотерапия

ГКС. Необходимость использования противовоспалительного лечения системными ГКС продиктована тяжестью течения заболевания и развитием патологических состояний,

которые требуют активных вмешательств. Известно, что ГКС обладают выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектами, способствующими разрешению аллергического воспаления в эффекторных зонах. Фактически ГКС проявляют свое действие после проникновения в ядро клетки, где они связываются со специфическими рецепторами, расположенными не в наружной мембране клетки, а в цитоплазме. В фармакологических концентрациях системное действие ГКС связано с ингибированием биосинтеза IL-1, 3, 4, 5, 8, TNF-альфа, GM-CSF, что приводит к купированию воспалительного процесса, зависящего от этих цитокинов, а также с подавлением образования фосфолипазы A2 и циклооксигеназы 2-го типа, являющихся субстратами для синтеза простагландинов и лейкотриенов. ГКС способны ингибировать экспрессию молекул межклеточной адгезии, приводя к снижению экстравазации лейкоцитов в очаги воспаления. И что особенно важно для купирования аллергического воспаления, ГКС могут индуцировать апоптоз, т. е. элиминировать из организма активированные лимфоциты и тем самым останавливать деструктивный компонент иммунного ответа. Связывают это с возможностью ГКС индуцировать в активированных лимфоцитах и эозинофилах эндонуклеазы, разрушающие ДНК в межнуклеосомных участках, что заканчивается апоптозом клетки [10].

Назначение ГКС при тяжелых формах АД в настоящее время никем не оспаривается [3, 5, 7, 11, 13]. В случаях, когда невозможно добиться контроля над течением АД с использованием оптимальной наружной терапии в период тяжелого обострения болезни, альтернативы системным ГКС нет. Чаще всего вопрос об их назначении встает тогда, когда поражено более чем 20% поверхности кожи.

За большой период времени накоплен положительный опыт применения системных ГКС при тяжелых формах АД [3, 5, 7, 11, 13]. Назначают ГКС коротким курсом (в течение 5–7 дней) из-за опасности развития серьезных побочных эффектов: задержки роста, подавления функции гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой системы, артериальной гипертензии, катаракты, остеопороза и других [5, 11, 14].

Лечение системными ГКС детей и подростков с тяжелым течением АД проводят в дозе, не превышающей 1,5 мг на 1 кг веса тела ребенка, однократно, путем парентерального (внутримышечного) введения. В редких случаях системные ГКС назначают перорально, обычно решение использовать такой метод лечения принимает консилиум специалистов [3–5, 9]. В таких случаях доза преднизолона составляет 1 мг/кг/сут, что позволяет добиться максимального противовоспалительного и иммуносупрессивного эффекта. С одной стороны, необходимо достаточно быстро достигнуть ремиссии АД, с другой стороны, исключить риск возникновения серьезных побочных эффектов как в период проведения лечения, так и после прекращения назначения системного лечения. Преднизолон назначается в максимальной дозе на 5 дней с последующим резким снижением суточной дозы на 50% на 6-й день, далее на 50% оставшейся суточной дозы на 9-й день лечения с постепенной отменой гормональной терапии в течение недели. Таким образом, полный курс лечения составляет 18 дней. Вся суточная доза преднизолона принимается утром, что минимизирует гипоталамо-гипофизарную надпочечниковую супрессию, имитируя нормальный ритм выброса гормонов корой надпочечников.

Мы имеем опыт эффективного применения системных ГКС (парентеральное внутримышечное введение в дозе (по преднизолону) не превышающей 1,5 мг/кг/сут в течение 5–7 дней) у больных в период обострения АД тяжелого течения. В анамнезе у всех пациентов, несмотря на проведение комплексного лечения, включающего в себя назначение наружной терапии ГКС, антигистаминных препаратов, достигнуть клинической ремиссии заболевания не удавалось. Лечение было эффективно у всех больных. В большинстве случаев, при назначении после проведенного лечения оптимальной противорецидивной тера-

пии (косметические средства, кромоны, антигистаминные препараты нового поколения), клиническая ремиссия АД продолжалась более 10 месяцев. Было обращено внимание на то, что всем больным с лихеноидной формой заболевания из-за отсутствия продолжительной ремиссии АД в дальнейшем была назначена иммуносупрессивная терапия Циклоспорином А [15].

Антигистаминные препараты давно и широко используются при лечении АД, занимая определенное место в комплексном лечении этого заболевания, особенно при тяжелом его течении [3, 5, 16].

В последнее время дискутируется вопрос о возможности использования антигистаминных препаратов первого (или старого, что идентично) поколения в лечебной практике. Связано это не только с недостаточной эффективностью и с наличием у этих препаратов побочных эффектов из-за возможного их влияния на мускариновые, серотониновые и адренергические рецепторы, но и с опасностью их передозировки. Так, в США и Канаде планируется запретить безрецептурный доступ к этим препаратам для всех возрастных групп населения из-за использования их в криминальных ситуациях (суицид и убийство), а также запрет назначения их детям до 6-месячного возраста или ограничение применения этих препаратов для детей до 6-летнего возраста [17].

В то же время за продолжительный период существования этих препаратов на фармацевтическом рынке (с середины прошлого века) накоплен богатый положительный опыт. Бесспорно, назначение их больным в период обострения АД является патогенетически обоснованным. Наличие у этих препаратов лекарственной формы для парентерального введения и седативного действия, улучшающего сон ребенка, страдающего от интенсивного зуда, позволяет использовать их у детей с тяжелыми обострениями заболевания, особенно в раннем возрасте. Препараты этой группы, наряду с антигистаминной, обладают антисеротониновой активностью, анаболическим действием и разрешены детям, начиная с первого месяца жизни. Обычно рекомендуют непродолжительные курсы лечения (до 14 дней) в период обострения АД [3, 5, 7, 16].

При лечении АД также часто используются антигистаминные препараты второго поколения и их метаболиты,

не вызывающие сонливости и не влияющие на моторную функцию и когнитивные способности. Их применение ограничивается возрастом больного (некоторые только с 2-летнего возраста). Несмотря на то, что препараты этой группы, не проникая через гематоэнцефалический барьер, не вызывают седативного эффекта, плацебо-контролируемые клинические исследования цетиризина показали более низкий седативный эффект в сравнении его с препаратами старого поколения и высокий в сравнении с препаратами своей группы. В связи с этим цетиризин сейчас расценивается как лекарственное средство, обладающее седативным действием, что также ограничивает его применение [18]. Имеются сведения о предупреждении atopического марша у детей раннего возраста с отягощенным семейным анамнезом по аллергическим заболеваниям, длительно принимающих цетиризин. Однако в исследовании только у 50% наблюдаемых детей с АД, имеющих сенсibilизацию к аэроаллергенам, удалось предотвратить развитие астмы. Таким образом, эти данные не позволяют широко предлагать такой вариант предупреждения развития других аллергических заболеваний [19].

Иногда в случаях тяжелого течения АД, когда не удается предупредить очередное тяжелое обострение заболевания, приходится прибегать к более серьезным вариантам терапии, таким как плазмаферез и иммуносупрессивное лечение.

Плазмаферез рекомендован больным с тяжелыми формами АД с резистентным к проводимой терапии течением. Используется этот метод лечения редко из-за опасности развития анафилактического шока при введении белковых растворов. Обычно рекомендуют удалять за сеанс 30–40% объема циркулирующей плазмы, проводить три сеанса на курс один раз в 4 дня, замещение плазмы производить белковыми растворами [20].

Иммуносупрессивная терапия показана также в случаях, когда исчерпаны все возможности традиционной терапии тяжелых форм АД при непрерывно-рецидивирующем течении заболевания. Из препаратов этой группы сегодня рассматривают два: циклоспорин и азатиоприн. Системная иммуносупрессивная терапия чаще всего проводится Циклоспорином А. Азатиоприн используется в основном у взрослых, а в некоторых странах (не в России) —

Критерии тяжести течения АД				Таблица
Признак	Степень тяжести течения заболевания			
	Легкое	Среднетяжелое	Тяжелое	
Длительность обострения	1–2 раза в год продолжительностью 2–3 недели	3–4 раза в год продолжительностью 1–2 месяца	Более 4 раз в год продолжительностью более двух месяцев	
Длительность ремиссии	6–8 месяцев	2–3 месяца	По 1–1,5 месяца или отсутствует	
Распространенность (площадь поражения)	Единичные ограниченные очаги	Множественные очаги	Множественные очаги, сливающиеся в сплошные обширные поражения (более 15%) с переходом в эритродермию	
SCORAD	0–30	30–60	60–103	

у детей. Применение иммуносупрессивного лечения, направленного на восстановление нормального соотношения Th1- и Th2-лимфоцитов, позволяет устранить нарушенный баланс в продукции Т-лимфоцитами ИЛ-4 и ИНФ-гамма, приводящий к значительному повышению уровня IgE. Терапия циклоспорином и азатиоприном проводится только больным с рефрактерным течением болезни под наблюдением специалистов, способных контролировать риск возникновения побочных эффектов [21–23].

Азатиоприн — хорошо известный иммуносупрессант — широко используется в Англии. Действие препарата направлено на нарушение синтеза нуклеиновых кислот. Препарат может использоваться как монотерапия при АД. Имеется большое количество открытых, неконтролируемых и ретроспективных исследований, демонстрирующих эффективность азатиоприна при лечении этого заболевания. Ряд побочных эффектов, включающих в себя миелосупрессию, повышение восприимчивости к инфекции, риск развития рака кожи, ограничивает его использование в педиатрической практике. Перед назначением азатиоприна и во время лечения необходимо исследовать тиопурин метилтрансферазу, так как этот фермент участвует в метаболизме азатиоприна. Рекомендованная доза от 1 до 3 мг/кг в сутки связана с уровнем исследуемого фермента. Эффективность лечения оценивается между 2-м и 3-м месяцем лечения [24]. Из-за возможности серьезных побочных эффектов в России азатиоприн не рекомендован для лечения АД.

Циклоспорин А относится к группе лекарственных веществ, для которых критически значимым является правильный выбор дозы препарата.

Связано это с низким терапевтическим индексом Циклоспорина А, при котором токсическая концентрация препарата близка к терапевтической. Даже небольшое повышение концентрации Циклоспорина А в крови при неадекватном лечении приводит к нежелательным побочным эффектам, угрожающим жизни больного [25]. В то же время низкие дозы препарата не обладают достаточным терапевтическим эффектом, что может дискредитировать этот метод лечения [21]. Из-за множественных взаимодействий с препаратами, способными снижать и повышать концентрацию Циклоспорина А в крови, конкурируя за пути метаболизма в печени, врач должен постоянно контролировать любые дополнительные терапевтические вмешательства, оценивая возможные риски лечения [26].

Основные побочные эффекты лечения Циклоспорином А сводятся к нефротоксичности и повышению артериального давления. Опасность возникновения нежелательных последствий иммуносупрессивного лечения возрастает при назначении высоких доз препарата и при увеличении длительности терапии. В то же время Циклоспорин А лишен многих угрожающих жизни побочных эффектов, таких как рак кожи, гепатотоксичность, задержка роста, характерных для других методов лечения тяжелых форм АД [27].

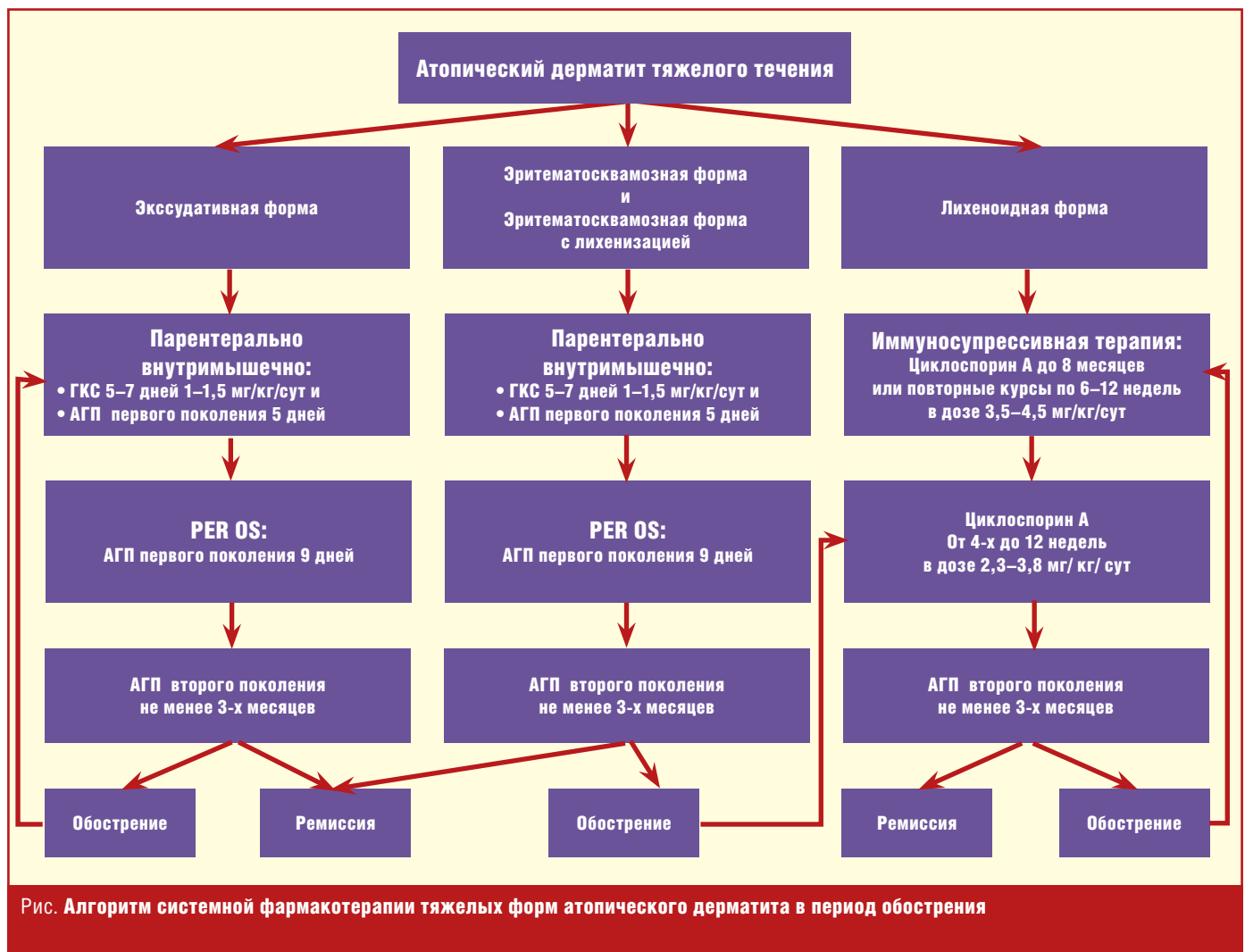
При плацебо-контролируемых исследованиях Циклоспорина А при АД была продемонстрирована не только клиническая эффективность иммуносупрессивной терапии, но и значительное улучшение качества жизни детей с этой патологией. Срок возникновения первых значимых положительных эффектов

многими авторами отмечен на второй неделе лечения, а максимально выраженный эффект — между 6-й и 10-й неделями терапевтического воздействия Циклоспорина А [21, 28–30]. До настоящего времени нет четких критериев назначения определенной лечебной дозы Циклоспорина А детям с АД. Курс лечения Циклоспорином А и доза препарата в различных сообщениях варьирует от 2,5 до 5 мг/кг в сутки при максимальной продолжительности терапии 12 месяцев. В исследованиях описаны разные варианты назначения Циклоспорина А: первый — в начале лечения 5 мг/кг в сутки с последующим снижением дозы препарата по 25% в месяц при продолжительном курсе (12 месяцев) и 25% в неделю при коротком курсе терапии (12 недель) [31]; второй — в начале лечения минимальная доза 2,5–3 мг/кг в сутки с последующим увеличением дозы в случае недостаточной эффективности лечения [32].

Описывая возможную продолжительность лечения, все авторы сходятся во мнении, что минимальный курс терапии составляет 6 недель, максимальный — 12 месяцев. При оценке зависимости эффективности лечения от длительности курса в зарубежных источниках сделан вывод о том, что при коротком курсе лечения эффективность выше, чем при длительном лечении. Отмечено, что после достижения максимального эффекта на 6–10 неделе лечения в дальнейшем, при продолжении терапии, существенного изменения в состоянии больных уже не отмечается, в то же время после прекращения терапии Циклоспорином А обострение заболевания возникает в сроки от 2 до 5 месяцев с момента прекращения приема препарата [31, 33–35].

В нашей стране об опыте использования Циклоспорина А при лечении детей и взрослых с тяжелыми формами АД сообщено в работах Кочергина Н. Г. с соавт. (1999) [34], Короткого Н. Г. с соавт. (2003) [35] и Кудрявцевой А. В. с соавт. (2009) [36].

В работе [34] опубликованы данные о лечении 25 детей в возрасте от 9 до 13 лет. Среднесуточная доза Циклоспорина А составила 3 мг/кг, продолжительность лечения 4–6 недель. Отмечено, что иммуносупрессивная терапия Циклоспорином А была эффективней у детей по сравнению с взрослыми, больными АД. Так, клиническая ремиссия и значи-



тельное улучшение было достигнуто у 72% больных детского возраста в сравнении с 60,7% у взрослых. Сделан вывод об эффективности, безопасности и хорошей переносимости лечения Циклоспорином А, проводимого детям с тяжелым течением АД.

В работе [35] сообщается об опыте лечения 21 больного в возрасте 5–10 лет, курс лечения 6 недель. Отмечена высокая эффективность терапии при редких случаях развития побочных эффектов.

В нашей работе [36] были опубликованы данные об эффективности лечения Циклоспорином А больных с тяжелым течением АД с максимальной продолжительностью терапии 8 месяцев и суточной дозой от 2,3 до 4,5 мг/кг. Сделан вывод о необходимости рекомендовать этот вариант лечения детям и подросткам с тяжелыми формами заболевания, предупреждая развитие побочных эффектов под контролем специалистов, имеющих опыт проведения иммуносупрессивного лечения.

На основании накопленного опыта лечения тяжелых форм АД был разработан алгоритм проведения системной фармакотерапии в период обострения АД, основой которого являются противовоспалительная терапия, проводимая системными стероидами или Циклоспорином А и назначение антигистаминных препаратов первого поколения. Отмечено, что больным с лихеноидной формой заболевания Циклоспорин А назначают уже на первом этапе лечения, в то время как при эритематосквамозной форме и эритематосквамозной форме с лихенизацией Циклоспорин А назначают только при неэффективности системной стероидной терапии в рамках комплексного лечения (рис.).

В работе Сидоренко О.А., Короткого Н.Г. (2008) описано успешное использование тимопрепрессина при лечении тяжелых форм АД, который назначали по 1 мл парентерально ежедневно в течение 5 дней, после 2-дневного перерыва повторяли курс, при тяжелом течении дополнительно

проводили интраназальное введение препарата по 1 мл в течение 10 дней. Отмечена высокая клиническая эффективность лечения без побочных эффектов и осложнений [37].

В последнее время появились сообщения об успешном лечении взрослых пациентов с АД препаратом, основой которого являются человеческие моноклональные антитела к IgE, направленном на подавление IgE-транскрипции и увеличение IgG-транскрипции в В-лимфоцитах. Ограничение назначения анти-IgE-терапии при АД связано с высоким уровнем IgE в крови у этой группы больных, который не позволяет широко использовать этот метод терапии. Поддерживают осторожное отношение к этому варианту лечения и противоречивые результаты проведенных клинических исследований [38, 39].

Использование микофенолата мофетила, иммуносупрессора, подавляющего пролиферативный ответ Т- и В-лимфоцитов; рекомбинантных человеческих моноклональных анти-

тел (анти-TNF-альфа, анти-IL-5, анти-IgE) и других патогенетически обоснованных методов лечения в будущем, возможно, позволит повысить эффективность лечения АД, не приводя к серьезным негативным последствиям на фоне этой терапии для растущего организма больного ребенка [40–42].

В заключение можно сказать, что как за рубежом, так и в нашей стране накоплен достаточный опыт терапии тяжелых форм АД. Правильное использование комплексного патогенетически обоснованного лечения будет способствовать улучшению качества жизни больного ребенка и его семьи. ■

Литература

- Николаева Т. В. Медико-социальные аспекты инвалидности детей с патологией кожи и подложной клетчатки: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2006. 24 с.
- Lewis-Jones M. S., Finlay A. Y., Dykes P. J. The Infants Dermatitis Quality of Life Index // Br. J. Dermatol. 2001. Vol. 144. P. 104–110.
- Балаболкин И. И., Гребенюк Н. В. Атопический дерматит у детей. М.: Медицина, 1999. 240 с.
- Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. М., 2000. 96 с.
- Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика: Научно-практич. программа. М., 2000. 76 с.
- Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М., 2004. 47 с.
- Детская аллергология. Под ред. Баранова А. А., Балаболкина И. И. М., 2006. 687 с.
- Янгутова М. М., Балханов Б. С., Пивень Д. В. Анализ структуры и динамики детской инвалидности при аллергических заболеваниях в муниципальном здравоохранении городского округа // Сиб. медицинский журнал. 2008. № 8. С. 65–67.
- Кудрявцева А. В. Тяжелое течение атопического дерматита у детей и подростков // Доктор.ру. 2010. № 2 (53). С. 59–68.
- Гущин И. С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М., 1998. 250 с.
- Akdis C. A., Akdis M., Bieber T., Bindslev-Jensen C. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adult: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/Practall Consensus Report // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118. № 1. P. 152–169.
- Лечение аллергических болезней у детей. Отв. ред. И. И. Балаболкин. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 352 с.
- Памтура А. Н., Смирнова М. О. Атопический дерматит у детей // Медицинский вестник. 2009. № 20 (489). С. 9–10.
- Дедов И. И. Проблемы химии гормонов и клиническая эндокринология // Рос. хим.. 2005. Т. XLIX. № 1. С. 8–10.
- Кудрявцева А. В., Балаболкин И. И., Генне Н. А., Ксензова Л. Д. Лечение системными глюкокортикостероидами детей с тяжелым течением атопического дерматита. Российский форум «Педиатрия Санкт-Петербурга: Опыт, Инновации, Достижения». Сентябрь 2010, с. 126.
- Мурзина Э. А. Аллергодерматозы под контролем современных антигистаминных препаратов // Сучасні препарати та технології. 2010. № 2 (68). С. 70–72.
- Антигистаминные препараты. Не навреди // Практика педиатра. 2009. С. 20–23.
- Klein P. A., Clark R. A. An evidence-based review of the efficacy on antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis // Arch. Dermatol. 1999. Vol. 135. P. 1522–1525.
- Warner J. O. ETAC Study Group. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol. 108. P. 929–937.
- Современные технологии реабилитации детей с аллергодерматозами. Практ. рук. для врачей. Под ред. проф. Л. Ф. Казначеевой. Новосибирск., 1999. 112 с.
- Akdis M., Trautmann A., Klunker S. et al. T Cells and Effector Functions in Atopic Dermatitis // ACI International. 2002. Vol. 14. P. 161–164.
- Camp R. D. R., Reitamo S., Friedmann P. S. Cyclosporin A in severe, therapy-resistant atopic dermatitis: report of an international workshop // Br. J. Dermatol. 1993. Vol. 129. P. 217–220.
- Griffiths C. E. V., Katsambas A., Dijkmans B. A. C. Update on the use of cyclosporine in immune-mediated dermatoses // Br. J. Dermatol. 2006. Vol. 155, suppl. 2. P. 1–16.
- Murthy L. A., Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression // Br. J. Dermatol. 2002. Vol. 147. P. 308–315.
- Leung D. Y., Nicklas R. A., Li J. T. et al. Disease management of atopic dermatitis: An updated practice parameter // Ann. of All. Asthma and Immun. 2004. Vol. 3 (3), suppl. 2. P. 1–4.
- Abramovits W. A clinician's paradigm in the treatment of atopic dermatitis // J. of American Academy of Derm. 2005. Vol. 53 (1), suppl. 1. P. 70–77.
- Koo T. Cyclosporine in Dermatology — Fears and opportunities // Arch Dermatol. 1995. Vol. 131. P. 842–845.
- Schmitt J., Schmitt N., Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema a systematic review and meta-analysis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2007. Vol. 21 (5). P. 606–619.
- Zaki I., Emerson R., Allen B. R. Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporin // Br. J. Dermatol. 1996. Vol. 48, suppl. 48. P. 21–24.
- Berth-Jones J., Finlay A. Y., Zaki I. et al. Cyclosporin in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study // J. Am. Acad. Dermatol. 1996. Vol. 34 (6). P. 1016–1021.
- Harper J. I., Ahmed I., Barclay G. et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy // Br. J. Dermatol. 2000. Vol. 142 (1). P. 52–58.
- Zonneveld I. M., De Rie M. A., Beljaards R. C. et al. The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens // Br. J. Dermatol. 1996. Vol. 135, suppl. 48. P. 15–20.
- Lee S. S., Tan A. W., Giam Y. C. Cyclosporin in the treatment of severe childhood atopic dermatitis: a retrospective study // Ann. Acad. Med. Singapore. 2004. Vol. 33 (3). P. 311–313.
- Кочергин Н. Г., Потекаев Н. С. Циклоспорин А при атопическом дерматите. М., 1999. 24 с.
- Короткий Н. Г., Тихомиров А. А. Новые возможности иммуносупрессивной терапии детей с тяжелым непрерывно-рецидивирующим течением атопического дерматита // Педиатрическая фармакология. 2003. Т. 1. № 2. С. 19–23.
- Кудрявцева А. В., Балаболкин И. И. Циклоспорин в терапии тяжелых форм атопического дерматита у детей // Вопр. практ. педиатрии. 2009. № 4 (5). С. 18–21.
- Сидоренко О. А., Короткий Н. Г. Эффективность иммуносупрессивной терапии атопического дерматита у детей // Росс. журнал кожных и венерич. забол. 2008. № 4. С. 65–67.
- Lane J. E., Cheyney J. M., Lane T. N. et al. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab // J. Am. Acad. Dermatol. 2006. Vol. 54. P. 68–72.
- Vigo P. G., Girgis K. R., Pfuete B. L. et al. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. 2006. Vol. 55. P. 168–170.
- Neuber K., Schwartz I., Itschert G. et al. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil // Br. J. Dermatol. 2000. Vol. 143. P. 385–391.
- Jacobi A., Antoni C., Manger B. et al. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. 2005. Vol. 52. P. 522–526.
- Oldhoff J. M., Darsow U., Werfel T. et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis // Allergy. 2005. Vol. 60. P. 693–696.

URIAGE

EAU THERMALE

НОВИНКА

Гамма CU-ZN+

Уход для раздраженной кожи

Инновационный
противовоспалительный
комплекс



Крем



Очищающий гель



Спрей со смектитом

URIAGE

EAU THERMALE

Source de Soins

Дерматологические лаборатории УРЬЯЖ – Франция.
Официальный дистрибьютор в России: ООО «А-ФАРМ».
Тел.: (495) 721-36-65, www.afarm.ru

Интерферон альфа-2

в комплексной иммунотерапии хронического упорно-рецидивирующего орофациального герпеса

И. В. Нестерова*, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Ковалева**, кандидат медицинских наук

Л. В. Ломтатидзе**, кандидат биологических наук

Л. Н. Кокова**, кандидат медицинских наук

*РУДН, Москва

**Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Ключевые слова: интерферонкорректирующая терапия, герпес, заместительная терапия, противовирусный иммунитет, Виферон.

Интерфероны (ИФН) относятся к классу индуцибельных белков позвоночных и представляют собой гликопротеиды с молекулярной массой 20–30 кД. ИФН были открыты в 1957 г. Айзексом и Линдеманом [3] как факторы, определяющие феномен интерференции, т.е. распространение явления невосприимчивости к повторному заражению различными вирусами, возникшей при первом контакте с другим вирусом. Ранее по происхождению различали три вида ИФН (альфа, бета и гамма) и два типа — I и II. ИФН-альфа — вирусный или лейкоцитарный ИФН, в основном продуцируется лейкоцитами, в том числе Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, нейтрофильными гранулоцитами (НГ), эпителиальными клетками, плазматическими дендритными клетками (пДК) и т.д. ИФН-бета — вирусный или фибробластный ИФН, продуцируется фибробластами, ИФН-бета — иммунный — регуляторный ИФН, в основном продуцируется Т-лимфоцитами и естественными киллерными клетками (ЕКК). ИФН-альфа и ИФН-бета объединены в I тип, а ИФН-гамма отнесен ко II типу ИФН. В настоящее время уже известно, что I тип семейства человеческих ИФН включает еще и дополнительные виды, например лямбда, каппа, омега, ню. ИФН I и II типа реализуют свои эффекты через когнитивные рецепторные комплексы — соответственно интерфероновый альфа-рецептор (IFNAR) и интерфероновый гамма-рецептор (IFNGR), присутствующие на поверхностных мембранах различных клеток [18]. При первом контакте с вирусами происходит немедленная активация врожденного иммунитета, в частности, продукция интерферонов I типа (ИФН) и провоспалительных цитокинов, которые инициируют последующее более позднее включение в активную работу механизмов противовирусного адаптивного иммунитета. Выделившиеся из инфицированных вирусами клеток, ИФН I типа воздействуют на соседние незараженные клетки, активируя в них противовирусные защитные механизмы, создавая в них, таким образом, состояние, которое называют «противовирусным статусом». Вирусы, высвобождаемые из первично инфицированных клеток, неэффективно реплицируются в клетках, которые стали находиться в состоянии «противовирусного статуса» [9].

По мнению Malmgaard L. (2004) [5] ИФН являются краеугольным камнем врожденного противовирусного иммунитета и играют центральную роль в исходе вирусных инфекций, т.к. система ИФН обладает универсальным по своей сути механизмом уничтожения чужеродной ДНК и РНК. Действие ее направлено на распознавание, уничтожение любой генетически чужеродной информации (вирусов, бактерий, хламидий, микоплазм, патогенных грибов, опухолевых клеток и т.д.). Кроме выраженного противовирусного действия, система ИФН обладает также иммуномодулирующим, противоопухолевым, антипролиферативным эффектами.

Levin S. и Hahn T. еще в 1981 году [4] продемонстрировали, что при острой вирусной инфекции значительно повышаются уровни ИФН и более 70% клеток находятся в состоянии анти-вирусного статуса, т.е. защищены ИФН от заражения вирусами, в то время как при тяжелых вирусных инфекциях система ИФН дефектна, т.е. находится в состоянии функционального дефицита. Описано, что острая вирусная инфекция может приводить к истощению системы ИФН — транзиторной иммуносупрессии, что может в свою очередь приводить к присоединению вторичной инфекции. Не так давно описаны врожденные дефекты IFNAR-2 и IFNGR, которые сопровождались клиническими проявлениями снижения противовирусной резистентности [5, 11].

В то же время показано, что вирусы могут не только ускользать от воздействия ИФН, но и ингибировать их действие, нарушать их продукцию посредством разнообразных механизмов. Продemonстрировано, что большое количество вирусов продуцирует белки, имеющие возможность ингибировать синтез и продукцию ИФН-альфа и ИФН-гамма [10]. Герпесвирусы способны не только ускользать от внимания системы ИФН, но и активно используют контрмеры для борьбы с системой ИФН, блокируя различные механизмы, отвечающие за продукцию и секрецию ИФН-альфа, ИФН-бета, ИФН-гамма [6–8]. Описаны вторичные (приобретенные) дефекты в системе ИФН у лиц, страдающих повторными ОРВИ и различными герпесвирусными инфекциями, при этом в ряде случаев частота рецидивов хронической герпетической (HSV1) инфекции может достигать 16–24 эпизодов в год [2]. В то же время малоизученным, но чрезвычайно актуальным остается вопрос об особенностях состояния ИФН-статуса и других базисных механизмов противовирусного иммунитета у лиц, страдающих хронической герпе-

тической (HSV1) инфекцией с частыми рецидивами. Не менее актуальным, с нашей точки зрения, является определение значимости роли терапии ИФН-альфа и поиск адекватных методов интерфероно- и иммунотерапии при указанной патологии.

Целью исследования явилось изучение состояния системы интерферонов и основных механизмов противовирусного иммунитета при хроническом орофациальном герпесе, характеризующемся упорно-рецидивирующим течением, с дальнейшей разработкой методов интерфероно- и иммунотерапии.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 108 пациентов обоего пола (35 мужчин и 73 женщины), в возрасте от 20 до 55 лет, страдающих хроническим орофациальным герпесом, упорно-рецидивирующего течения. Частота рецидивов составила от 16 до 24 и более эпизодов в год. Давность заболевания колебалась от 1,5 до 10 и более лет. Ранее все пациенты получали лечение синтетическими противовирусными препаратами (Зовиракс (ацикловир), Валтрекс (валацикловир)). Однако проводимое лечение не предупреждало рецидива заболевания. Разработаны клинические критерии, характеризующие клинические особенности проявлений болезни, оценивающие тяжесть болезни, наличие и длительность продромального периода, лихорадку, длительность острого периода, болевой синдром, лимфоаденопатию, количество очагов и общую площадь кожно-слизистых поражений, быстроту выхода в ремиссию и длительность ремиссии. Наличие HSV1 в 100% случаев подтверждено методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и серодиагностики в периоде обострения заболевания. Оценка состояния пациентов с использованием клинических критериев проводилась трижды: до лечения, сразу же после лечения и через год после окончания курса интерфероно- и иммунотерапии.

Для оценки ИФН-статуса использовали метод Григорян С.С. и Ершова Ф.И. (1996) [1], с определением, в том числе, индуцированной продукции ИФН-альфа (индуктор — вирус Нью-Кастля) и ИФН-гамма (индуктор — стафилококковый энтеротоксин) в культуре мононуклеаров. Тестирование состояния основных клеточных механизмов врожденного и адаптивного противовирусного иммунитета проводили методом проточной цитометрии, используя проточный цитометр FACScan (Becton Dickinson, USA), после пробоподготовки цельной крови. Были использованы панели специфических моноклональных антител производства Immunotech (Becman Coulter) к поверхностным антигенам лимфоцитов. Определяли количество $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+CD56^+$, $CD4^+CD25^+$, $CD4^+HLA-DR^+$, $CD8^+HLA-DR^+$, $CD8^+CD25^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD56^+HLA-DR^+$, $CD19^+$. Определение концентрации сывороточных IgG, IgM, IgA проводили методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, активность оксидазных микробицидных систем нейтрофильных гранулоцитов (НГ) методом хемилюминесценции. Исследования ИФН-статуса и состояния иммунной системы проводили дважды: до и после лечения. Весь материал был подвергнут статистической обработке с использованием методов вариационной статистики с расчетом средних величин (M), ошибок средних величин ($\pm m$), средних квадратичных отклонений ($\pm \delta$). Достоверность различия между отдельными средними величинами определялась с помощью t -критерия Стьюдента. Наблюдаемые различия считались не случайными, когда вероятность « p » ошибочного принятия нулевой гипотезы не превышала 0,05. Вычисления проводились с использованием компьютерной программы Biostat 4.0 для Windows и DOS IBM-PC.

Результаты и обсуждение

Проведено клинико-anamnestическое исследование, в котором были оценены особенности клинической картины хронического орофациального герпеса, имевшего упорно-рецидивирующее течение. Оценка проводилась в соответствии с разработанными нами клиническими критериями. Так, частота обострений хронического орофациального герпеса составила в среднем $19,6 \pm 0,5$ эпизода в год, при этом длительность продромального периода от 6 до 24 часов имела место у 67,6% пациентов, в то время как более длительный продромальный период — от 25 до 48 часов — был отмечен у 32,4% пациентов. Тяжесть проявлений болезни в остром периоде была различной, однако следует отметить преобладание легкого течения болезни — в более чем 70% случаев. Длительность острого периода колебалась, на фоне лечения синтетическими противовирусными препаратами, от 7 до 14 дней и составила $10,9 \pm 0,3$ дня. Повышение температуры, познабливание, головная боль, изменение настроения в продромальном периоде и в первые 2–3 суток обострения болезни отмечены у 39,8%, выраженный болевой синдром — у 66,6%, лимфоаденопатия — у 52,8% пациентов. Как правило, кожно-слизистые очаги инфекции локализовались в типичных для пациента местах (верхняя и нижняя губы, крылья носа, носовые ходы, подбородок, щеки, ротовая полость). Количество очагов колебалось от 1 до 3. Общая площадь кожно-слизистых поражений составляла от $2,0 \text{ см}^2$ до 6 см^2 , в среднем — $4,9 \pm 0,1 \text{ см}^2$. Длительность ремиссии колебалась от 11 до 25 дней и составляла в среднем $18,9 \pm 0,4$ дня.

Дефекты ИФН-статуса были выявлены в 100,0% случаев, при этом у всех пациентов имело место значительное нарушение индуцированной продукции ИФН-альфа, а у 73,1% — ИФН-гамма. Различные нарушения Т-клеточного звена иммунной системы (дефицит $CD3^+$, и/или $CD3^+CD4^+$, и/или $CD3^+CD8^+$, и/или $CD3^+CD56^+$, повышение количества $CD4^+CD25^+$ лимфоцитов) обнаружены у 76,9% пациентов, дефицит естественных клеток-киллеров (ЕКК) ($CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$) — у 47,2%, гуморального звена (дефицит IgG и/или IgM) — у 29,6%, нейтрофильных гранулоцитов (нейтропения и/или дефект оксидазных систем) — у 66,7% пациентов. Таким образом, у всех пациентов преобладали комбинированные нарушения ИФН-статуса и иммунной системы в тех или иных комбинациях. Обращает внимание, что нарушения индуцированной продукции ИФН-альфа *in vitro* были выявлены во всех наблюдаемых случаях хронического упорно-рецидивирующего орофациального герпеса, вызванного HSV1. Как правило, уровни индуцированного ИФН-альфа были значительно ниже нижней границы референсных значений. Эта находка свидетельствует о невозможности системы ИФН больных с хронической HSV1-инфекцией при контакте с вирусной нагрузкой *in vivo* отвечать адекватным синтезом и секрецией ИФН-альфа, т.е. фактически о блокаде синтеза и секреции ИФН-альфа. Из этого следует, что система ИФН таких больных не способна адекватно отвечать на индукторы. При этом можно предположить, что даже если в первый момент их использования возможен минимальный ответ, то в дальнейшем система ИФН может быть надолго выведена из строя. Именно поэтому, с нашей точки зрения, просматривается отчетливая необходимость проведения на первых этапах лечения хронической упорно-рецидивирующей герпетической инфекции заместительной интерферонкорректирующей терапии, направленной на восстановление циркулирующего в крови ИФН-альфа до уровня, который был бы достаточен для осуществления полноценной противовирусной защиты и, по-возможности, максимальной элиминации вируса.

Терапевтический потенциал препаратов интерферонов в настоящее время находится в зоне особого внимания. В первую очередь речь идет об их использовании при большинстве различных вирус-ассоциированных болезней [9]. Следует отметить, что из всех известных ИФН-альфа в терапевтических целях преимущественно используется ИФН-альфа-2 [16]. При выраженном дефекте в системе ИФН — сниженных или низких уровнях продукции ИФН-альфа и/или ИФН-гамма в ответ на индукцию в системе *in vitro* при вирусных инфекциях — показана заместительная, интерферонкорректирующая и иммуномодулирующая ИФН-терапия. При этом предпочтение отдается безопасному и высокоэффективному отечественному препарату для системного и локального использования — рекомбинантному ИФН-альфа-2 в комплексе с антиоксидантами — Виферону [2].

Виферон — человеческий рекомбинантный ИФН-альфа-2 в сочетании с антиоксидантными добавками — витамином Е (альфа-токоферола ацетатом) и витамином С (аскорбиновой кислотой) в терапевтически эффективных дозах — выпускается в форме мази, геля и ректальных суппозиториях. В 1 г мази содержится 40 тыс МЕ ИФН-альфа-2 и в 1 мл геля содержится 36 тыс МЕ ИФН-альфа-2. Суппозитории Виферона в настоящее время выпускаются в 4 дозировках: — 150 тыс МЕ, 500 тыс МЕ, 1 млн МЕ и 3 млн МЕ ИФН-альфа-2.

Разработанная нами программа комбинированной интерферон- и иммунотерапии включала:

- проведение базисной интерферонотерапии — непрерывной системной виферонотерапии (ректальные суппозитории), с использованием дифференцированных доз, начиная с максимальных доз — 3–6 млн МЕ/сутки (заместительная интерферонкорректирующая терапия), с дальнейшим постепенным снижением доз каждые 3–4 недели (модулирующая интерферонотерапия) в течение 3–4 месяцев;
- реставрацию Т-звена иммунной системы с использованием ежемесячных 10-дневных прерывистых курсов Изопринозина (из расчета 50 мг/кг веса) в течение 3–4 месяцев;
- восстановление количества ЕКК, НГ и их фагоцитарной активности, гуморального звена с применением мультипотентного иммуностропного препарата Ликопид: 2 мг в сутки ежедневно — базисный 10-дневный курс, а далее поддерживающие дозы препарата 2 мг/сутки трижды в неделю в течение 1 месяца и дважды в неделю — 1 месяц.

При этом следует отметить, что использовалось последовательное чередование курсов Изопринозина и Ликопида на фоне базисной виферонотерапии.

С учетом того факта, что возможность элиминировать вирусы группы герпеса существует лишь в период их репликации, т. е. в период обострения, выстраивалась и тактика лечения. В остром периоде в начале проводимой терапии или в периоде обострения герпетической инфекции на первых этапах лечения доза Виферона удваивалась и подключались дополнительно: синтетический противовирусный препарат Фамвир (750 мг/сутки) на 5/7/10 дней, параллельно проводилась локальная терапия — Виферон гель с частотой обработки зоны слизисто-кожных поражений до 5–7 раз в сутки в течение 5/7/10 дней. Длительность терапии, проводимой в остром периоде, зависела от скорости регрессии клинических проявлений.

На фоне проводимой терапии имела место позитивная клинико-иммунологическая динамика. Так, через год после окончания курса интерферон- и иммунотерапии количество рецидивов хронического орофациального герпеса уменьшилось в 6,3 раза, — с $19,6 \pm 0,5$ до $3,4 \pm 0,08$ ($p \leq 0,001$). При этом более чем у 50% пациентов частота обострений составила не более

Таблица
Клиническая эффективность комбинированной интерферон- и иммунотерапии у лиц, страдающих хроническим орофациальным герпесом упорно-рецидивирующего течения

Клинические критерии	До лечения	После лечения	Достоверность различий (p)
Количество рецидивов хронического орофациального герпеса	$19,6 \pm 0,5$	$3,4 \pm 0,08$	$p \leq 0,001$
Длительность продромального периода (в часах)	$25,3 \pm 1,04$	$7,8 \pm 0,2$	$p \leq 0,001$
Длительность острого периода (в днях)	$10,9 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,3$	$p \leq 0,05$
Площадь кожно-слизистых очагов поражений (см ²)	$4,9 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,08$	$p \leq 0,05$
Длительность ремиссии (в днях)	$18,9 \pm 0,4$	$113,9 \pm 3,7$	$p \leq 0,001$

1–2 раз за год. Длительность продромального периода уменьшилась в 3,5 раза, а в ряде случаев (47,2%) он не имел какой-либо выраженности вообще. Отмечено, что повышение температуры, познабливание, головная боль, изменение настроения в продромальном периоде и в первые 2–3 суток обострения болезни, выраженный болевой синдром, лимфоаденопатия, наблюдаемые ранее, регрессировали полностью. Значительно уменьшилась выраженность клинических проявлений в остром периоде и его длительность. Так, если ранее длительность острого периода колебалась, на фоне лечения синтетическими противовирусными препаратами, от 7 до 14 дней и составляла в среднем $10,9 \pm 0,3$ дня, то через год после лечения она уменьшилась до $4,2 \pm 0,3$ ($p \leq 0,05$). Площадь кожно-слизистых очагов поражений уменьшилась в 2–2,5 раза. Значительно увеличилась длительность ремиссии с $18,9 \pm 0,4$ до $113,9 \pm 3,7$ ($p \leq 0,001$) дней (табл.).

Полное восстановление индуцированной продукции ИФН-альфа имело место у 66,7% пациентов, выраженная тенденция к восстановлению — у 24,1%, а сохраняющееся нарушение ответа на индукцию в системе *in vitro* — у 9,2% пациентов. По всей видимости, в последних случаях наблюдались врожденные дефекты синтеза ИФН-альфа, что коррелировало с клиническими проявлениями болезни — эти пациенты болели с детства, хуже всех ответили на лечение и нуждались в проведении дальнейшей заместительной интерферонотерапии. Восстановление уровней индуцированной продукции ИФН-гамма продемонстрировали 81,5% больных. Позитивная динамика восстановления Т-клеточного звена иммунной системы отмечена в 84,3% случаев, ЕКК — в 81,5%, гуморального звена — в 76,9%, количества и фагоцитарной активности НГ — в 86,1% и 91,6% случаев соответственно.

С нашей точки зрения, базисная пролонгированная терапия Вифероном является патогенетически обоснованным методом лечения хронического орофациального герпеса, имеющего упорно-рецидивирующее течение, поскольку хронизация и упорное рецидивирование инфекционного процесса связаны, в первую очередь, с дефектами функционирования системы ИФН и сочетающимися с ними различными повреждениями Т-клеточного звена иммунитета, ЕКК, гуморального звена, системы НГ, что можно трактовать как первичный или вторичный иммунодефицит (ИД) с вирусным инфекционным синдромом. В этих случаях базисная интерферонотерапия — дифференцированная виферонотерапия высокими, средними и низкими дозами при комбинированных ИД — должна сочетаться с направленной иммуномодулирующей терапией, способствующей оптимизации восстановления дефектных звеньев противовирусного

иммунитета. При этом, с нашей точки зрения, необходимо учитывать и различную по степени выраженности вирусного инфекционного синдрома и особенности нарушений иммунную систему при ИД. Заместительная терапия Вифероном показана лицам, имеющим первичные, генетически обусловленные, врожденные или приобретенные нарушения в системе ИФН. В случаях наличия первичных нарушений в системе ИФН пациенты нуждаются в проведении базисного курса восстановительной терапии, дающего возможность максимально элиминировать вирусные антигены, а далее необходимо осуществить подбор доз для проведения постоянной заместительной терапии Вифероном. Лицам с приобретенными поражениями в системе ИФН после проведения курса базисной терапии, как правило, показана иммунопрофилактика в критические для пациента периоды. В таких случаях иммунопрофилактика должна проводиться более низкими дозами препарата.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что применение Виферона у пациентов с упорно-рецидивирующими инфекциями, вызванными HSV1, имеет серьезное этио- и иммунопатогенетическое обоснование. Именно эти пациенты имеют глубокие нарушения в системе ИФН, выражающиеся в первую очередь в дефектах индуцированного синтеза ИФН-альфа и ИФН-гамма, что диктует необходимость проведения заместительной интерферонотерапии адекватными дозами Виферона на первом этапе лечения, с последующим снижением доз препарата вплоть до окончательной отмены. Проведение на этом фоне последовательной иммуномодулирующей терапии Изопринозином и Липидом дает выраженную иммунологическую эффективность за счет восстановления, более чем у 75% пациентов, нормального функцио-

нирования дефектных звеньев противовирусного иммунитета, что, в свою очередь, обуславливает позитивную клиническую эффективность у 84,3% пациентов, страдающих хроническим упорно-рецидивирующим орофациальным герпесом. ■

Литература

1. Григорян С.С., Еришов Ф.И. Методические принципы определения интерферонов статуса. Система интерферона в норме и при патологии. М., 1996. С. 147–155.
2. Нестерова И.В., Малиновская А.В., Тараканов В.А., Ковалева С.В. Интерферон- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. Изд.: Capricorn Publishing Inc., 2004. 160 с.
3. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference I. The interferon // Proc. R. Soc. London Ser. B Biol. Sci. 1957. Vol. 147. P. 258–267.
4. Levin S., Hahn T. Evaluation of the human interferon system in viral disease // Clin. Exp. Immunol. 1981. Vol. 46. P. 475–483.
5. Malmgaard L. Induction and regulation of IFNs during viral infections // J. Interferon Cytokine Res. 2004. Vol. 24, № 8. P. 439–454.
6. Melchjorsen J., Matikainen S., Paludan S.R. Activation and Evasion of Innate Antiviral Immunity by Herpes Simplex Virus // Viruses. 2009. Vol. 1. P. 737–759.
7. Mossman K.L., Ashkar A.A. Herpesviruses and the innate immune response // Viral Immunol. 2005. Vol. 18, № 2. P. 267–281.
8. Paladino P., Mossman K.L. Mechanisms Employed by Herpes Simplex Virus 1 to Inhibit the Interferon Response // Journal of Interferon & Cytokine Research. 2009. Vol. 29, № 9. P. 599–608.
9. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // J. Gen. Virol. 2008. Vol. 89. P. 1–47.
10. Weber F., Kochs G., Haller O. Inverse interference: how viruses fight the interferon system // Viral Immunol. 2004. Vol. 17, № 4. P. 498–515.
11. Zhang S.Y., Boisson-Dupuis S., Chapgier A. et al. Inborn errors of interferon (IFN)-mediated immunity in humans: insights into the respective roles of IFN-alpha/beta, IFN-gamma, and IFN-lambda in host defense // Immunol. Rev. 2008. Vol. 226. P. 29–40.

суппозитории мазь и гель

ВИФЕРОН®

ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АЛЬФА-2
С АНТИОКСИДАНТНЫМ КОМПЛЕКСОМ



ЖНВЛС

ГЕРПЕС И ЦИТОМЕГАЛИЯ

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С, D

ХЛАМИДИОЗ, МИКОПЛАЗМОЗ

УРЕАПЛАЗМОЗ

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ И БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ПИЕЛОНЕФРИТ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

ДИСБАКТЕРИОЗ

ЭНДОМЕТРИОЗ И ВУЛЬВОВАГИНИТ

МЕНИНГИТЫ

КАНДИДОЗ

ГРИПП И ОРВИ



- ВИФЕРОН® вошел в список ЖНВЛС*
- ВИФЕРОН® отпускается по фиксированным ценам

- Препарат разрешен к применению у беременных женщин и новорожденных детей
- Не вызывает побочных эффектов, имеет минимум противопоказаний и хорошо совместим с другими лекарствами
- Эффективность подтверждена ведущими клиницистами



Ферон

ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

* жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства

Адрес: 125424 г. Москва, Волоколамское ш., д. 73
 Производство: ООО «ФЕРОН» 123098 г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18, корп. А
 тел./факс (495/499) 193-3060, 646-1219 многоканальный
 электронная почта: viferon@rol.ru; аспект web-сайта: <http://www.viferon.ru>
 информационный сайт: <http://www.interferon.ru>

Реклама

Мелоксикам в лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата

Н. В. Чичасова, доктор медицинских наук, профессор

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Ключевые слова: ревматоидный артрит, спондилоартропатии, остеоартроз, болевой синдром, селективный ингибитор циклооксигеназы-2, парентеральная форма, пироксикам.

От болей в суставах и позвоночнике при различных ревматических заболеваниях страдают миллионы людей, боли в периартикулярных тканях и мышцах сопровождают многие заболевания либо возникают как самостоятельное страдание. Наиболее распространенными заболеваниями, протекающими с хроническим болевым синдромом, являются ревматоидный артрит (РА), спондилоартропатии (СА) и остеоартроз (ОА). В различные периоды жизни боль в связи с поражением компонентов опорно-двигательного аппарата встречается у 20–45% населения земного шара, чаще у женщин, чем у мужчин, и в старших возрастных группах [1].

Хронический характер болевого синдрома большинства ревматических заболеваний обусловлен развитием воспаления в синовиальной оболочке суставов в связи с гиперпродукцией большого количества провоспалительных агентов, модуляцией функции иммунокомпетентных клеток и их пролиферацией, деструктивным действием протеаз [2]. Даже ОА — заболевание, которое принято относить к дегенеративным поражениям суставов, также характеризуется развитием синовита и является показанием для назначения препаратов, купирующих воспалительный процесс. Болевой синдром неизбежно сопутствует воспалению в суставе, хотя его интенсивность не всегда коррелирует с выраженностью воспаления.

Противовоспалительная терапия хронических воспалительных артропатий проводится длительно, так как при таких заболеваниях, как РА, СА, спонтанные ремиссии практически



Рис. 1. Сопутствующие заболевания у 9704 больных, леченных НПВП врачами общей практики [4]

отсутствуют. Поэтому больные вынуждены многие месяцы и годы принимать средства, уменьшающие боль и воспаление. Необходимость длительной терапии предьявляет симптоматическому лечению требования быстрого развития эффекта, выраженности эффекта, переносимости при длительном приеме.

Лечение больных ОА осложняется пожилым возрастом большинства больных, наличием у них сопутствующих заболеваний и необходимостью сопутствующей терапии. Все эти факторы относятся к факторам риска развития осложнений противовоспалительных препаратов. Проблема коморбидности при ОА всегда беспокоит клиницистов. В последние годы появляются все новые данные о частоте сопутствующей патологии у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в первую очередь у больных ОА. По данным обследования более 9000 больных в Сербии [3] (рис. 1) сопутствующая патология выявлялась более чем у 60% пациентов. В исследовании случай-контроль [4], проведенном в Великобритании, при срав-

нении частоты развития коморбидности у 11375 больных ОА в сравнении с 11780 лицами без ОА было выявлено увеличение частоты при ОА: ожирения в 2,25 раза, гастрита в 1,98 раза, флебитов в 1,8 раза, грыж диафрагмы в 1,8 раза, ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,73 раза, дивертикулеза кишечника в 1,63 раза. По мнению многих авторов наиболее частыми коморбидными состояниями являются артериальная гипертензия, ИБС и диабет [3–9]. С одной стороны, они являются общеизвестными факторами риска непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). С другой стороны, прием НПВП усугубляет течение артериальной гипертензии (АГ), уменьшает эффективность антигипертензивной терапии, может усугубить застойную сердечную недостаточность (ЗСН) [10–13]. Нарастание частоты НПВП — гастропатии у лиц пожилого возраста хорошо известно (рис. 2). В меньшей степени освещено в литературе, что прием НПВП в 2 раза увеличивает риск развития ЗСН и двукратно увеличивает риск госпитализации по поводу ЗСН [12, 13], а у лиц,

имеющих ЗСН, прием НПВП увеличивает риск ее нарастания в 10,5 раз [12].

Таким образом, требования к медикаментозной терапии, способной уменьшить выраженность воспаления и боли, с учетом необходимости длительного приема препаратов определяются выраженностью анальгетического и противовоспалительного эффекта и их безопасностью.

Селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) мелоксикам широко используется в медицинской практике. Мелоксикам является производным оксикамовой кислоты и имеет большой период полувыведения: максимальная концентрация (C_{max}) в плазме после приема 15 мг препарата достигается через 7 часов, время полувыведения составляет 20–24 часа, поэтому он назначается 1 раз в день в дозе 7,5 или 15 мг, что удобно для пациента. Мелоксикам структурно отличается от других ЦОГ-2 ингибиторов, например «коксибов», и связывается с верхней частью канала ЦОГ-2, а не с боковой частью этого фермента, как целекоксиб. Мелоксикам хорошо связывается с белками плазмы (99,5%) и легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет 45–57% от концентрации в плазме [10].

Эффективность мелоксикама оценена в ряде крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) при ОА (исследования MELISSA, $n = 9323$; SELECT, $n = 8656$; в США, $n = 774$), при РА ($n = 894$), анкилозирующем спондилоартрите (АС) ($n = 473$) (рис. 2, 3). Было показано, что эффективность мелоксикама при лечении больных ОА равна эффективности неселективных НПВП (диклофенака, пироксикама) [14], а переносимость намного лучше [17, 18] (рис. 4). Препарат продемонстрировал равнозначную эффективность с неселективными НПВП и при РА, и при анкилозирующем спондилоартрите [15, 16].

В последнее время во врачебную практику внедрена новая парентеральная форма мелоксикама для внутримышечного введения. Необходимость создания этой формы связана с тем, что, в связи со значительным временем полувыведения мелоксикама, его концентрация при приеме таблетированной формы стабилизируется в крови пациента только на 3–4 день. Поэтому для быстрого купирования выраженной или острой боли и была разработана парентеральная форма. Фармакокинетические исследова-

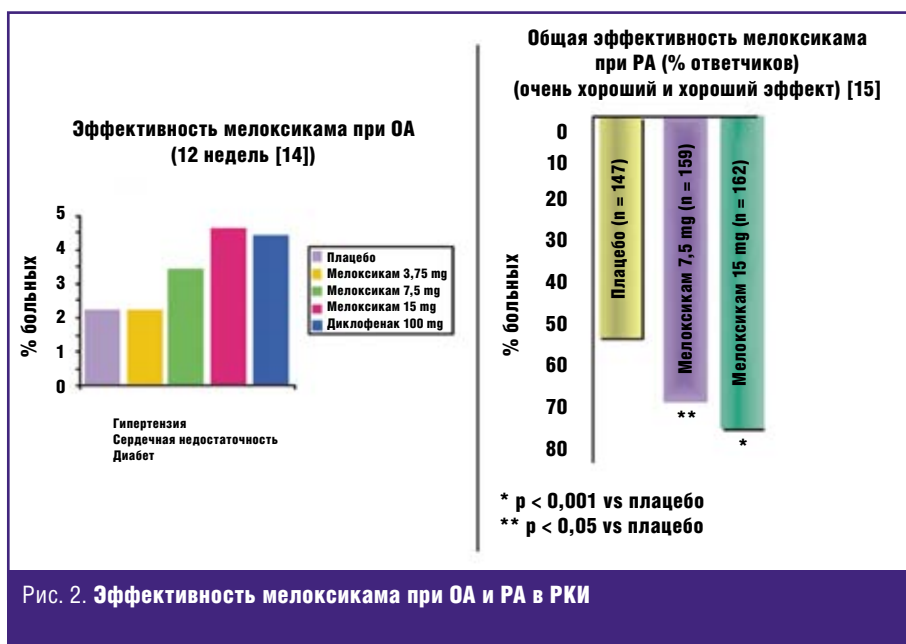


Рис. 2. Эффективность мелоксикама при ОА и РА в РКИ

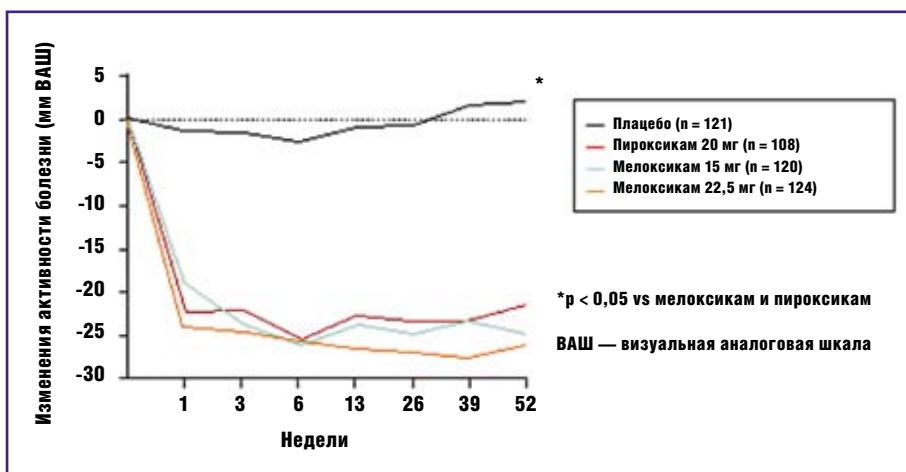


Рис. 3. Эффективность мелоксикама при АС в РКИ [16]

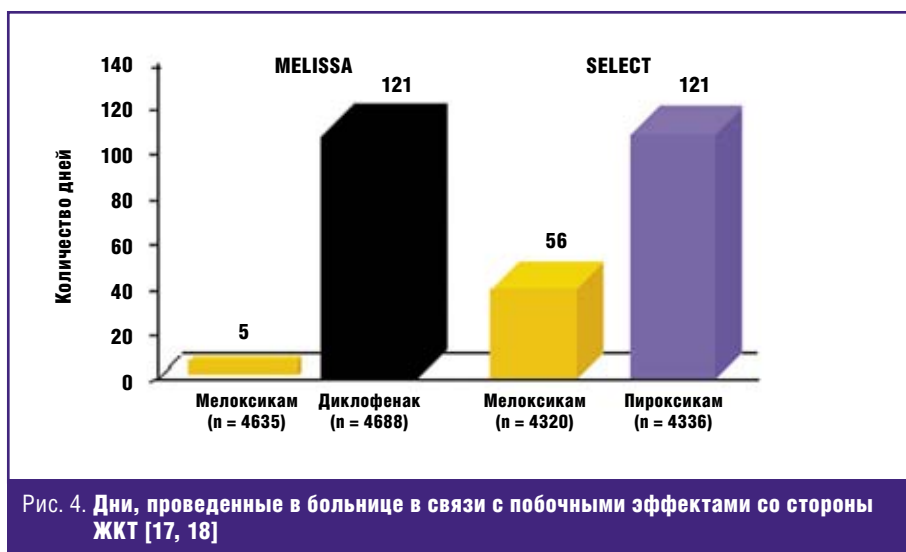


Рис. 4. Дни, проведенные в больнице в связи с побочными эффектами со стороны ЖКТ [17, 18]

ния показали, что внутримышечное применение мелоксикама приводит к более быстрой абсорбции препа-

рата, чем при его пероральном применении; максимальная плазменная концентрация достигается уже через

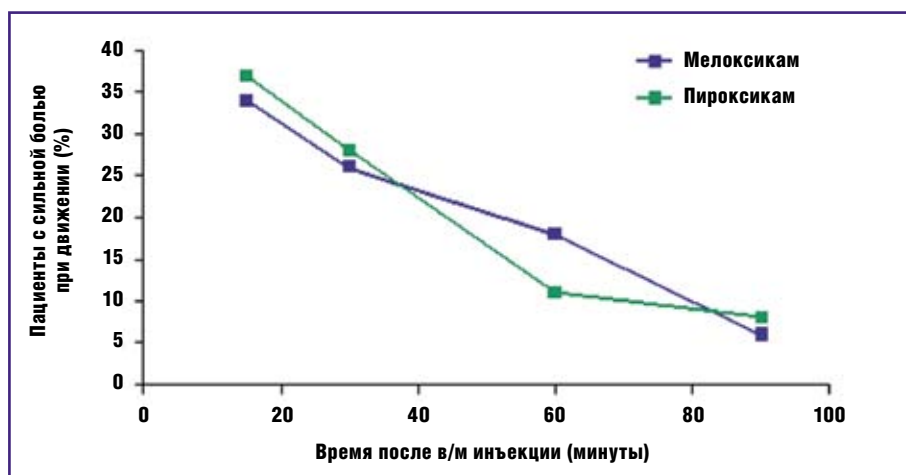


Рис. 5. Мелоксикам: начало эффекта при острой боли

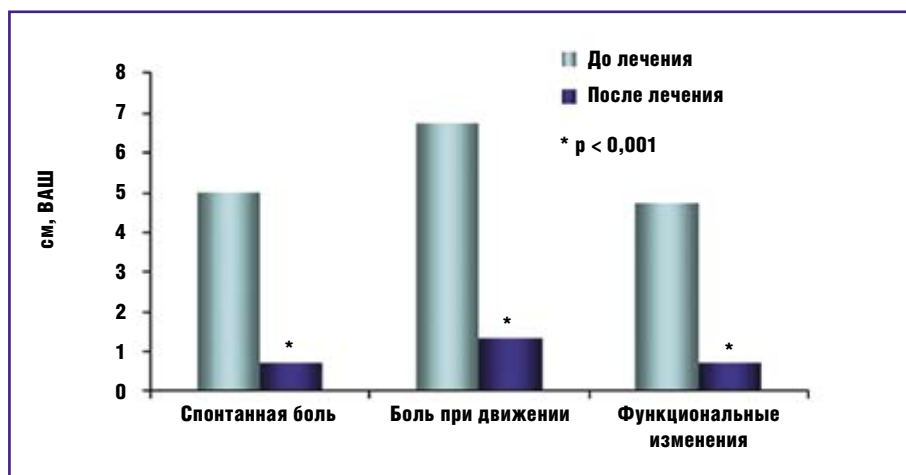


Рис. 6. Динамика спонтанной боли, боли при движении и функциональных ограничений после полного курса лечения мелоксикамом [22]

1,5 часа после в/м введения по сравнению с 5–7 часами после перорального применения [19]. При этом 90% C_{max} достигается уже через 30–50 минут после инъекции. Такое увеличение абсорбции определяет более быстрое начало действия мелоксикама, вводимого в/м, по сравнению с пероральным применением (рис. 5).

Чтобы в/м введение могло рассматриваться как альтернатива пероральному способу введения, необходима очень хорошая локальная переносимость. Однако многие НПВП плохо переносятся при в/м введении, вызывая локальное раздражение тканей и некроз, часто в сочетании с системными неблагоприятными явлениями [20]. При работе на кроликах было показано, что локальная переносимость мелоксикама лучше, чем у других НПВП. После его в/м введения не было обнаружено гистопатологических изменений, в то время как при использовании пироксикама или

диклофенака развивалась обширная зона некроза.

Преимущество использования в/м формы мелоксикама по сравнению с таблетированной было продемонстрировано при РА [20, 21], при ОА [21], при люмбаго-ишемическом синдроме [22]. Российское многоцентровое исследование по изучению эффективности в/м формы мелоксикама в лечении 670 больных с патологией суставов (ОА — 384 больных и РА — 286 больных) показало, что эффект при введении мелоксикама в мышцу развивается у большинства больных уже в течение первого часа после 1-й инъекции, нарастает в течение первых трех дней и далее продолжает нарастать при переходе на пероральную форму, так что к концу курса лечения было получено достоверное уменьшение боли (в покое и при движении) и улучшение функции (рис. 6).

Такой ступенчатый способ назначения мелоксикама — в/м инъекции

препарата в течение трех дней и последующий переход на таблетированную форму может быть особенно полезен при лечении артроза межпозвоночных суставов и при других причинах болей в спине (остеохондроз), где выраженность и острота боли может быть гораздо большей, чем при ОА периферических суставов. При сравнении эффективности и переносимости парентеральных форм мелоксикама и пироксикама при лечении острых болей в области плечевого сустава у 599 больных через 7 дней степень уменьшения боли была равной в обеих группах больных. Однако мелоксикам обладал более быстрым началом действия: в первые 3 дня терапии боль уменьшалась при инъекциях 7,5–15 мг мелоксикама у большего числа больных, чем среди получавших инъекции 20 мг пироксикама [23]. Это объясняется различиями в фармакокинетике этих двух препаратов (мелоксикам достигает стабильной концентрации в плазме через 3–4 дня, а пироксикам — через 7–10 дней). Следует учитывать, что пироксикам является одним из наиболее плохо переносимых НПВП, применение которого в пожилом возрасте у больных ОА крайне нежелательно, поэтому пироксикам обычно используют при лечении молодых людей, не имеющих сопутствующей патологии. Быстрое уменьшение спонтанной боли и боли при движении происходит при использовании парентеральной формы мелоксикама в лечении обострения люмбаго-ишемического синдрома (радикулопатия, миофасциальные и мышечнотонические расстройства) [22], когда быстрота развития эффекта необходима не только из-за выраженности боли, но и для предупреждения развития эффекта «вторичной гипералгезии» и хронизации патологического процесса. Назначение мелоксикама в/м позволило добиться уменьшения через 1 час после 1-й инъекции спонтанной боли примерно в 2 раза, а боли при движении — более чем в 2 раза, а после 3-й инъекции — соответственно на 77% и 78%.

Безопасность мелоксикама при лечении основных заболеваний суставов и позвоночника ревматологического профиля была оценена в метаанализе 1999 года [24], который включил данные 10 исследований (рис. 7). По данным метаанализа результатов 10 опубликованных исследований мелоксикам имел преимущества перед диклофенаком, пироксикамом и напроксеном:

- по числу осложнений со стороны ЖКТ: снижение риска на ~36%;
- по частоте отмены из-за осложнений со стороны ЖКТ: снижение риска на ~41%;
- по частоте перфораций, язв, кровотечения из верхних отделов ЖКТ: снижение риска на ~48%;
- по частоте развития диспепсии: снижение риска на ~27%.

В рандомизированных клинических исследованиях была показана высокая безопасность мелоксикама. За последнее десятилетие накоплен большой опыт использования мелоксикама в реальной клинической практике, когда лечение проводится пациентам самого различного возраста, имеющим сопутствующие и подчас тяжелые заболевания, получающим различные медикаменты, что усложняет проведение анальгетической и противовоспалительной терапии.

Представленные Zeidler H. и соавт. [25] данные о результатах лечения 13 307 больных с патологией суставов в обычной врачебной практике в Германии позволяют оценить место мелоксикама по мнению 2155 врачей. Большая часть пациентов (60%) до назначения мелоксикама получала другие НПВП: в 43,2% случаев их назначение не было эффективным, а у каждого 5-го больного — не переносимым. В этой группе больных частота нежелательных реакций, приведших к отмене препарата при приеме 7,5 мг/сутки мелоксикама, составила 0,7% и 15 мг/сутки — 0,6%; развитие осложненных язв ЖКТ отмечено у 2 из 8652 больных, получавших 7,5 мг/сутки мелоксикама, и еще у 2 из 4448 больных при суточной дозе мелоксикама 15 мг. Напомним, что применение неселективных НПВП приводит к развитию язв верхних отделов ЖКТ в 12–19% случаев, а осложненных язв примерно в 0,4% случаев [26]. При этом у многих больных (до 80%) возникновение язвенного повреждения слизистой ЖКТ происходит безболезненно [26], что препятствует своевременному назначению гастропротективной терапии.

В проведенном фармакоэкономическом исследовании безопасности мелоксикама у больных, имеющих факторы риска развития НПВП-гастропатии, по сравнению с другими НПВП [27] были получены очевидные подтверждения достоверно лучшей переносимости мелоксикама (табл. 1), в том числе по частоте развития кро-

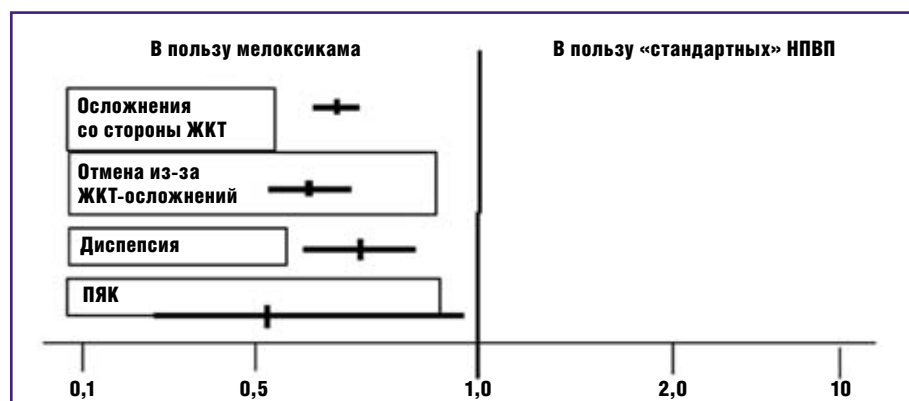


Рис. 7. Переносимость мелоксикама: заключение по результатам метаанализа [24]

вотечения из верхних отделов ЖКТ (рис. 8).

Проблемы НПВП-гастропатии довольно часто обсуждаются в литературе. Реже приводятся данные об осложнениях со стороны почек. Неселективные НПВП вызывают снижение уровня простагландинов почек, что приводит к нарушению экскреции Na, задержки жидкости, развитию артериальной гипертензии или ухудшению ее течения. При этом уменьшается эффективность антигипертензивных препаратов, что диктует необходимость тщательного мониторинга АД и коррекции дозы бета-блокаторов, ингибиторов анги-

отензинпревращающего фермента (АПФ), диуретиков. По результатам патолого-анатомических исследований у больных РА, которые вынуждены годами принимать полноценные терапевтические дозы неселективных НПВП, в 60–100% отмечается интерстициальный нефрит. Возможно развитие острой почечной недостаточности (ОПН). Тщательный анализ риска развития ОПН у больных пожилого возраста проведен в США [28]. По программе оценки эффективности и безопасности лекарственных средств, назначенных между 1999 и 2004 гг. лицам старше 65 лет, были оценены побочные эффекты НПВП при условии

Таблица 1
Переносимость мелоксикама у больных с факторами риска ЖКТ-осложнений (фармакоэкономическое исследование) [22]

	Мелоксикам n = 2530	НПВП n = 1996	P
Побочные эффекты	2,5%	3,6%	0,04
Побочные эффекты ЖКТ	1,8%	3,2%	0
Диспепсия	0,08%	0,35%	0,05
Боли в животе	0,91%	1,9%	0,01
Гастрит	0,08%	0,6%	0
ЖКТ-кровотечение	0,08%	0,5%	0,01

Таблица 2
Ассоциация между ОПН и приемом НПВП (RR и 95% CI) [22]

Препарат	Конечная точка — ОПН, приведшая к госпитализации (n = 870)	Конечная точка — все случаи ОПН (n = 962)
Целекоксиб	1,0	1,0
Рофекоксиб	1,50 (1,25–1,81)	1,45 (1,21–1,73)
Вальдекоксиб	1,02 (0,74–1,40)	1,01 (0,74–1,38)
Диклофенак	0,88 (0,57–1,39)	0,98 (0,6–1,41)
Ибупрофен	1,42 (1,12–1,89)	1,57 (1,25–1,96)
Индометацин	3,12 (2,40–4,04)	2,84 (2,21–3,65)
Мелоксикам	0,83 (0,60–1,14)	0,93 (0,56–1,55)
Напроксен	1,07 (0,82–1,41)	1,13 (0,87–1,48)

Таблица 3

Риск развития ИМ у пациентов с текущим приемом рецептурных НПВП (мелоксикам, целекоксиб и рофекоксиб) по сравнению с текущим приемом диклофенака [31]

	Случай	Контроль	Скорректированный относительный риск	Доверительный интервал
Исследование GPRD (UK)				
Диклофенак	438	1306	1	–
Мелоксикам	53	158	0,46	От 0,15 до 1,48
Целекоксиб	87	252	0,95	От 0,34 до 2,66
Рофекоксиб	85	302	0,91	От 0,35 до 2,33
Исследование RAMQ (Canada)				
Диклофенак	885	3111	1	–
Мелоксикам	79	424	0,63	От 0,49 до 0,81
Целекоксиб	2401	8577	0,99	От 0,90 до 1,08
Рофекоксиб	1862	6086	1,11	От 1,01 до 1,21
Исследование VA (US)				
Диклофенак	432	2227	1	–
Мелоксикам	37	133	0,81	От 0,50 до 1,32
Целекоксиб	479	2119	1,01	От 0,88 до 1,16
Рофекоксиб	435	1601	1,23	От 1,06 до 1,44

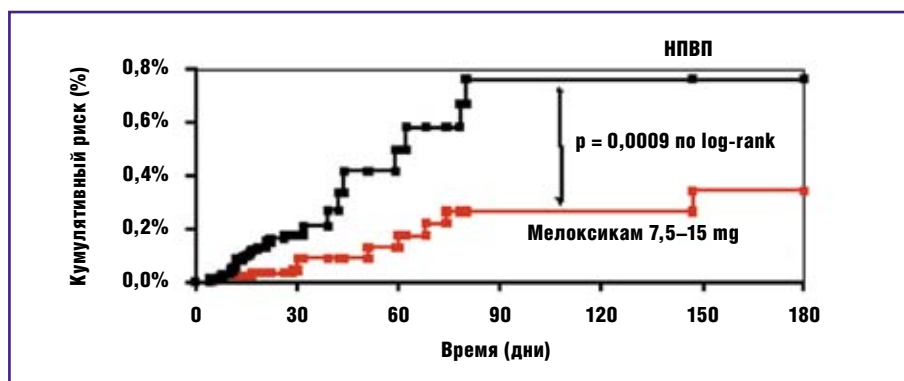


Рис. 8. Переносимость мелоксикама: перфорации, обструкции, кровотечения при использовании терапевтических доз

их приема 6 и более месяцев. Больные, получавшие два НПВП одновременно, из исследования были исключены. Из 183446 пациентов, средний возраст которых составил 78 лет, ОПН, приведшая к госпитализации, отмечена была у 870 пациентов. Наиболее частым НПВП, назначенным этой группе больных, был целекоксиб, его принимал каждый третий пациент. В табл. 2 приведены относительный риск и 95% доверительный интервал развития ОПН при приеме различных НПВП в сравнении с целекоксибом. Достоверное увеличение риска развития ОПН на 50% и 100% получены для ибупрофена и индометацина соответственно. Из таблицы видно, что мелоксикам имеет наименьший риск развития ОПН среди проанализированных селективных и неселективных НПВП.

Обе эти сводки представляют несомненный интерес для клиницистов, так как основаны не на результатах научных исследований, а на основании сообщений практикующих врачей.

В последние годы обсуждается еще один аспект безопасности НПВП — возможность усугубить течение сердечно-сосудистых заболеваний. Теоретически нарастание тромботического риска селективных ингибиторов циклооксигеназы 2-го типа может быть обусловлено их ингибированием простагландин-12 («анти-тромбогенный» простагландин), относительным увеличением синтеза тромбоксана A2 («тромбогенный» простагландин) при применении у больных с РА или системной красной волчанкой, то есть при заболеваниях, при которых риск тромбозов увеличен. После того как были получены данные о некотором увеличении риска сердечно-

сосудистых заболеваний на фоне применения рофекоксиба [29], был проведен ряд дополнительных исследований влияния НПВП на функции сердечно-сосудистой системы. В 2001 году были доложены результаты метаанализа результатов лечения мелоксикамом 27000 больных [30]. По этим данным частота сердечно-сосудистых нежелательных реакций при лечении мелоксикамом не была выше, чем при использовании неселективных НПВП. Имеется сообщение о пробном исследовании применения мелоксикама в дозе 15 мг внутривенно при остром коронарном синдроме у 60 пациентов, получавших стандартное лечение Аспирином и Гепарином, в сравнении с 60 больными, получавшими такие же дозы Аспирина и Гепарина без назначения мелоксикама. Оказалось, что добавление мелоксикама к стандартной терапии при оценке исходов острого коронарного синдрома (рецидив стенокардии, инфаркт миокарда (ИМ) или смертельный исход) привело к уменьшению частоты отрицательных исходов с 38,3% до 15% во время пребывания в стационаре и с 48,3% до 26,7% через 90 дней после лечения [31].

Риск развития острого ИМ при использовании селективных и неселективных НПВП был оценен в трех популяциях в трех странах (Великобритания, Канада и США) [32]. Целью исследования было оценить риск развития ИМ у пациентов, принимающих ингибиторы ЦОГ-2, мелоксикам и другие

НПВП, по сравнению с диклофенаком; проверить сопоставимость данных по трем популяциям; всего проанализировано 60 473 случая лечения НПВП и 248 768 случаев контроля. Были получены следующие результаты:

- В одной когорте мелоксикам был связан со сниженным риском развития ИМ, в двух — не было установлено какого-либо эффекта (хотя относительный риск в обоих исследованиях был снижен).
- В одной когорте напроксен был связан со сниженным риском развития ИМ, а в двух — риск был несколько повышен.
- В двух когортах риск развития ИМ при приеме рофекоксиба был несколько повышен по сравнению с диклофенаком.
- В одной когорте было обнаружено небольшое увеличение риска для ибупрофена по сравнению с диклофенаком.
- Не было обнаружено различий между целекоксибом и диклофенаком.
- В GPRD (Великобритания) не было обнаружено значительных различий, хотя относительный риск для мелоксикама был ниже 1,0, а для напроксена был несколько повышен.

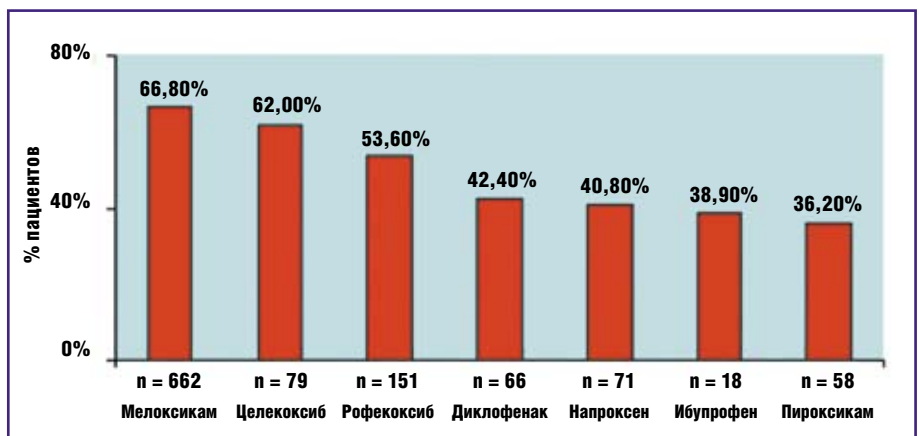


Рис. 9. Терапевтический «успех» мелоксикама по сравнению с другими НПВП [33]

- В RAMQ (Канада) было обнаружено небольшое статистически значимое увеличение риска при приеме рофекоксиба и снижение риска при приеме мелоксикама и напроксена.
 - В VA (США) было обнаружено небольшое, но статистически значимое увеличение риска для рофекоксиба, напроксена и ибупрофена и снижение риска для мелоксикама.
- Риск развития ИМ у пациентов с текущим приемом рецептурных НПВП (мелоксикам, целекоксиб и рофекоксиб)

по сравнению с текущим приемом диклофенака представлен в табл. 3.

Таким образом, по результатам РКИ и пострегистрационных исследований мелоксикама:

- Выявлена его отчетливая анальгетическая и противовоспалительная активность при хронических заболеваниях суставов и позвоночника, а также при острых болевых синдромах (люмбаишалгии).
- Подтверждена по результатам реальной клинической практики при лече-



КРАСОТА ДВИЖЕНИЙ — ДВИЖЕНИЯ БЕЗ БОЛИ И ПРЕГРАД!

Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

Применяется при воспалительных и дегенеративных заболеваниях суставов сопровождающихся болевым синдромом:

- артрозы,
- остеоартроз
- ревматоидный артрит,
- болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилоартрит).

МОВИКС®

МЕЛОКСИКАМ



Регистрационное удостоверение № ЛСР-004672/09

нии многотысячных когорт больных высокая желудочно-кишечная переносимость, ранее выявленная в двойных слепых контролируемых исследованиях.

- Широкомасштабные фармако-эпидемиологические исследования подтверждают низкий риск тяжелых побочных эффектов со стороны ЖКТ, ранее установленных в контролируемых клинических испытаниях и в процессе метаанализа.
- Не отмечено увеличения частоты кардиоваскулярной токсичности.

Эти данные подтверждает и исследование IMPROVE [33], в котором оценивался «терапевтический успех» мелоксикама при ОА. Для оценки «терапевтического успеха» были приняты следующие параметры (конечная точка): завершение исследования без перехода на прием другого НПВП или завершение исследования и отсутствие необходимости принимать НПВП. Мелоксикам был назначен 662 больным и другие НПВП — 647 больным. Конечной точки достигли 67% из группы больных, принимавших мелоксикам, и 45% больных из группы сравнения ($p < 0,0005$) (рис. 9). Отмена лечения из-за побочных реакций была соответственно у 12% и 20% больных, из-за отсутствия эффекта — у 16% и 28% больных. Приверженность больных приему мелоксикама свидетельствует о высокой эффективности этого препарата. ■

Литература

- Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата // Врач. № 4. 2002. С. 15–19.
- Scott D. Text book of rheumatology. Philadelphia. 1999.
- Damjanov M. // VI International Meeting, Crete, 2008.
- Kadam U. T., Jordan K., Craft P. R. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales // Ann. Rheum. Dis. 2004, 63: 408–414.
- Caporali R., Cimmino M. A., Sazzi-Putini P. et al. Osteoarthritis in general and specialist practice in Italy: the AMICA study // Sem. Arthr. Rheum. 35: 31–37.
- Верткин А.Л., Наумов А.В. Остеоартроз: стратегия ведения больных при соматической патологии // РМЖ. 2007, том 15, № 4.
- Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта // РМЖ. 2008, том 16, № 7.
- Rosemann T., Laux G., Szecsenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients // J. Orthoped. Surg. 2007, 2: 12.
- Van Dijk G. M., Venhof C., Schellevis F. et al. Comorbidity, limitation in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee // BMS Musculoskeletal Disord. 2008, 9: 95–99.
- Warkman J. C. Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? // Ann. Rheum. Dis. 2007, 41: 1163–1173.
- Савенков М.П., Бродская С.А., Иванов С.Н., Судакова Н.И. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ // РМЖ. 203, № 19: 1056–1059.
- Page J., Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients // Arch. Int. Med. 2000, 160: 777–784.
- Heerdink E. R., Leufkens H. G., Herings R. M. C. et al. NSAIDs associated with increase risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics // Arch. Int. Med. 1998, 158: 1108–1112.
- Yocum D., Fleishmann R., Dalgin P. et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple doses, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators // Arch. Int. Med. 2000. V. 160. P. 2947–2954.
- Lemmel E. M. Efficacy meloxicam in the treatment of rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, placebo-controlled trial // J. Rheum. 1997, 24: 282–290.
- Dougados M., Gueguen A., Nakache J.-P. et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one-year versus 6-weeks nonsteroidal antiinflammatory drug trial // Rheumatology. 1999. V. 38. P. 235–244.
- Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study // J. Rheum. 1998, 37: 937–945.
- Dekueker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor meloxicam compared with piroxicam: results of the Safety Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis // J. Rheum. 1998, 37: 946–951.
- Davies N. M., Skjold N. M. Clinical pharmacokinetics of meloxicam: a cyclooxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug // Clin. Pharmacokinet. 1999, V. 36: 115–126.
- Combe B., Velicitat P., Garson N., Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients // Inflamm. Res. 2001, V. 50, Suppl. 1: S10–16.
- Цветкова Е.С. Эффективность и переносимость ступенчатой терапии мовалисом (мелоксикамом) при ревматических заболеваниях // Тер. архив. 2004, № 12, 78–80.
- Алексеев В.В. Применение мелоксикама в лечении люмбаго и люмбагии // РМЖ. 2003, том 7, № 11: 416–418.
- Vidal L., Kneer W., Baturone M. et al. Meloxicam in acute episodes of soft-tissue rheumatism of the shoulder // Inflamm. Res. 2001, V. 50, Suppl. 1: S24–29.
- Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials // Am J Med. 1999; 107 (6A): 48S–54S.
- Zeidler H., Kaltwasser J. P., Leonard J. P. et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice: postmarketing observational cohort study of 13307 patients // J. Clin. Rheum. 2002. V. 8. P. 305–315.
- Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAIDs induced gastrointestinal complications // J. Rheum. 1999. V. 26 (Suppl. 56). P. 18–24.
- Martin R. M., Biswas P., Mann R. D. The incidence of adverse events and risk factors for upper gastrointestinal disorders associated with meloxicam use amongst 19087 patients in general practice in England: cohort study // Br. J. Clin. Pharmacol. 2000, V. 50: 35–42.
- Winkelmeyer W. C., Waikar S. S., Mogun H., Solomon D. H. Nonselective and Cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs and acute kidney injury // Am. J. Med. 2008, 121: 1092–1098.
- Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. «Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. 2000, 343: 1520–1528.
- Singh G. Meloxicam does not increase the risk of acute myocardial infarction, congestive heart failure, edema or hypertension compared to NSAIDs: results from a pooled analysis of 27039 patients [abstract] // Eur. Congress of Rheumatology. Prague, 2001, June 13–16.
- Altman R., Luciani H. L., Muntaner J. et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: The Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment –2 (NUT-2) Pilot Study // Circulation. 2002, V. 196: 191–195.
- Lewis M. F., Miller D. R., Rahme E. et al. Pharmacoeconomic Drug Saf. 2006; 15: S59.
- Singh G., Triadafilopoulos G. Meloxicam has a low risk of serious gastrointestinal complication: pooled analysis of 27039 patients: the results of the IMPROVE trial // EULAR Congress. 2001, Prague.

Ревматическая полимиалгия: сложности диагностики

С. И. Овчаренко, доктор медицинских наук, профессор

И. С. Щедрина, кандидат медицинских наук

М. П. Троицкая

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит, дифференциальный диагноз, лихорадка, мышечная скованность, туннельные синдромы, системные ГКС, метилпреднизолон, Метипред.

Ревматическая полимиалгия (РП) — системное воспалительное заболевание неясной этиологии, встречающееся у людей пожилого возраста, характеризующееся болями и скованностью мышц плечевого и/или тазового пояса, часто сочетающееся с височным артериитом. Проведенные исследования показали, что в 16–21% случаев у пациентов с РП развивается гигантоклеточный артериит и у 40–60% пациентов с височным артериитом развивается РП [1]. Начинается РП исключительно в пожилом возрасте (крайне редко болезнь поражает более молодых лиц — 45–49 лет). За последние годы, по мере роста осведомленности врачей, число диагностированных случаев постоянно увеличивается [2].

Несмотря на то, что изучением РП занимаются более 50 лет, этиология заболевания остается неизвестной. Доказана наследственная предрасположенность к этому заболеванию [3]. Предполагается роль вирусной или бактериальной инфекции. В круг возбудителей, которые могут вызывать данное заболевание, в настоящее время включают *parvovirus*, аденовирус, вирус гриппа, а также *Chlamydia pneumoniae*, стимулирующие иммунную систему у генетически предрасположенных индивидуумов [3]. Возможна роль стрессовых ситуаций и переохлаждения в развитии РП.

Несмотря на название, РП — это системное заболевание суставов, без каких-либо признаков поражения

мышечной ткани. Многочисленные исследования биоптатов болезненных мышц не выявили морфологических изменений.

Заболевание, как правило, начинается остро, среди полного здоровья. Больной ложится спать, а утром не может встать с постели из-за выраженной боли и скованности. Нередко начало заболевания связывают с перенесенной ОРВИ. Иногда развернутой клинической картине предшествует бессимптомное повышение СОЭ или длительный лихорадочный синдром, что заставляет включать РП в круг диагностического поиска при «лихорадке неясного генеза» у пожилых [1].

Наиболее характерным проявлением РП является синдром поражения опорно-двигательного аппарата: боль и скованность в проксимальных отделах конечностей. В 100% случаев поражения симметричны. Постоянные боли режущего, тянущего, рвущего характера резко усиливаются при движении. Характерна утренняя скованность. Кроме того, ощущение скованности появляется после любого периода неподвижности. Интенсивность болей четко связана с активностью болезни. В покое боли обычно стихают, хотя в 25–30% случаев сохраняются. Часто беспокоят ночные боли, которые усиливаются под влиянием тяжести тела, сдавления; сон из-за этого становится прерывистым, отдых нарушается [2]. Симптоматика болезни постепенно нарастает и через 2–6 недель достигает пика, при этом объективные изменения невелики. При пальпации мышц болезненность небольшая или отсутствует вообще. Нет ни атрофий,

ни инфильтраций в мышцах плечевого и тазового пояса, мышечная сила сохранена.

Артриты при РП обычно появляются через несколько месяцев после возникновения мышечных болей. Как правило, это ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с небольшим отеком — признак обострения РП.

Можно отметить следующие особенности суставного синдрома: небольшое число пораженных суставов у одного больного; слабая выраженность признаков локального воспаления; быстрое стихание артрита на фоне лечения преднизолоном; отсутствие рентгенологических изменений со стороны суставов [4].

Из общих симптомов встречаются похудание, анорексия, общая слабость. Лихорадка у разных больных бывает фебрильной, субфебрильной; редко РП может протекать без лихорадки. У некоторых больных длительная лихорадка (недели и даже месяцы) может быть основным или единственным проявлением заболевания, особенно когда оно начинается с височного артериита. У таких больных может возникнуть депрессия, особенно если больной не находит понимания со стороны врача, а назначенная терапия не приносит облегчения. Больным в течение нескольких недель, а нередко и лет ставятся ошибочные диагнозы, поскольку основным проявлением болезни является такой неспецифический синдром, как боль.

Клинические признаки РП (болевого синдрома) очень важны для диагностики, однако ориентироваться только на клинические проявления нельзя:

возможны грубые диагностические ошибки! Наиболее характерный признак заболевания — резкое и стойкое ускорение СОЭ: 50–70 мм/час и выше. Определяются и другие лабораторные признаки воспаления: отмечается рост С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, повышаются белки острой фазы (альфа₂- и гамма-глобулины). СРБ является более чувствительным показателем активности заболевания, чем СОЭ. Маркером активности заболевания может служить повышение уровня интерлейкина-6 [3].

При РП характерным признаком является нормохромная анемия как проявление анемии хронических заболеваний.

Современные диагностические критерии РП выглядят следующим образом и представлены в виде аббревиатуры SECRET [5]:

S — Stiffness and pain — скованность и боли;

E — Elderly individuals — пожилой возраст больных;

C — Constitutional symptoms — общие конституциональные симптомы;

R — Arthritis (rheumatism) — артрит;

E — Elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) — повышенная СОЭ;

T — Temporal arteritis — височный артериит.

Вместе с тем следует запомнить, что прежде чем поставить диагноз РП, необходимо исключить ряд заболеваний, протекающих со сходной симптоматикой, таких как паранеопластический синдром, миеломная болезнь, ревматоидный артрит, дерматомиозит/полимиозит, плечелопаточный периаартрит, тендиниты мышц плеча, субакромиальный бурсит, хронические бактериальные и вирусные инфекции, ряд эндокринопатий.

Иллюстрацией вышеизложенного может служить следующее клиническое наблюдение.

Больной 73 лет, поступил в Клинику факультетской терапии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова 31.08.10 г.

При поступлении предъявлял жалобы на повышение температуры до субфебрильных цифр, выраженную слабость, снижение веса на 10 кг за 2 недели, неинтенсивную боль в мышцах бедер при движении (только при переходе из положения сидя в положение стоя), снижение настроения.

В семейном анамнезе примечателен тот факт, что отец больного в возрасте старше 90 лет страдал ревматической полимиалгией, в связи с этим недли-

тельно принимал преднизолон с выраженным эффектом.

По профессии больной металлург, профессиональных вредностей не имеет. В настоящее время работает. Среди вредных привычек — курение в течение 20 лет до одной пачки сигарет в день, а также ежедневное употребление алкоголя по 50 мл в день.

Из анамнеза заболевания известно, что в 2002 г. в возрасте 65 лет без видимой причины повысилась температура тела до фебрильных цифр, что сопровождалось рвотой и диареей. В анализах крови отмечалось ускорение СОЭ до 60 мм/час. В течение последующих трех недель состояние постепенно улучшалось, вышеуказанные жалобы прошли самостоятельно, уровень СОЭ снизился до 20 мм/час. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) был выявлен эрозивный гастрит, а также полип антрального отдела желудка. С 2002 до 2006 г. чувствовал себя хорошо. В 2006 г. на фоне хорошего самочувствия вновь отметил повышение температуры до фебрильных цифр, изменение цвета мочи. В анализах мочи выявлялась лейкоцитурия, в анализах крови отмечено повышение уровня креатинина, ускорение СОЭ. Состояние было расценено как пиелонефрит, пациент наблюдался нефрологами, проводилась антибактериальная терапия с хорошим эффектом в виде регресса вышеуказанных жалоб и нормализации лабораторных показателей. В дальнейшем чувствовал себя хорошо. В течение последних месяцев, предшествующих госпитализации, отметил появление и нарастание общей слабости, а также снижение настроения, что не мешало работать. 15 августа 2010 г. без видимой причины появился озноб, отметил повышение температуры до 38 °С. На протяжении последующей недели сохранялись вечерние подъемы температуры, снижавшейся после приема парацетамола. С 22 августа в течение трех дней принимал Сумамед по 500 мг в сутки, что привело к некоторому снижению температуры. Все это время сохранялась выраженная слабость, отметил снижение веса. Тогда же появились боли в мышцах бедер при движении (только в момент перехода из положения сидя в положение стоя), не требующие приема анальгетиков и НПВС. В анализах крови отмечались ускорение СОЭ до 90 мм/час, умеренный лейкоцитоз, небольшая анемия. 31 авгу-

ста госпитализирован в клинику для уточнения диагноза и лечения.

При поступлении состояние больного средней тяжести. Температура тела 37,6 °С. Индекс массы тела (ИМТ) 26 кг/м². Обращала на себя внимание бледность кожных покровов и видимых слизистых. Мышцы не изменены, безболезненны при пальпации. Отеков нет. В правой подмышечной области пальпировались единичные плотные лимфатические узлы размером до 1 см. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Границы сердца не расширены, тоны не изменены, выслушивался мягкий систолический шум в точке проекции митрального клапана и вдоль левого края грудины. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 68 в минуту. Артериальное давление (АД) 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена. Дизурических расстройств не было. Неврологический статус без особенностей.

В данных лабораторных методов исследования обращали на себя внимание умеренный лейкоцитоз (до $12 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы до юных форм (юные 1%, миелоциты 1%), ускорение СОЭ до 44 мм/час, небольшая нормохромная анемия (гемоглобин 121,4 г/л, эритроциты $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$), некоторое снижение уровня сывороточного железа (24 мкг/дл). При электрофорезе белков сыворотки крови — диспротеинемия (повышение уровня гамма-глобулинов до 28 отн.%). Отмечено десятикратное повышение уровня СРБ (11,5 мг/дл). Остальные лабораторные показатели были в пределах нормальных значений.

Рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эхокардиография не выявили каких-либо изменений, которые могли бы объяснить природу данного симптомокомплекса.

Таким образом, перед нами был пациент старше 70 лет, лихорадящий, с выраженными астеническими жалобами, миалгиями, в анализах крови которого выявлялась ускоренная СОЭ, повышение острофазовых показателей (лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов), анемия. Все эти конституциональные проявления, а также результаты лабораторных исследований, данные семейного анамнеза,

острое начало заболевания в конкретный день и час у соматически здорового человека, в первую очередь, заставляла нас думать о РП.

Вместе с тем те же самые данные и лабораторные изменения (возраст, снижение массы тела, лихорадка, анемия, ускорение СОЭ) заставляли нас думать и о других причинах возможных состояний и не позволяли с первых дней пребывания в клинике начать лечение по предположительному диагнозу РП.

Согласно данным литературных источников при подозрении на РП дифференциальный диагноз следует проводить со следующими состояниями: амилоидоз АА; фибромиалгия; артерииты; гипотиреоз; гемобластоз; паранеопластический синдром; полимиозит; ревматоидный артрит (РА); инфекции острые и хронические; эндокардит. В круг диагностического поиска предполагалось включить обострение остеоартроза, депрессию.

Отсутствие суставного синдрома позволяло исключить из дифференциально-диагностического ряда у этого больного остеоартроз, а также отрицательный результат на РФ не подтверждал наличия РА. Не нашел свое подтверждение и гипотиреоз в связи с нормальным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) (2,93 мкМЕ/л).

Маловероятным также представлялись такие состояния, как полимиозит ввиду отсутствия мышечной слабости, поражений кожи и нормального уровня креатинфосфокиназы (КФК) (80 Ед/л).

Что касается вторичного амилоидоза, мы его не рассматривали по причине отсутствия болезни, которая могла бы привести к его формированию.

В то же время этот клинический случай имел ряд особенностей. Так, у нашего пациента минимально выраженные миалгии, доминирование конституциональных проявлений (лихорадка, астения, снижение массы тела, депрессия), а также гематологические изменения в виде лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы до юных форм и миелоцитов.

В круг диагностического поиска включались следующие состояния, которые требовалось исключить: генерализованная и очаговая инфекция, паранеопластический синдром, гемобластоз. Обсуждалась возможность развития системных васкулитов.

С целью исключения очаговой и генерализованной инфекции, выяв-

ления инфекционного заболевания бактериальной или вирусной этиологии выполнялись следующие исследования и проводились консультации различных специалистов. Результаты выглядели следующим образом:

1. Посевы крови на стерильность не выявили роста какой-либо микрофлоры.
2. Количественная оценка уровня прокальцитонина крови (0,20 нг/мл) означала низкую вероятность генерализованной инфекции и могла свидетельствовать лишь об очень низком уровне обострения очага инфекции.
3. При мультidetекторной спиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки выявлено лишь уплотнение стенок бронхов, незначительное увеличение паратрахеальных и бифуркационных лимфатических узлов максимально до 12 мм, не обнаружено значимой лимфоаденопатии, пневмонии, туберкулеза.
4. По результатам МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием не выявлено очагов хронического воспаления, абсцессов. Были обнаружены лишь конкременты желчного пузыря и незначительная лимфоаденопатия (лимфатические узлы парааортальной группы).
5. При чреспищеводной Эхо-КГ отмечалась митральная и трикуспидальная регургитация I ст., вегетации на клапанах отсутствовали.
6. Рентгенография придаточных пазух носа с последующим осмотром оториноларингологом также не дали информации, объясняющей данный симптомокомплекс.

Больной был консультирован инфекционистом. Из всего спектра, предложенного для исследования инфекций (исследование крови на малярию, реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) с иерсиниозным антигеном, EBV, CMV, токсоплазмоз), были выявлены anti CMV Ig G (127,970) в значимом титре, однако при исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) цитомегаловирус не обнаружен.

Учитывая характер лихорадки, ознобы, отдельно обсуждалась возможность развития малярии, однако при исследовании толстой капли возбудитель малярии не обнаружен.

Больной был консультирован фтизиатром, по мнению которого данных

за специфическое поражение не выявлено.

Не было также получено подтверждение, на основании лабораторных тестов, системного васкулита: сANCA (антитела к протеиназе) 1,31 ед/мл, рANCA (антитела к миелопероксидазе) 5,53 ед/мл.

Следующим направлением в обследовании пациента было проведение онкопоиска. Мы располагали данными КТ органов грудной клетки и брюшной полости, не выявившими признаков объемных образований. При ЭГДС обнаружено полиповидное образование антрального отдела желудка (описание его соответствует выявленному ранее в 2002 г.). При цитологическом исследовании — клетки железистого эпителия с признаками атипии. Результаты биопсии не подтвердили наличие атипии: гистологически ткань представлена гиперплазированным покровным эпителием, в одном участке небольшой группой желез, напоминающих тубулярную аденому.

При колоноскопии не выявили органической патологии на всем протяжении толстой кишки.

По данным УЗИ предстательной железы, уровню простатспецифического антигена (ПСА) (общий 4,05 нг/мл), результатам консультации уролога — состояние было расценено как гиперплазия простаты I ст. При УЗИ щитовидной железы не выявлено эхопризнаков патологических включений.

Остеосцинтиграфия, проведенная в связи с выявленным образованием желудка, не выявила признаков очагового поражения костей. Все эти данные с большой достоверностью позволяли исключить неопластический процесс.

Таким образом, по результатам всех проведенных исследований, не выявив генерализованной инфекции и явного очага инфекции, отвергнув опухолевый процесс, мы не могли дать объяснение стойко сохраняющемуся на протяжении всего наблюдения за больным лейкоцитозу ($12 \times 10^9/\text{л}$).

Это послужило поводом для проведения консультации гематолога. Было обращено внимание на сохраняющиеся лабораторные изменения, умеренную лимфоаденопатию, высказано предположение о возможном, хотя и маловероятном, дебюте миелопролиферативного заболевания. В связи с этим больному проведен еще ряд дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования. При ультразвуковом осмотре лимфатических узлов

аксиллярных областей слева выявлен одиночный неизмененный лимфоузел размерами до 9×5 мм, справа единичные лимфатические узлы размерами до 12 мм (малый размер лимфатического узла не позволил провести его биопсию). При исследовании пунктата костного мозга: аспират клеточный, созревание нейтрофилов ускорено, эритропоэз нормобластический.

Белок крови Bcr-Abl в форме p190, ассоциированный с филадельфийской хромосомой, не обнаружен, и, несмотря на отрицательный результат, больному проведена трепанобиопсия. В клеточном составе трепанобиоптата определяются элементы трех линий гемопоэза. Соотношение клеток эритро- и гранулоцитопоэза примерно соответствует норме. Гранулоцитопоэз представлен клетками преимущественно зрелых и вызревающих генераций. Выявляются единичные моноцитоподобного вида клетки. Число мегакариоцитов соответствует норме. Выявляются также сидерофаги, небольшие отложения внеклеточного гемосидерина, отдельные мелкие лимфоидные клетки. Заключение: изменения в биоптате наиболее соответствуют наблюдаемым при вторичных нарушениях гемопоэза.

Резюмируя представленные данные, можно заключить, что все клеточные ростки сохранены, нет их пролиферативной активности. Это позволяло исключить на данном этапе развития гематологическое заболевание.

Все время пребывания в клинике сохранялась лихорадка, были выражены острофазовые показатели, нарастала слабость, депрессия. Появилась мышечная скованность после продолжительного отсутствия активности.

Таким образом, исключив все вышеуказанные состояния, мы вновь вернулись к диагнозу РП, диагностические критерии которой включают: возраст старше 50 лет; двусторонние мышечные боли и скованность длительностью более 1 мес с вовлечением двух областей; СОЭ более 40 мм/час; быстрый регресс симптомов на фоне приема глюкокортикостероидов (ГКС), системные проявления: лихорадка, астения, трудности при выполнении повседневной активности. Мышечные проявления: утренняя скованность более одного часа, мышечная скованность после продолжительного отсутствия активности, туннельные синдромы.

У нашего пациента имеют место четыре основных критерия заболевания, а также выраженные консти-

туциональные симптомы (слабость, депрессия).

В то же время данный случай не является типичным, так как в клинической картине доминировали общие симптомы и лихорадка, миалгии были минимальны, отсутствовал суставной синдром, утренняя скованность. Кроме того, с общепринятым представлением о РП не согласовывались гематологические изменения (лейкоцитоз, сдвиг формулы до юных форм, анемия).

После постановки диагноза РП была начата терапия системными ГКС, как и рекомендовано при лечении таких больных. Назначен метилпреднизолон (Метипред) в дозе 20 мг (5 таблеток) в сутки, что привело к достаточно быстрому регрессу симптомов. На следующий день приема Метипреда нормализовалась температура, исчезли мышечные боли, уменьшилась общая слабость, повысилось настроение. Это послужило очередным доказательством правильности диагноза РП. Больной выписан из клиники в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжать прием Метипреда в дозе 20 мг/сутки.

В дальнейшем быстро произошла динамика ряда лабораторных показателей (снизилась СОЭ, СРБ, повысились гемоглобин, эритроциты). В конце декабря 2010 г. (через 3 месяца от начала терапии Метипредом) самочувствие больного оставалось хорошим, сохранялась трудоспособность. В анализе крови СОЭ 4 мм/ч, лейкоциты 8×10^9 /л без сдвига влево, эритроциты $4,54 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 148 г/л, альфа2-глобулины 7 отн.%. Доза Метипреда уменьшена на 1 таблетку, и больной продолжает принимать его в дозе 16 мг/сутки (4 таблетки).

Как следует из клинических рекомендаций [6] лечение РП осуществляется системными ГКС (преднизолоном). Назначение преднизолона обязательно и должно осуществляться сразу при постановке диагноза, что снижает риск присоединения височного артериита. Стандартная доза преднизолона не менее 15 мг/сутки (3 таблетки), причем она должна распределяться равномерно по 5 мг 3 раза в день. При наличии височного артериита требуются значительно большие дозы кортикостероидов. Больные «оживают» уже на следующий день после приема небольших доз преднизолона, а через 2–4 недели наступает клинко-лабораторная ремиссия заболевания. Достижение ремиссии — это первый этап лечения.

Второй этап лечения — постепенное снижение дозы преднизолона — производится очень медленно (!), на 1/4 таблетки с интервалом приблизительно в 14 дней под контролем СОЭ. Малейшие признаки обострения РП заставляют вернуться к предыдущей дозе гормона, то есть темп снижения дозы должен быть индивидуальным (подбор поддерживающей терапии РП кортикостероидами называют искусством). Отмена ГКС возможна в среднем через год, редко — через 6 месяцев, если не возникали обострения. Оптимальная поддерживающая доза 5 мг/сутки.

К настоящему времени накоплен опыт комбинированного применения преднизолона и метотрексата: меньшими дозами обоих препаратов удается добиться стойкой ремиссии и избежать осложнений, присущих ГКС и цитостатикам. Исследования показали, что комбинированное применение преднизолона и этанерцепта является эффективным и безопасным и позволяет уменьшить дозу преднизолона. Комбинированная терапия часто бывает необходимой при сочетании РП и височного артериита.

При классическом течении заболевания ГКС удается подавить воспалительный процесс и через 6–12 месяцев, иногда позднее, добиться полного выздоровления. Известны и спонтанные ремиссии и даже выздоровления от этого заболевания. Описано волнообразное течение РП в тех случаях, когда преднизолон отменяется раньше, чем положено (в ситуациях, когда только боли в мышцах прекратились), или при форсированном уменьшении дозы препарата. При РП, протекающей без височного васкулита, прогноз для жизни благоприятный; при наличии височного васкулита прогноз всегда сомнительный. ■

Литература

1. Бунчук Н. В. Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия. М: Эрус, 1992.
2. Овчаренко С. И., Морозова Н. В., Давыдова Е. М., Кейко О. И. // Трудный пациент. 2008; 6 (10): 23–26.
3. Salvarani C., Cantini F., Boiardi L., Hunder G. G. // N Engl J Med. 2002; 347: 261–271.
4. Терещенко И. В. // Клиническая медицина. 2005; 8: 25–30.
5. Оттева Э. Н., Островский А. Б., Кочерова Т. Ю. // Российская ревматология. 1999; 5: 62.
6. Оттева Э. Н., Кочерова Т. Ю., Григорьева Е. В., Худина Н. Л. // Научно-практическая ревматология. 2005; 3: 368.

Особенности хронического болевого синдрома при ревматоидном артрите

Е. С. Филатова

В. В. Алексеев, доктор медицинских наук, профессор

Ш. Ф. Эрдес, доктор медицинских наук, профессор

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, НИИ ревматологии РАМН, Москва

Ключевые слова: ревматоидный васкулит, периферическая полиневропатия, ревматическая боль, периферическая сенситизация, центральная сенситизация, нейропатическая боль, опросник качества жизни, полинейропатия, туннельный синдром.

Ревматоидный артрит (РА) является аутоиммунным заболеванием неизвестной этиологии. Распространенность среди взрослого населения составляет 0,5–2%. В РФ в 2002 году зарегистрировано 280 тыс. пациентов, страдающих достоверным РА (20 тыс. — дети и подростки), около 2,1 млн в США. Основными клиническими проявлениями болезни являются суставные поражения в виде эрозивного артрита, проявляющегося болью и припухлостью пораженных суставов, утренняя скованность, образование ревматических узелков. В развернутых стадиях заболевания развиваются деформации пораженных суставов, повреждения связочного аппарата и синовиальной сумки. Для РА характерно также развитие системных внесуставных проявлений: ревматоидный васкулит, плеврит, перикардит, синдром Фелти, периферическая полиневропатия, поражение глаз, гломерулонефрит [6].

Наряду с прогрессирующим поражением суставов, потерей подвижности, утомляемостью, внесуставными проявлениями, снижением качества жизни, наиболее характерным проявлением заболевания является хронический болевой синдром.

Ревматическая боль может быть подразделена на острую, причиной которой является активный воспалительный процесс, и хроническую, возникающую в результате деструкции тканей и механических изменений в хряще, костях и мягких тканях. Механизмы генерации боли во многом отличны в зависимости от стадии заболевания. Успешное лечение болевого синдрома при РА предполагает уточнение патогенетических механизмов боли, также как и постановку точного ревматологического диагноза. Имеются основания полагать, что нейропатический компонент поддерживает боль в хроническом состоянии при ревматических заболеваниях, когда боль обусловлена воспалительными изменениями в локальной области. Воспалительные цитокины играют ключевую роль в патогенезе боли при РА. При повреждении органов и тканей (в том числе и суставов) выделяются воспалительные медиаторы. Активация арахидоновой кислоты приводит к продукции простагландинов и лейкотриенов; иммунные клетки перемещаются в сторону поражения и выделяют медиаторы воспаления, включая цитокины и фактор роста опухоли [10]. Во время воспаления волокна, которые иннервируют сустав и первичные афферентные нейроны, становятся гиперчувствительными (сенситизированными). В ответ на давление и движение неболевые механорецепторы (альфа-бета-волокна), имеющие, как правило, низкий порог активации, «возбуждаются». Ноцицепторы (альфа-дельта-волокна и С-волокна), имеющие высокий порог, начинают отвечать на легкое давление и движение, а «молчащие ноцицепторы» становятся отзывчивыми на механические стимулы. Результатом таких нейропластических изменений является активация ноцицептивной системы обычными, безболезненными стимулами [16, 17], т. е. возникает периферическая сенситизация ноцицепторов (ПС). В этой острой стадии вполне успешна противовоспалительная терапия.

В отличие от острой, хроническая боль поддерживается активацией нейrogenных механизмов. Постоянная повторяющаяся активация первичных афферентных волокон в результате хронического воспаления в суставах при РА изменяет функциональное состояние и активность центральных проводящих систем. Эти изменения обуславливают усиленный ответ на болевые воздействия как в области воспаления, так и в окружающих неповрежденных тканях. В основе этого феномена лежит суммация боли (wind-up) при повторяющейся стимуляции, которая является результатом повышенной активности нейронов задних рогов спинного мозга и приводит к длительному изменению нейрональной возбудимости, называемой центральной сенситизацией (ЦС).

Сенситизация центральных ноцицептивных структур (ЦС) и хронический воспалительный процесс в суставах (ПС) являются основными механизмами патогенеза боли и поддержания ее в хроническом состоянии при РА [9, 12]. Именно по этим причинам лечение хронической боли является менее успешным, чем острой.

Сенситизация центральных ноцицептивных структур (ЦС) и хронический воспалительный процесс в суставах (ПС) являются основными механизмами патогенеза боли и поддержания ее в хроническом состоянии при РА [9, 12]. Именно по этим причинам лечение хронической боли является менее успешным, чем острой.

Целью настоящего исследования было определение значения нейропатического компонента боли в клинической картине хронического болевого синдрома у больных с РА. Под нейропатическим компонентом боли подразумеваются характеристики нейропатической боли (НБ), представленные в клинической картине заболевания, опросниках DN4 и Pain DETECT, обозначаемые далее в статье как НБ.

Пациенты и методы исследования

Обследовано 100 больных с РА, последовательно поступающих в НИИ ревматологии. Соотношение М:Ж 1:10. Средний возраст пациентов составил $46 \pm 12,07$ года. Длительность РА от 3 месяцев до 30 лет (средняя $9,17 \pm 7,45$). В исследование не включались пациенты с наличием сопутствующих заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом.

Клиническое обследование включало: анализ жалоб, анамнестических данных, неврологического статуса с акцентом на исследование состояния периферической нервной систе-

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов с РА с наличием и отсутствием НБ

	A1 (67 человек)	A2 (33 человека)	P
Возраст больного	43,3 ± 13,11	51,6 ± 7,7	0,001*
Длительность РА	7,8 ± 6,30	11,8 ± 8,9	0,012*
Стадия РА	1-я — 4,5% 2-я — 30% 3-я — 38,7% 4-я — 26,8%	1-я — 3,03% 2-я — 3,03% 3-я — 48,5% 4-я — 45,5%	0,005*
DAS28	4,55 ± 1,3	4,93 ± 1,3	0,3
Стадия R	1-я — 7,5% 2-я — 52,3% 3-я — 35,8% 4-я — 4,5%	1-я — 3,03% 2-я — 18,2% 3-я — 60,1% 4-я — 18,2%	0,002*
СОЭ	23,19 ± 15,8	19,71 ± 11,3	0,3
ФК	1-я — 28,4% 2-я — 59,6% 3-я — 12% 4-я — 0	1-я — 12,1% 2-я — 48,5% 3-я — 36,4% 4-я — 3,03%	0,007*

мы (сила мышц, рефлекторная сфера, чувствительные нарушения, выраженность, характер и распределение боли).

Все пациенты были детально обследованы ревматологически: определялась активность процесса по DAS28, функциональный класс (ФК) (I — полностью сохранены самообслуживание, непрофессиональная деятельность, II — сохранены самообслуживание, профессиональная деятельность, ограничена непрофессиональная деятельность; III — сохранено самообслуживание, ограничены непрофессиональная и профессиональная деятельность; IV — ограничены все виды деятельности), рентгенологическая стадия заболевания (I — околоуставной остеопороз; II — остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии; III — признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах; IV — признаки предыдущей стадии + костный анкилоз). Биохимическое исследование — СОЭ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Помимо клинических проявлений, для количественной оценки степени выраженности НБ использовались опросники DN4 (диагностический опросник нейропатической боли с уровнем чувствительности (82,9%) и специфичности (89,9%)), Pain Detect (диагностический опросник нейропатической боли с чувствительностью 83%) и опросник качества жизни — EQ-5D (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия). Для оценки состояния эмоционально-аффективной сферы пациентов применялась госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, а также шкала самооценки депрессии Бека и уровня тревожности Спилбергера—Ханина.

Статистическая обработка материала была проведена с помощью программы Statistica 99. Использовались методы параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (критерий Манна—Уитни) статистики. По всем статистическим тестам достоверными принимали различия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты использования опросника НБ — DN4 позволили разделить пациентов на две группы. В первую группу (A1) вошли 67 пациентов, не имеющих признаков НБ (0–3 балла), вторую группу (A2) составили 33 пациента с НБ (от 4 до 8 баллов). По опроснику Pain Detect у пациентов второй подгруппы вероятная НБ (от 12 до 18 баллов) отмечалась у 17%, а высоко

вероятная (от 19 до 38 баллов) у 16% пациентов с РА. Средний балл по опроснику Pain Detect во второй группе A2 составил 17,7. Таким образом, 33% обследованных больных с РА имеют признаки НБ, средний возраст данной группы составил 51,6 ± 7,7 и продолжительность заболевания 11,8 ± 8,9 года.

Клиническое неврологическое обследование было проведено у 33 пациентов с НБ. У всех пациентов выявлены различные признаки поражения периферической нервной системы, из них: полинейропатия — у 75%, мононейропатия — у 11%, туннельный синдром — у 16%; полиневропатия сочеталась с признаками туннельного синдрома у 3% пациентов.

Клинически полиневропатия была представлена снижением мышечной силы в основном в дистальных отделах, чувствительными нарушениями в виде «перчаток и носков» (снижение поверхностного, вибрационного и суставно-мышечного чувства). Множественная мононевропатия характеризовалась чувствительными и двигательными нарушениями в зоне иннервации различных нервов (преимущественно малоберцового, срединного, локтевого нервов) или туннельными синдромами, которые были представлены двигательными, чувствительными нарушениями в сочетании с положительным симптомом Тиннеля (симптом запястного канала — у трех больных, симптом кубитального канала — у одного).

Анализ клинической картины РА выявил достоверные различия между группами с НБ и без НБ соответственно — пациенты, имеющие НБ, старше (A2 51,6 ± 7,7 vs A1 43,3 ± 13,11), более длительно болеют РА (A2 11,8 ± 8 vs A1 7,8 ± 6,30), имеют более высокую клиническую (3–4 ст. A2 93% vs A1 65,5%) и R-стадии (3–4 ст. A2 78,3% vs A1 40,3%) ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таким образом, пациенты с НБ старше, имеют большую длительность заболевания, большую стадию РА и R-стадию, ФК также у данной группы пациентов выше. В то же время активность воспалительного аутоиммунного процесса на момент исследования в выделенных группах достоверно не отличалась.

Следует отметить, что по шкале качества жизни EQ-5D достоверных отличий между группами с наличием и отсутствием нейропатической боли получено не было.

Все пациенты с РА наряду с припухлостью, деформацией суставов, скованностью в них страдают хронической болью, однако качественные характеристики болевого синдрома отличаются у отдельных пациентов.

Более чем половина пациентов с РА отмечала такие характеристики боли, как удар током (52%), покалывание (53%), онемение (51%); несколько реже были отмечены: ощущение жжения (25%), болезненное ощущение холода (34%), ощущение ползания мурашек (35%). Эти характеристики боли более типичны для НБ, и их наличие свидетельствует о смешанном характере боли (ноцицептивном и нейропатическом) при РА.

При разделении пациентов на две группы — A1 и A2, дискрипторы, характерные для НБ, достоверно преобладали у пациентов группы A2. Характерным было также преобладание болевых ощущений в зоне гиперестезии у пациентов с НБ (54% vs 10,5%, $p < 0,00002$).

В свою очередь, выраженность НБ при РА (группа A2) оказалась различной, что позволило разделить пациентов еще на две подгруппы: DN4a (с показателем баллов 4 и 5) и DN4b (с баллами от 6 до 8) (табл. 2).

Из таблицы видно, что достоверных отличий между пациентами с более выраженными признаками НБ (DN4 6–8 баллов) и менее выраженными (DN4 4–5 баллов) по показателям активности ревматического процесса (СОЭ, АЦЦП, DAS28) получено не было. Однако пациенты с более высокими пока-

зателями НБ имели более выраженную интенсивность боли по ВАШ и более низкое качество жизни по EQ-5 D.

У всех пациентов с НБ было проведено анкетное исследование состояния эмоционально-аффективной сферы (табл. 3).

Больные с показателями 4–5 баллов по DN4 имели более высокий уровень депрессии по шкале Бека (выраженная депрессия) и более высокий показатель реактивной и личностной тревожности по шкале Спилберга–Ханина (выраженная тревога).

Обсуждение

Эпидемиологические исследования, проведенные в Европе, показали, что в популяции распространенность нейропатической боли колеблется в диапазоне 6–8%. Российское эпидемиологическое исследование выявило наличие НБ по данным опросника DN4 у 17,8% пациентов, обратившихся к врачу-неврологу [5].

Эпидемиологические исследования среди пациентов с ревматическими болезнями в настоящее время крайне мало-численны. Так, при обследовании 150 пациентов с РА у 55%, опрошенных по опроснику DN4, имелись признаки НБ [3]. При проведенном нами скрининге 100 пациентов с РА, последовательно поступающих в НИИ ревматологии, распространенность НБ по данным опросника DN4 оказалась довольно высокой и составила 33%. Клинически это выражалось в преобладании таких характеристик боли, как: удар током, покалывание, онемение, ощущение жжения, болезненное ощущение холода, ощущение ползания мурашек. Эти данные, несомненно, заслуживают внимания и свидетельствуют о смешанном характере хронического болевого синдрома при РА.

В настоящее время концепция о том, что повреждение периферических тканей является единственной причиной ревматических болей, выглядит слишком упрощенной. Хроническая боль не имеет защитной функции, ее интенсивность и качество не связаны со степенью тканевого повреждения. Установлено, что оба вида хронической боли (ноцицептивная и нейропатическая) являются результатом изменения функционального состояния периферической и центральной нервной системы. Четкое разделение на ноцицептивную и нейропатическую боль более не существует, накоплены факты о перекрывании двух типов боли [21]. Исследования показали, что целый ряд процессов играют роль в хроническом течении скелетно-мышечной боли. Ревматические боли, подобно другим хроническим болевым состояниям, представляют комплекс чувствительных, аффективных и когнитивных процессов, которые обусловлены клеточными механизмами как на периферии (суставы), так и на центральном уровне (спинальном и супраспинальном). Последние исследования подчеркивают важность нейрогенных механизмов в патогенезе боли при РА как на спинальном, так и на церебральном уровнях [13, 15, 20].

В частности, Nicola J. и соавторы (2005) обследовали 12 пациентов с РА, у которых изучали болевую реакцию на давление в области пораженных метокарпофаланговых суставов. Больным, во время серии болевых раздражений, проводили функциональную МРТ головного мозга, которая позволила обнаружить двухстороннюю активацию префронтальной коры, контрлатального S1 и 40-го поля по Бродману, базальных ганглиев, таламуса и мозжечка. Это исследование позволило авторам сделать вывод о том, что активация префронтальной коры играет важную роль в повышенном восприятии боли и формировании стратегии ее преодоления [14].

Согласно определению, предлагаемому Европейской коалицией по изучению НБ, к нейропатической относят боль, возник-

Таблица 2

Клинические характеристики РА в зависимости от выраженности нейропатического болевого синдрома

	DN4a (19 человек)	DN4b (14 человек)	P
Возраст	50,2 ± 6,94	53,5 ± 8,62	0,22
Длительность РА	12,5 ± 8,92	10,85 ± 9,10	0,60
Pain DETECT	17,1 ± 3,54	18,7 ± 5,18	0,28
ВАШ	5,2 ± 1,97	6,5 ± 1,82	0,05*
Стадия РА	1–0 — 0% 2–1 — 5,4% 3–9 — 47,3% 4–9 — 47,3%	1–1 — 7,2% 2–0 — 57,1% 3–8 — 57,1% 4–5 — 35,7%	0,5
DAS28	5,3 ± 1,13	4,36 ± 1,44	0,074
Стадия R	1–0 — 21,1% 2–4 — 21,1% 3–11 — 57,8% 4–4 — 21,1%	1–1 — 7,1% 2–2 — 14,2% 3–8 — 57,1% 4–3 — 21,4%	0,7
CO3	22,1 ± 12,5	16,46 ± 8,912	0,179
АЦЦП	2,5 ± 0,707	2,77 ± 0,599	0,274
EQ5D	0,353 ± 0,297	0,1444 ± 0,27	0,05*

Таблица 3

Анкетное исследование эмоционально-аффективных нарушений у пациентов с РА при наличии НБ

	DN4a	DN4b	p
HADS-T	8,2 ± 3,74	7,0 ± 2,9	0,439
HADS-D	6,6 ± 3,5	7,8 ± 3,2	0,433
Опросник Бека	20,4 ± 9,2	9,6 ± 2,9	0,007*
Спилбергер–Ханин Реактивная тревожность	50,5 ± 8,9	35,0 ± 12,9	0,019*
Спилбергер–Ханин Личностная тревожность	54,6 ± 9,2	35,3 ± 12,5	0,002*

кающую вследствие первичного повреждения или заболевания соматосенсорной нервной системы [19]. НБ может возникать при повреждении как периферических, так и центральных отделов соматосенсорной системы. При клиническом неврологическом обследовании нами было выявлено у всех пациентов с НБ (4 и более баллов по DN4) наличие повреждения периферической нервной системы в форме полиневропатии, множественной мононевропатии, туннельных синдромов. Аналогичные результаты были получены зарубежными коллегами из американского колледжа ревматологов, которыми было проведено клиническое, электрофизиологическое изучение невропатии у больных РА. Ими было обследовано 108 человек с достоверным РА. У 62 обследованных (57,4%) были выявлены электрофизиологические доказательства поражения периферической нервной системы. Синдром запястного канала был выявлен у 11 из 108 больных. Также не была получена взаимосвязь неврологических проявлений с длительностью заболевания, наличием суставных эрозий, деформаций суставов и приемом противоревматологических препаратов [8].

Наличие НБ, согласно определению, предполагает участие в ее патогенезе соматосенсорной системы (периферического или центрального отделов). Вследствие того, что поражение периферической нервной системы является осложнением основного заболевания, в качестве конкретных патогенетических механизмов неврогенного болевого синдрома можно рассматривать деафферентацию, за счет нарушения передачи болевой импульсации в вышележащие отделы ЦНС, возникновение спонтанной эктопической активности поврежденных нервов, а также прямую стимуляцию чувствительных нервов при их туннельной компрессии [2].

В литературе имеются также данные о сходных нейрохимических механизмах центральной сенситизации при ноцицептивной и нейропатической боли. Во время воспаления такие нейропептиды, как субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин-ген-родственный пептид, а также нейротрофические пептиды: мозговой нейротрофический фактор, выделяются из центральных окончаний первичных афферентов и действуют как ко-трансммиттеры, повышая глутаматэргическую передачу и вызывая центральную сенситизацию. В экспериментальных исследованиях также показано, что ИЛ-1 и фактор некроза опухоли (TNF) играют важную роль в патогенезе РА и коррелируют с выраженностью гипералгезии [13]. Таким образом, не только вовлечение соматосенсорной системы, но и длительно существующее аутоиммунное воспаление могут обуславливать ЦС ноцицептивной системы и поддерживать боль в хроническом состоянии.

Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии связи между выраженностью воспалительного процесса (DAS28) и НБ и в то же время указывают на значение длительности болезни, подтвержденной клинической и рентгенологической стадиями для развития невропатического компонента хронической боли. Выраженность невропатического компонента болевого синдрома обуславливала также большую интенсивность боли по ВАШ и более значительное снижение качества жизни пациентов с РА, что еще раз указывает на необходимость его выделения. Характерным для невропатического болевого синдрома является коморбидность с нарушениями сна, эмоциональными расстройствами [1, 11, 18]. Важность этого положения подтверждается наличием тревожных и депрессивных расстройств, удельный вес которых оказался различным в подгруппах с разной степенью выраженности невропатического компонента. Так, при менее значимой НБ (DN4 4–5 баллов) депрессия и тревога носили выраженный характер, в то время как при более значимой НБ, наоборот, легкий. Поскольку хроническая боль всегда возникает в результате сложного взаимодействия сенсорных, аффективных и когнитивных процессов, то, по-видимому, в патогенезе менее выраженной НБ аффективные расстройства играют ведущую роль, что важно учитывать при подборе терапии данной подгруппы пациентов. В патогенезе более значимой НБ, вероятно, ведущую роль играют патогенетические механизмы централизации процесса (вовлечение спинального и церебрального уровней в сенситизацию), и эта подгруппа больных требует других терапевтических подходов.

Проведенное клиническое исследование продемонстрировало наличие смешанного характера боли у пациентов с РА и позволило выделить подгруппу пациентов с преимущественно НБ. Выделение подгрупп пациентов с относительно менее выраженной и выраженной НБ позволило определить различный удельный вес аффективных и сенсорных расстройств в патогенезе хронического невропатического болевого синдрома у пациентов с РА.

Таким образом, можно полагать, что в патогенезе хронического болевого синдрома при РА наряду с воспалением могут принимать участие как периферические, так и центральные неврогенные механизмы. Выявление и определение удельного веса невропатического компонента в хроническом болевом синдроме у пациентов с РА имеет важное практическое значение, так как открывает новые возможности дифференцированного терапевтического подхода к лечению болевого синдрома при РА.

С точки зрения рекомендаций EFNS [7] по НБ препаратами выбора являются антиконвульсанты (прегабалин, габапентин)

и антидепрессанты (амитриптилин и др.). Таким образом, учитывая полученные данные в проведенном клиническом исследовании к базовой терапии РА для купирования болевого синдрома с невропатическим компонентом целесообразно добавление комбинированной терапии (антиконвульсанты и антидепрессанты). ■

Литература

1. Вельтищев Д. Ю., Марченко А. С., Серавина О. Ф. и др. Аффективно-стрессовая модель депрессии: практическое внедрение в ревматологической практике // Психиатр. психофармакотер. 2009; 11 (5); с. 17–22.
2. Данилов А. Б., Давыдов О. С. Нейропатическая боль. М.: БОРГЕС, 2007.
3. Задорина Г. Н., Эрдес Ш. Ф., Алексеев В. В. Особенности болевого синдрома при поражении шейного отдела позвоночника у пациентов с ревматоидным артритом.
4. Болезни нервной системы. Рук-во для врачей. Том 2. Под ред. Яхно Н. Н. М.: Медицина, 2001.
5. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л., Данилов А. Б., Амедин А. В., Давыдов О. С., Куликов С. М. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причины и характеристики в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу неврологу // Боль, 2008, № 3 (20), с. 24–32.
6. Ревматология. Клинические рекомендации. 2-е изд-е. Под ред. акад. РАМН Е. Л. Носонова. М.: Издательская группа «ГЭОТАР_Медиа», 2010, с. 90–231.
7. Attal N., Cruccu G., Haanpaa M., Hansson P. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // European Journal of Neurology. 2006, 13: 1153–1169.
8. Agarwal V., Singh R., Wiclaw, Chauhan S. et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis // Clin Rheumatol. 2008, Jul; 27 (7): 841–844. Epub 2007, Dec 15.
9. Daniel J. Mazanec, Russell C. DeMicco. Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis. Current Diagnosis & Treatment. Pain; Medical Books / McGraw-Hill. 2005; 14: 209–226.
10. Kidd B. L., Urban L. A. Mechanisms of inflammatory pain // Br J Anaesth. 2001; 87: 3–11.
11. Lbwe B. Psych D., Willand L. et al. Psychiatric comorbidity and work disability in patients with inflammatory rheumatic diseases // Psychosomat Med. 2004; 66: 395–402.
12. Michael Rowbotham, Bruce I. Kidd, Frank Porreca. Role of central sensitization in chronic pain: Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis compared to neuropathic pain. Wold Congress on pain (11 th; 2005; Sydney, N.S.W.), 231–250.
13. McDougall J. J. Arthritis and pain. Neurogenic origin of joint pain // Arthritis Res Ther. 2006; 8: 220–230.
14. Nicola J. Kalk, Petra Schweinhardt et al. 'Functional magnetic resonance imaging of central processing of clinical and experimental pain in rheumatoid arthritis. Abstracts 11 th world congress on pain August 21–26, 2005, Sydney, Australia 502-P108.
15. Schaible H. G., Del Rosso A., Matucci-Cerinic M. Neurogenic aspects of inflammation // Rheum Dis Clin North Am. 2005; 3: 77–101.
16. Schaible H. G., Grubb B. D. Afferent and spinal mechanisms of joint pain // Pain. 1993; 55: 5–54.
17. Schaible H. G., Ebersberger A., von Banchet G. S. Mechanisms of pain in arthritis // Ann N Y Acad Sci. 2002; 966: 343–354.
18. Sheehy C., Murphy E., Barry M. Depression in rheumatoid arthritis — underscoring the problem // Rheumatology. 2006; 45 (7): 885–889.
19. Treede R. D., Jensen T. S. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes // Neurology. 2008; 70 (18): 1630–1635.
20. Xiao W. H., Bennett G. J. Persistent low-frequency spontaneous discharge in A-fiber and C-fiber primary afferent neurons during an inflammatory pain condition // Anesthesiology. 2007; 107: 813–821.
21. Pain Mechanisms and Management in the Rheumatic Diseases. In: Rheumatic disease clinics of north America. May 2008, v. 34, № 2, p. 267–507.

Кожно-геморрагический синдром как осложнение пульс-терапии метилпреднизолоном у ребенка с ювенильным ревматоидным артритом

О. Г. Суховьёва

Е. С. Жолобова, доктор медицинских наук, профессор

О. С. Розвадовская

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, тромботическая васкулопатия, пульс-терапия глюкокортикоидами, ревматоидный артрит, комбинированная терапия.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — тяжелое инвалидизирующее заболевание у детей до 18 лет, характеризующееся поражением суставов с развитием в них деструктивных изменений, а также рядом внесуставных проявлений.

К ним относятся: лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, серозиты, висцериты. Системные проявления ревматоидного артрита (РА), по мнению большинства исследователей, во многом обусловлены развитием ревматоидного васкулита [1]. Впервые воспалительные изменения в стенке мелких артерий у больных ревматоидным артритом обнаружил Sokoloff при исследовании биоптатов кожно-мышечного лоскута [1]. В настоящее время установлено, что в патологический процесс могут одновременно вовлекаться сосуды различного калибра и локализации. Описаны следующие внесуставные проявления ревматоидного артрита, развитие которых определяется течением васкулита: инфаркты печени, селезенки, поджелудочной железы, инфаркты миокарда, нарушения ритма сердца, поражение почек, инфаркты кишечника с последующим изъязвлением, ишемический колит, поражение нервной системы (сенсорная и моторная нейропатия, цереброваскулярные нарушения), серозиты, а также язвенные поражения и гангрена кожи [1]. Среди причин летальности у взрослых, больных ревматоидным артритом, васкулит, по данным исследований зарубежных авторов, составил от 15% до 22% [3].

В детском возрасте чаще наблюдаются и наибольшее значение имеют: поражение сердца по типу миокардита и/или перикардита, нередко сопровождающееся признаками сердечной недостаточности, и поражение легких в виде пневмонита, который развивается вследствие вовлечения в патологический процесс мелких сосудов и интерстиция [2]. Изменения на коже в виде ладонного и подошвенного капиллярита и геморрагические высыпания у детей с системной формой ЮРА также можно объяснить поражением мелких сосудов с развитием в дальнейшем коагулопатии.

Важный механизм развития тромботической васкулопатии при ревматических заболеваниях связан с синтезом антифосфолипидных антител (аФА). Роль аФА лучше всего изучена при системной красной волчанке (СКВ). Однако, по данным литературы, эти антитела часто выявляются и при других ревматических заболеваниях, в том числе при ЮРА [4, 5]. Некоторые авторы указывают, что уровень антител к кардиолипину (аКЛ) у больных РА связан со степенью активности воспалительного процесса [6], но в меньшей степени, чем у больных СКВ. Выявлено также, что системные проявления РА ассоциируются с более высоким уровнем аКЛ в сравнении с суставной формой заболевания [6]. При этом не всегда выявляется связь между возрастанием аКЛ и повышением количества тромбоцитов. Повышение количества тромбоцитов коррелирует со степенью клинико-лабораторной активности заболевания, достигая максимальной выраженности у больных системной формой ЮРА при III степени активности [6, 7], и также вносит свой вклад в развитие васкулопатии и тромбозов. При этом, по мнению некоторых авторов, отмечено

преобладание тромбоцитов с неизвестными функциями [6, 7].

Наличие системных проявлений требует проведения интенсивной терапии. В случае неадекватного и несвоевременного лечения возможен летальный исход [6]. При наличии системных проявлений проводится пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК) или пульс-терапия ГК в сочетании с введением внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) [6, 9]. Пульс-терапия оказывает быстрый противовоспалительный эффект и подавляет активность системных проявлений [10]. При проведении пульс-терапии наиболее часто используют 6-метилпреднизолон (МП) в виде раствора гемисукцината натрия, реже — дексаметазон (Дексавен).

МП обладает минимальной минералокортикоидной активностью и депонируется преимущественно в воспаленных тканях [11]. Наиболее активно он накапливается в эритроцитах, головном мозге, некоторых висцеральных органах [10]. ГК влияют на все стадии воспалительной реакции. Степень их противовоспалительной активности связана с концентрацией в очагах воспаления и поэтому зависит от дозы и путей введения.

Для подавления миграции лимфоцитов в очаг воспаления и клеточного иммунитета требуются более низкие дозы ГК, а для подавления функциональной активности лейкоцитов и гуморального иммунитета — более высокие [12].

Однако, наряду с вышеописанными положительными эффектами, связанными с подавлением воспаления, пульс-терапия МП сопровождается развитием и ряда негативных последствий. Так, функция надпочечников, подвергающаяся супрессии на фоне введения ГК, восстанавливается только через 4 неде-

ли после окончания лечения. К тому же при внутривенном введении в высоких дозах ГК вызывают ряд реакций, которые не характерны для них при применении в стандартных терапевтических дозах. Эти эффекты заключаются в подавлении продукции фактора активации тромбоцитов и супероксидных анионов. За счет супрессии секреции цитокинов ГК в высоких дозах подавляют презентацию антигена макрофагами Т-клеткам, а также вызывают снижение количества лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов при одновременном увеличении нейтрофилов, эритроцитов и тромбоцитов, что связано с перераспределением лимфоцитов и других клеток в костный мозг [13]. Влияние ГК на систему гемостаза определяется их способностью обуславливать тромбоцитоз и прокоагулянтное состояние [14, 15]. По данным различных авторов ГК вызывают активацию тромбоцитов, образование тромбоцитарных депозитов, высвобождение тромбоцитарного ростового фактора и вазоконстрикцию [16], снижение уровня таких антиагрегантных факторов, как простагландин и оксид азота, а также подавление фибринолитической активности крови [17, 18]. Однако существует мнение о нейтрализации протромботического состояния, происходящей за счет подавления тромбоцитарной агрегации [19]. Кроме того, было выявлено, что глюкокортикоидами подавляется и прокоагулянтная активность лейкоцитарного тканевого фактора [20].

Способность ГК повышать уровень тромбоцитов используется в лечении тромбоцитопений при различных состояниях. Кратковременные курсы терапии высокими дозами дексаметазона (10 мг 4 раза в сутки) повышают уровень тромбоцитов у больных с тяжелой тромбоцитопенией, не поддающейся лечению другими средствами [21].

Следует подчеркнуть, что у больных ЮРА при высокой степени активности, требующей проведения терапии ГК, количество тромбоцитов повышено исходно, до начала интенсивного лечения.

По данным наших собственных исследований среди 161 больного ЮРА тромбоцитоз (уровень тромбоцитов, превышающий 450×10^3) выявлен в 29% случаев. При I степени активности повышение тромбоцитов отмечалось в 20%, при II — в 40%, при III — в 43% случаев [22]. Следовательно, на фоне внутривенного введения метилпреднизолона в высоких дозах у этих больных усугубляется риск развития тромботических состояний.

Данную гипотезу подтверждают и описанные в литературе случаи, в которых

у пациентов с ревматическими заболеваниями после парентерального введения ГК в высоких дозах развивались тромботические осложнения. Среди них отмечены такие, как: тромбозы глубоких и поверхностных вен, церебральные венозные тромбозы [20, 24, 25], тромбозы почечных и легочных вен [25]. В наибольшей степени риску развития этих осложнений подвержены пациенты, у которых пульс-терапия ГК проводится в течение продолжительного периода, либо пациенты, у которых уже существует риск развития тромбозов по ряду других причин.

Описаны тромботические осложнения, ассоциированные с использованием внутривенного иммуноглобулина [14].

В практике нашего отделения за последние три года были зарегистрированы два случая развития значимых нарушений гемокоагуляции, клинически проявившихся появлением обильной геморрагической сыпи на конечностях. В первом случае геморрагический синдром развился по окончании двухнедельного курса пульс-терапии метилпреднизолоном, во втором — после проведения курса внутривенного иммуноглобулина (Октагамма).

Приводим описание одного из этих клинических случаев.

Оля М., 07.07.1999 года рождения. Диагноз: «ЮРА, системная форма, вариант Стилла, серонегативный по РФ, активность III, рентгенологическая стадия II. Ревматоидный увеит ОУ в стадии ремиссии».

Анамнез жизни: девочка от третьей беременности, протекавшей с токсикозом в I триместре, угрозой прерывания на 7-м месяце; вторых срочных родов. Закричала сразу. Масса при рождении 2800 г, длина 51 см. На естественном вскармливании до 10 месяцев. На первом году жизни однократно перенесла ОРВИ, в дальнейшем болела ОРВИ 3–4 раза в год. Однократно (на втором году жизни) перенесла фолликулярную ангину. Со второго года жизни — множественный кариес. Из детских инфекций перенесла краснуху (в 1 год 3 месяца), ветряную оспу (в 5 лет). Реакция Манту — отрицательная.

Анамнез заболевания: ЮРА дебютировал в январе 2002 г. (когда девочке было 2,5 года) с высокой фебрильной лихорадкой. В течение месяца присоединились артралгии и ограничение подвижности в лучезапястных суставах, в суставах правой ноги: голеностопном, коленном и тазобедренном, а также в шейном отделе позвоночника. В стационаре по месту жительства была исключена онкопатология, проведен курс

антибактериальной терапии — без эффекта. В Клинике детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова наблюдается с апреля 2002 года. В статусе при поступлении: лимфаденопатия, гепатомегалия, пятнисто-папулезная сыпь. Суставной синдром полиартикулярного характера с наличием экссудативных изменений практически во всех суставах. В результатах лабораторных исследований: СОЭ до 45 мм/ч, лейкоцитоз с нейтрофилезом, тромбоцитоз (798×10^3), анемия (Hb до 70 г/л), СРБ до 20,4 мг/дл (норма до 0,8), IgG 2750 мг/дл (норма до 860). Проводились внутрисуставные пункции с введением Дипроспана, пульс-терапия метилпреднизолоном, антибактериальная терапия (макролиды), был назначен гидроксихлорохин (Плаквенил), диклофенак.

В дальнейшем заболевание носило характер непрерывно-рецидивирующего, с частотой обострений 1 раз в 3–6 недели. Системные проявления (лихорадка, сыпь, гепатомегалия, лимфаденопатия, кардит, пневмонит, абдоминальный синдром) отмечались наряду с прогрессирующим суставным синдромом, принявшего генерализованный характер и проявляющегося наличием экссудативных явлений, утренней скованности, болевого синдрома, ограничений подвижности в суставах, формированием контрактур и деформаций. Выявлялась высокая лабораторная активность (СОЭ 47–56 мм/ч, лейкоцитоз до $17,7 \times 10^9$, тромбоцитоз до 580×10^3 , Hb 86 г/л, Ig G до 3660 мг/дл). Однократно на фоне одного из обострений было выявлено повышение уровня аКЛ IgG до 120 МЕ/мл (норма до 26).

Для лечения в периоды обострений применялась короткая терапия метилпреднизолоном, введение внутривенного иммуноглобулина, внутрисуставные пункции. Неоднократно, в связи с неэффективностью, проводилась коррекция базисной терапии. Использовались гидроксихлорохин, метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, а также комбинации противоревматических препаратов (метотрексат с сульфасалазином, метотрексат с лефлуномидом).

С весны 2002 года девочка получала метилпреднизолон (Метипред) per os. Максимальная доза за период лечения составила 10 мг/сут.

Наиболее выраженный эффект в лечении данной больной был достигнут на фоне комбинированной терапии метотрексатом и сульфасалазином. Через 5 месяцев от начала приема данных препаратов состояние девочки улучшилось: в суставном синдроме купировались остро-

воспалительные явления, несколько вырос объем движений в суставах, нормализовались показатели лабораторной активности. Дозу Метипреда удалось снизить до 7,5 мг/сут. Рекомендовано дальнейшее медленное снижение дозы препарата.

Однако, в связи с отсутствием клинико-лабораторной активности заболевания, наличием проявлений синдрома Иценко—Кушинга, а также отставанием девочки в физическом развитии мама самостоятельно начала снижать дозу Метипреда быстрее, чем было рекомендовано. Одновременно с резким снижением дозы пероральных ГК девочка регулярно подвергалась инсоляции в периоды высокой солнечной активности. С середины июля появился субфебрилитет, боли в шейном отделе позвоночника. В стационаре по месту жительства был временно отменен метотрексат. Проведена микропульс-терапия метилпреднизолоном (в суммарной дозе 275 мг). Однако на этом фоне состояние продолжало ухудшаться: присоединились боли в суставах генерализованного характера, субфебрилитет сменился высокой фебрильной лихорадкой, появились абдоминальные боли, боли за грудиной, выросли показатели лабораторной активности (ускорение СОЭ с 21 мм/ч до 40 мм/ч).

В наше отделение поступила 2 августа 2007 года с жалобами на лихорадку до 39 °С, слабость, боли и ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника и пораженных суставах. На момент поступления получала терапию: Метипред 6 мг/сут, сульфасалазин 500 мг/сут.

В статусе при поступлении: «Состояние тяжелое за счет проявлений основного заболевания. Отмечается отставание в физическом развитии. Вес 19 кг, рост 110 см (возраст девочки — 8 лет). Кожа бледная, с серым оттенком, чистая, выражены периорбитальные тени, отмечается гиперпигментация над межфаланговыми суставами кистей, локтевыми сгибами. Выражен капиллярит ладоней. Подкожная жировая клетчатка распределена по кушингоидному типу. Пальпируются лимфоузлы в переднешейной, заднешейной, паховой группах, до 1,5–2 см в диаметре, плотные, подвижные, безболезненные, не спаянные друг с другом и с окружающими тканями. Видимые слизистые бледные, чистые. Язык обложен белым налетом. Множественный кариес. В легких дыхание проводится во все отделы равномерно, хрипов нет. Частота дыхания (ЧД) 24–26 в минуту. Границы сердца расширены влево (+1 см от сред-

неключичной линии). Тоны сердца приглушены, отмечается дыхательная аритмия, систолический шум на верхушке. Тахикардия до 118–120 ударов в минуту. Артериальное давление (АД) 106/68 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, умеренно болезненный в эпигастрии, в области проекции желчного пузыря. Печень +2,5 см, селезенка +1 см из-под края реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

Суставной синдром генерализованного характера с наличием островоспалительных явлений, ограничения подвижности, контрактур, деформаций. Отмечается общая амиотрофия. Выражена атрофия червеобразных мышц и постинъекционная атрофия кожи кистей. Ограничена подвижность в шейном отделе позвоночника. Осанка нарушена за счет перекоса таза, усиления поясничного лордоза. Отмечается варусная деформация стоп, плоскостопие. Энтезопатий нет. Ригидности позвоночника в грудном и поясничном отделах позвоночника нет».

Данные лабораторных исследований: в общем анализе крови от 02.08.2007 года: Hb 87 г/л, эритроциты $4,32 \times 10^9$, Ц.п. 0,6, тромбоциты 480×10^3 , лейкоциты $29,2 \times 10^9$, п/я 1%, с/я 77%, лимфоциты 19%, моноциты 3%, СОЭ 58 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: СРБ 22,8 мг/дл (норма до 0,8), РФ — отр., АНФ — отр., АТ к нат. ДНК — отр., комплемент 18 гем. ед (норма 20–40), АСЛО 144 МЕ/мл (норма до 125), IgA 50 мг/дл, IgM 163 мг/дл, IgG 2360 мг/дл (норма до 1349). В биохимическом анализе крови: общий белок 86 г/л (норма до 80), мочевины 3,7 ммоль/л, креатинин 34 мкмоль/л, холестерин 3,4 ммоль/л, билирубин 12,6 мкмоль/л за счет непрямого, АСТ 49 ед/л (норма до 35), АЛТ 26 ед/л, глюкоза 5,6 ммоль/л, щелочная фосфатаза 160 ед/л, калий 4,5 ммоль/л, натрий 142 ммоль/л, кальций 2,64 ммоль/л, железо 6,4 мкмоль/л (норма 10,6–25,9), КФК 20 ед/л (норма 40–100), ЛДГ 996 ед/л (норма до 450).

На ЭКГ: синусовая тахикардия с частотой 107–127 в мин. Преобладает миокард левого желудочка. Резко нарушены метаболические процессы миокарда. Отмечается снижение коронарного кровообращения передней стенки левого желудочка. По данным ЭхоКГ: увеличен конечно-диастолический размер полости левого желудочка. Размеры остальных полостей сердца, толщина миокарда в пределах нормы. Насосная, сократительная и диастолическая

функции левого желудочка не нарушены. Несколько расширена легочная артерия, давление в ней на верхней границе нормы.

УЗИ органов брюшной полости: желчный пузырь с фиксированным изгибом в теле по типу восьмерки. В просвете — минимальное количество пристеночного осадка, при перемене положения тела отмечается симптом «плавающих хлопьев». Стенка желчного пузыря не изменена. Печень: правая доля 122 мм (+2 см), индекс I сегмента 0,31 (норма до 0,3). Паренхима повышенной эхогенности, неоднородная за счет гиперэхогенных сигналов. Селезенка с четкими контурами. Углы закруглены. Размеры: 97 × 40 мм (+1 см). Паренхима средней эхогенности, однородная. Почки: расположены в поясничной области, нормальных размеров. Лоханки смешанного расположения, не расширены. Значительно уплотнены стенки лоханок и окололоханочная клетчатка. Дифференцировка паренхимы сохранена. При цветном доплеровском кодировании (ЦДК) кровотока прослеживается до капсулы.

Рентгенограмма кистей с захватом лучезапястных суставов: V пальцы в вынужденном положении. Видимые кости поротичны, местами остеопороз кистовидного характера. Контуров костей запястьев нечеткие, разволокнены. Суставные щели неравномерны. Мягкие ткани завуалированы.

Рентгенограмма коленных суставов: суставные концы равномерно поротичны. Суставные щели сужены. Эпифизы разволокнены, с боковыми разрастаниями. Мягкие ткани завуалированы.

Консультация окулиста: ОУ ревматоидный увеит в стадии ремиссии. Осложненная катаракта.

Проводимая терапия: Метипред 6 мг/сут (0,3 мг/кг/сут), сульфасалазин 500 мг/сут (26,3 мг/кг/сут), Вольтарен 50 мг/сут (2,6 мг/кг/сут), Курантил, препараты кальция, Глицирам, Эссенциале форте Н, Панангин, Рибоксин. Ребенку начата пульс-терапия метилпреднизолоном в начальной дозе 250 мг за введение с последующим снижением до 125 мг за введение. Длительность курса составила 3 дня, суммарная доза метилпреднизолона — 500 мг (26,3 мг/кг).

На фоне лечения нормализовалась температура тела, уменьшились воспалительные явления в суставах и болевой синдром. Пульс-терапия метилпреднизолоном закончилась 5.08.2007 года. На следующий день после прекращения введения ГК отме-



Рис. 1. Элементы сыпи на стопе



Рис. 2. Геморрагическая сыпь на передней поверхности бедра

чен подъем температуры (до 38 °С), ухудшение самочувствия. В статусе: сохраняется бледность и мраморность кожных покровов, расширение границ сердца влево, приглушенность сердечных тонов, тахикардия, увеличение печени до 2 см. В общем анализе крови от 6.08.2007: Нб 97 г/л, эритроциты $4,74 \times 10^9$, Ц.п. 0,61, тромбоциты 524×10^3 , лейкоциты $26,8 \times 10^9$, п/я 3%, с/я 77%, лимфоциты 18%, моноциты 2%, СОЭ 41 мм/ч. Пульс-терапия метилпреднизолоном возобновлена (в дозе 125–6,5 мг/кг за введение; длительность повторного курса составила 5 дней), одновременно проведен курс антибактериальной терапии (Лендацин

1 г/сут внутривенно капельно — 5 дней) и курс лечения внутривенным иммуноглобулином (Пентаглобин, 7,5 г). В течение первых дней после начала антибактериальной терапии, повторного курса пульс-терапии Метипредом и ВВИГ состояние девочки улучшилось: купировалась лихорадка, отмечено улучшение со стороны суставного синдрома. Однако на 5-й день лечения вновь начали отмечаться подъемы температуры до 37,5–38 °С. В течение еще двух дней проводились инфузии Лендацина (общий курс составил 7 дней), ВВИГ и Метипреда — по 125 мг за введение с дальнейшим переходом на внутримышечные инъекции

Дипроспана № 2 и с постепенным снижением дозы по схеме: 80 мг — 40 мг.

Общий курс лечения парентеральными ГК составил 14 дней, общая доза метилпреднизолона — 1370 мг. Проведена коррекция базисной терапии: доза сульфасалазина увеличена до 625 мг/сут (33 мг/кг/сут), добавлен метотрексат 5 мг/нед (6,6 мг/м²). В клинической картине у ребенка на протяжении нескольких дней сохранялся субфебрилитет с нормализацией температуры тела в дальнейшем.

На следующий день после окончания введения ГК на коже стоп появились элементы геморрагической сыпи с тенденцией к слиянию, распространившиеся в течение трех дней на область голей и бедер (рис. 1–3). По данным лабораторных исследований: общий анализ крови от 16.08.2007 года: Нб 87 г/л, эритроциты $4,12 \times 10^9$, Ц.п. 0,63, тромбоциты 461×10^3 , лейкоциты $15,9 \times 10^9$, п/я 1%, с/я 71%, лимфоциты 24%, моноциты 3%, СОЭ 55 мм/ч. Иммунологический анализ крови от 17.08.2007 года: СРБ 5,83 мг/дл (норма до 0,8), РФ — отр., АНФ — отр., АТ к нат. ДНК — отр., комплемент 32,2 гем. ед, АСЛО 0 МЕ/мл, IgA 125 мг/дл, IgM 182 мг/дл, IgG 2460 мг/дл (норма до 1349).

Коагулограмма от 17.08.2007 года: АЧТВ 0,9, протромбиновый индекс 102%, фибриноген 5,03 г/л (норма 2–4), FM-тест 20 (норма < 20), тромбиновое время 28 сек, агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ 41%, агрегация тромбоцитов, индуцированная коллагеном 78% (норма 80–100). Заключение: «Активация процесса свертывания крови».

К проводимому медикаментозному лечению (базисные препараты, Вольтарен, Курантил) добавлен Трентал, на фоне чего к пятому дню после окончания пульс-терапии перестали появляться свежие петехии, геморрагическая сыпь начала угасать.

В дальнейшем девочка была переведена на антицитокиновую терапию (Ремикейд) — с хорошим эффектом.

Таким образом, мы продемонстрировали случай развития геморрагических осложнений после пульс-терапии метилпреднизолоном и введения внутривенного иммуноглобулина у больной с системной формой ЮРА с высокой степенью активности на фоне торпидного к лечению обострения. Геморрагические осложнения наблюдались после окончания двухнедельного курса парентерального введения ГК в общей дозе 1370 мг. Это состояние сопровожда-

лось активацией процесса свертывания крови согласно результатам лабораторного исследования.

В первые дни лечения парентеральными ГК отмечалось нарастание имеющегося исходно тромбоцитоза. По окончании пульс-терапии количество тромбоцитов уменьшилось, практически приблизившись к нормальным значениям. Следует отметить, что в этом случае мы не наблюдали такого выраженного тромбоцитоза (800×10^3 и более), который был отмечен у других наших больных на фоне проведения пульс-терапии метилпреднизолоном либо пульс-терапии в сочетании с ВВИГ. Мы предположили, что у данной пациентки это можно объяснить повышением потребления тромбоцитов в процессе тромбообразования, факт развития которого подтвердился в коагулологическом исследовании (повышение ФМ-теста).

Однако вклад сосудистого, тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза в развитии васкулита и геморрагического синдрома у нашей пациентки окончательно не ясен.

Таким образом, данные нашего наблюдения подтверждают риск развития тромбогеморрагических осложнений на фоне продолжительного курса пульс-терапии ГК в сочетании с введением ВВИГ.

В последние годы, в связи с появлением противоревматических препаратов, позволяющих контролировать тяжелые обострения ЮРА, пациенты редко нуждаются в проведении длительных курсов пульс-терапии метилпреднизолоном. У больных, которым пульс-терапия проводится коротким курсом (в течение 3–4 дней), развития жизнеугрожающих состояний, вследствие активации процессов свертывания крови, на сегодняшний день не описано. ■

Литература

1. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Васкулиты и васкулопатии. М., 1999, С. 515–520
2. Шахбазян И.Е., Афонина Е.Ю., Донов Г.И. Аллергосепсис Висслера—Фанкони // Сложный больной в практике педиатра — ревматолога под общ. ред. Н.А. Геппе, Т.В. Рябовой., М.: МИА, 2008, С. 254
3. Bely M., Apathy A. Recurrent pancreatic arteritis and vasculogenic relapsing pancreatitis in rheumatoid arthritis — a retrospective clinicopathologic and immunohistochemical study of 161 autopsy patients // Pathol Oncol Res. 2008 Dec;14 (4):473–80. Epub 2008 Oct 31.
4. Serra C. R., Rodrigues S. H., Silva N. P. et al. Clinical significance of anticardiolipin antibodies in



Рис. 3. Геморрагическая сыпь на заднемедиальной поверхности бедра

- juvenile idiopathic arthritis // Clin Exp Rheumatol. 1999 May-Jun;17 (3): 375–80.
5. Суховёва О.Г., Жолобова Е.С. Нарушения гемостаза у больной ювенильным ревматоидным артритом (описание клинического случая) // Сложный больной в практике педиатра — ревматолога под общ. ред. Н.А. Геппе, Т.В. Рябовой., М.: МИА, 2008, С. 305.
6. Артеменко Н.А., Сизякина Л.П. Клинико-иммунологические критерии активности различных вариантов течения ревматоидного артрита. Клини. лаб. диагностика, 1997; 9: С. 46–48.
7. Громов А.А. Показатели гемостаза при ювенильном ревматоидном артрите в зависимости от степени активности воспалительного процесса. Педиатрия, 1999; 4: С. 14–18.
8. Инамова О.В. Клинико-диагностическое значение нарушений вазорегулирующей и антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. 2000.
9. Алексеева Е.И., Жолобова Е.С., Чистякова Е.Г., Бзарова Т.М. Ювенильный ревматоидный артрит. М.: Медицина, 2004, с. 69.
10. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, С. 701.
11. Рогаткина Т.Ф. Применение глюкокортикоидов у ревматологических больных. Учебное пособие для врачей и студентов старших курсов медицинских вузов. (под. ред. Збровского А.Б.). Волгоград, 2001.
12. Тареева Е.И. Нефрология: Руководство для врачей. М.: Медицина. 2000. С. 247.
13. Роит А., Бростдофф Дж., Мэйл Д. Иммунология. Пер. с англ. М.: МИР, 2000, с. 247.
14. Feuillet L., Guedj E., Laksiri N., Philip E. Deep vein thrombosis after intravenous immunoglobulin associated with methylprednisolone // Thromb Haemost 2004; 92: 662–5.
15. Ozsoylu S., Strauss H. S, Diamond L. K. Effects of corticosteroids on coagulation of the blood. Nature 1962; 195: 1214–5.
16. Cosgriff S. Thromboembolic complications associated with ACTH and corticosteroid therapy. JAMA 1951; 147: 924–6.
17. Conn D. L, Tompkins R. B, Nichols W. L. Glucocorticoids in the management of vasculitis — f double edged sword? J. Rheumatol 1988; 15: 1181–3.
18. Laug W. E. Glucocorticoids inhibit plasminogen activator production by endothelial cells. Thromb Haemost, 1983; 50: 888–92.
19. Abramowicz D, Pradier O, De Pauw L. et al. High-dose glucocorticoids increase the procoagulant effects of OKT3. Kidney Int, 1994; 46: 1596–602.
20. Van Giezen J. J, Jansen J. W. Inhibition of fibrinolytic activity in vivo by dexamethasone is counterbalanced by an inhibition of platelet aggregation. Thromb Haemost, 1992; 68: 69–73.
21. Шиффман Ф. Дж. Патология физиологии крови. Пер. с англ. М., СПб.: «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000. С. 374.
22. Суховёва О.Г., Жолобова Е.С. Изменения (показатели) гемостаза у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. Тезисы «Человек и Лекарство», 2007.
23. Stolz E., Klotzsch C., Schlachetzki F., Rahimi A. High-Dose Corticosteroid Treatment is Associated with an Increased Risk of Developing Cerebral Venous Thrombosis // Eur Neurol 2003; 49: 247–248.
24. Matusiewicz R., Stempniak M., Lebedowski K. et al. The most frequent complications during long-term corticotherapy. Wiad Lek 1989; 42: 273–7
25. Lieberman E., Heuser E., Gilchrist G. S. et al. Thrombosis, necrosis and corticosteroid therapy. J Pediatr 1968; 73: 320–8.

Гастроинтестинальные проявления

у лиц с дисплазией соединительной ткани, ассоциированные с синдромом вегетативной дисфункции

Е. А. Лялюкова, кандидат медицинских наук, доцент

О. В. Дрокина

А. А. Семенкин, доктор медицинских наук, профессор

Т. И. Иванова

И. Д. Анайко

И. В. Друк, кандидат медицинских наук, доцент

ОмГМА, Омск

Ключевые слова: вегетативная дистония, патологические расстройства, моторно-тонические расстройства, ваготония, физические нагрузки, рефлексотерапия, психофармакологическая терапия, ноотропные препараты, небензодиазепиновые транквилизаторы, производные фенотиазина, производные бензодиазепа.

Вегетативная дистония — состояние, определяемое нарушением вегетативной регуляции сердца, сосудов, внутренних органов, желез внутренней секреции, связанное с отклонениями в структуре и функции центральной и периферической нервных систем [1]. Термин «vegetativus» означает «оживляю, возбуждаю, расту», соответствует физиологическому значению вегетативной нервной системы в регуляции функции всех органов и систем.

При дисплазии соединительной ткани (ДСТ) синдром вегетативной дисфункции наблюдается по данным различных исследователей в 45–89% случаев [3, 9]. Высокая частота вегетативных проявлений на фоне ДСТ обусловлена, по-видимому, внутриутробной патологией нервной системы, наследуемыми особенностями соединительнотканых структур лимбико-ретикулярного комплекса, включающего в себя гипоталамус, ствол и височные доли мозга, где активно представлены центры регуляции вегетативной нервной системы. Вследствие различных патологических процессов, затрагивающих область гипоталамуса, остаются необратимые микроизменения, в последующем проявляющиеся сдвигами вегетативной регуляции.

Среди пациентов имеются лица как с преобладанием тонуса парасимпа-

тического, так и с преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, однако большинство исследователей считают именно симпатикотонию «облигатным» признаком ДСТ [3, 9]. Детально изучены кардиальные проявления вегетативной дистонии на фоне ДСТ, коррелирующие с количеством фенотипических признаков «слабости» соединительной ткани, выраженностью морфологических изменений соединительнотканной недостаточности и определенными клиническими симптомами. Повышенная симпатическая активность ассоциирована с наличием мигрени, артериальной гипертензии, болях в левой половине грудной клетки, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, парасимпатическая — с синкопальными состояниями, экстрасистолией [3, 9].

Доказана высокая частота психопатологических расстройств у лиц с вегетативной дистонией в анамнезе. По мнению многих авторов, именно психопатологические расстройства у лиц с вегетативной дистонией являются первичными. Косвенно в пользу данной теории свидетельствует эффект от лечения бета-блокаторами, применение которых позволяет ликвидировать объективные признаки гиперсимпатикотонии (например, удается снизить частоту сердечных сокращений), но другие проявления вегетативной дистонии сохраняются. Напротив, лечение противотревожными препаратами приводит не только

к коррекции психопатологических расстройств, значительному улучшению самочувствия пациентов, но и к исчезновению проявлений гиперсимпатикотонии (снижается частота сердечных сокращений, нормализуется уровень артериального давления, уменьшается количество или исчезают суправентрикулярные экстрасистолы, пароксизмы наджелудочковой тахикардии) [9].

Гастроэнтерологические проявления вегетативной дисфункции при ДСТ изучены не так полно, как кардиологические, психические и другие.

На сегодняшний день доказана высокая частота разнообразных моторно-тонических расстройств органов пищеварения на фоне вегетативной дистонии. Преобладание активности парасимпатического отдела сопровождается гипермоторными и гиперкинетическими, симпатического — гипотоническими, гипокинетическими нарушениями [6].

Расстройства вегетативной нервной системы представлены также разнообразными метаболическими, секреторными, гемодинамическими нарушениями [4, 5, 8]. Усиление кислотообразования и протеолитической активности желудочного сока, снижение гликопротеидов желудочной слизи имеет место при ваготонии. У лиц с поверхностными и очаговыми атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка, кишечника преобладает ваготония и недостаточное вегетативное обеспечение деятельности.

Преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы сопровождается недостаточностью функции сфинктерного аппарата, с развитием разнообразных рефлюксов [7].

При оценке исходного вегетативного тонуса у пациентов с симптомами функциональной диспепсии на фоне ДСТ (в исследование включено 46 пациентов с ДСТ, 14 мужчин и 29 женщин, средний возраст $23,0 \pm 1,68$ года, группа контроля — 30 пациентов без ДСТ, сопоставимые по полу и возрасту) нарушения вегетативного тонуса зарегистрированы у 65% пациентов с ДСТ и у 63% обследованных из группы контроля ($p > 0,05$) (табл. 1). На фоне ДСТ чаще регистрировалась симпатикотония, в группе контроля — активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. При проведении клиноортостатической пробы у лиц с ваготонией и симпатикотонией в 82% случаев зарегистрированы явления десинхронизации. У всех исследуемых отмечалось значительное увеличение мощности низкочастотных волн (VLF) и их доминирование в общем спектре кардиоинтервалографии. Таким образом, результаты анализов вариабельности ритма у молодых больных с ДСТ свидетельствуют о напряжении функционального резерва системы регуляции со стороны вегетативной нервной системы и могут рассматриваться в качестве предикторов напряжения адаптационных возможностей организма.

В настоящее время доказана роль вегетативной нервной системы в возникновении гастродуоденальных эро-

Показатели исходного вегетативного тонуса по результатам кардиоинтервалографии у пациентов с ДСТ

Показатель	Пациенты с ДСТ (n = 43)	Пациенты без ДСТ (n = 30)
Возраст, лет	$23,00 \pm 1,68$	$20,4 \pm 1,14$
Мужчины, n	14 (32,6%)	11 (36,7%)
Женщины, n	29 (67,4%)	19 (63,3%)
Симпатикотония, n	16 (37,2%)	3 (10,0%)
Парасимпатикотония, n	12 (27,9%)	16 (53,3%)
Нормотония, n	15 (34,9%)	11 (36,7%)

Примечание: ДСТ — дисплазия соединительной ткани.

зий и язв. Механизмы ulcerogenezа при вегетативной дисфункции различны: активация парасимпатической нервной системы сопровождается гиперсекрецией соляной кислоты и пепсина, повышение активности симпатической нервной системы — выбросом в кровь катехоламинов, с последующим спазмом сосудов и нарушением трофики тканей [4, 5].

В проспективном когортном исследовании нами проведена оценка основных характеристик язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пациентов с ДСТ (n = 62) по сравнению с пациентами без ДСТ (n = 32). Выявлено, что у пациентов с ДСТ как в дебюте, так и при обострении заболевания в 80% случаев отсутствовала типичная клиническая симптоматика язвенной болезни, доминировали симптомы диспепсии и внеабдоминальные проявления заболевания (снижение аппетита, похудание) (табл. 2).

У всех пациентов в период обострения наблюдались разнообразные проявления вегетативной дисфункции: астенический синдром, кардиалгии,

аритмии, головные боли, головокружения, чувство нехватки воздуха, в 2/3 случаев отмечена полисимптомность проявлений, выраженность которых доминировала в клинической картине болезни (табл. 3).

Приведенные данные свидетельствуют о значимости и генерализованном характере нарушений вегетативной регуляции у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями на фоне ДСТ. Нарушения вегетативного статуса оказывают существенное влияние на характер течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пациентов с ДСТ. Обострение патологического процесса, по-видимому, способствует разворачиванию, усложнению соматогенных вегетативных расстройств.

Лечение вегетативной дисфункции

Немедикаментозная терапия включает [1, 2]:

- правильную организацию труда и отдыха;
- соблюдение распорядка дня;

Таблица 2

Клинические проявления у больных в фазе обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

Жалобы	Группа I, n = 62		Группа II, n = 32		Значения критериев χ^2 и F	P
	Абс.	%	Абс.	%		
Типичная боль	13	20,97	24	75,00	$\chi^2 = 23,602$	0,0001
Нетипичная боль (абдоминальный дискомфорт)	38	61,29	7	21,88	$\chi^2 = 11,608$	0,0001
Ночная боль	6	9,68	6	18,75	$\chi^2 = 0,852$	0,356
Иррадиация	16	25,81	3	9,38	F = 1,286	0,102
Изжога	32	51,61	9	28,13	$\chi^2 = 3,828$	0,050
Тошнота, рвота	24	38,71	7	21,88	$\chi^2 = 1,998$	0,157
Отрыжка	40	64,52	18	56,25	$\chi^2 = 0,311$	0,577
Горечь во рту	20	32,26	3	9,38	F = 2,034	0,021
Снижение аппетита	30	48,39	2	6,25	F = 2,915	0,001
Нарушение стула	17	27,62	3	9,38	F = 1,542	0,062
Похудание	18	29,03	2	6,25	F = 2,197	0,015
Всего	62		32			

Таблица 3

Проявления вегетососудистой дистонии у пациентов с ДСТ в фазе обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (М. А. Акимова с соавт., 2007)

Жалобы	Пациенты с ДСТ, n = 62	Пациенты без ДСТ, n = 32	F	P
Кардиалгии	25	2	2,918	0,001
Сердцебиение	35	4	3,011	0,0001
Чувство нехватки воздуха	17	0	3,155	0,0001
Общая слабость	32	2	3,318	0,0001
Потливость	11	3	0,244	0,368
Головокружение	19	1	2,864	0,001
Головная боль	15	2	1,687	0,046
Две и более жалоб	47	2	3,078	0,0001

- занятия физической культурой;
- рациональное питание;
- психотерапию;
- водолечение;
- физиотерапию;
- иглорефлексотерапию (по показаниям).

Терапию следует начинать с нормализации режима дня: очень важно, чтобы ночной сон составлял не менее 8–10 ч, обязательно пребывание на свежем воздухе. Необходимо устранить гиподинамию, ограничить просмотр телевизионных передач до 1 ч в день, работу за компьютером. Целесообразно чередовать физические и умственные нагрузки.

Физические нагрузки. Физические нагрузки, водные процедуры рекомендуются на этапе снятия клинической симптоматики сначала на фоне поддерживающей медикаментозной терапии, а впоследствии и без нее.

Физические нагрузки, независимо от исходного вегетативного тонуса (ваго- или симпатикотония), рекомендуются не менее 40 мин в день в зоне интенсивности пульса, не превышающей 120 ударов в минуту, — пешие прогулки, беговая дорожка, велотренажер и т. д., в среднеинтенсивном режиме. Постепенно интенсивность можно наращивать, но не превышая зону пульса 140–150. На этапе декомпенсации физическая нагрузка не рекомендуется, т. к. это часто приводит к синкопальным срывам. Пациентам, ведущим активный образ жизни и отказывающимся от прерывания физической нагрузки, на этапе лечения рекомендуется смена привычных занятий в сторону седативно-расслабляющих (пилатес, йога) либо лечебная физкультура под контролем специалиста. Благоприятное влияние на пациентов оказывают плавание, катание на лыжах, коньках, дозирован-

ная ходьба, игра в настольный теннис, бадминтон. Не рекомендуются занятия групповыми видами спорта (футбол, баскетбол, волейбол), а также боксом, борьбой, кикбоксингом. Если отмечаются выраженные проявления вегетативной дисфункции, особенно протекающие с вегетативными кризами, определяется фаза декомпенсации, то занятия спортом не рекомендуются. В то же время недопустима и гиподинамия, которая способствует усилению вегетативных расстройств.

Питание. Необходимо полноценное питание с достаточным количеством минеральных веществ и витаминов. При симпатикотонии показаны продукты, содержащие калий, магний, витамины А и Е, полиненасыщенные жирные кислоты (сухофрукты, печеный картофель, морковь, бананы, кабачки, зелень, растительное масло и др.), ограничиваются продукты с повышенным содержанием натрия (соленья, маринады, сыры, колбасы и т. д.), а также возбуждающие напитки (крепкий чай, кофе), шоколад. При ваготонии рекомендуется увеличение кратности приема пищи из-за высокого риска развития гипогликемии, показаны продукты, содержащие натрий, кальций (творог, кефир, гречневая каша и т. д.), ограничиваются продукты, усиливающие секрецию пищеварительных желез, а также продукты, вызывающие метеоризм (острые блюда, лук, чеснок, маринады, чипсы, ржаной хлеб, бобовые и др.). Ограничивается потребление жирной пищи. У пациентов, страдающих избыточным весом, хороший эффект достигается на фоне снижения веса пациента. На этапе лечения рекомендуется полный отказ от алкоголя, при стабилизации состояния — ограничение приема, эквивалентное 20 г этанола.

Водные процедуры. Рекомендуются следующие водные процедуры: плавание, циркулярный душ, сауна. Водные процедуры также назначаются на этапе стабилизации соматического состояния.

Бальнеотерапия должна проводиться в зависимости от особенностей вегетативных нарушений. Пациентам с повышенной симпатической активностью показаны ванны с добавлением седативных трав, кислородные. Веерный, циркулярный, пылевой и дождевой душ при ваготонии, солевые, хвойные, нарзанные, родоновые ванны, обливания, растирания холодной водой, жемчужные ванны, применяются циркулярный, игольчатый, струевой, контрастный душ, подводный душ-массаж. Начинать необходимо с процедур малой интенсивности, постепенно увеличивая время пребывания при высокой и низких температурах.

Массаж. Физиотерапевтическое лечение. Выбор методик проводится с учетом направленности исходного вегетативного тонуса и отсутствия противопоказаний (нарушения ритма сердца и т. д.).

Рефлексотерапия применяется как самостоятельно, так и в комплексной терапии.

Цель — нормализация тонуса вегетативной нервной системы. Проводится строго индивидуально с учетом следующих факторов:

- этиологии;
- патогенетических механизмов, лежащих в основе развития отдельных симптомов и синдромов;
- индивидуальных особенностей больного;
- функционального состояния нервной системы;
- характера течения заболевания (периодичность приступов, кризов, частота обострений);

• влияния метеорологических факторов.

Рефлексотерапия повышает уровень метэнкефалинов, которые высвобождаются из надпочечников, что способствует накоплению местных обезболивающих веществ в центральной нервной системе.

Психотерапия достаточно эффективна у пациентов этой группы. Могут быть рекомендованы суггестивные методы воздействия (аутотренинг, гипноз), когнитивно-поведенческая, рациональная психотерапия, арт-терапия.

Психофармакологическая терапия пациентов с вегетативными нарушениями.

Курсы медикаментозного лечения вегетативных расстройств, независимо от преобладающей формы симпатикотонии или ваготонии, обосновано начинать с препаратов, влияющих на метаболические процессы, повышающие активность стресс-лимитирующих систем, оказывающих ГАМК-миметическое и нейротрофическое действие, способствующих восстановлению процессов нейрональной пластичности и не вызывающих седативного, миорелаксантного, холинолитического действия (Тенотен), в сочетании с ноотропными и витаминными препаратами, однако в зависимости от типа вегетативных нарушений. Так, при симпатикотонии возможно использование препаратов Пантогам, Фенибут, Глицин, Кортиксин и витаминов А и Е, при ваготонии обосновано использование ноотропных препаратов пирацетамных групп (Пирацетам, Ноотропил, Луцетам, Фенотропил) в комбинации с витаминами группы В.

В дополнение к базовой терапии возможно назначение седативных растительных средств, предпочтительно в форме настоев или отваров. Так, при симпатикотонии возможно назначение в течение дня настоев валерианы, пустырника, пиона, обладающих успокаивающим и спазмолитическим действием. А при ваготонии назначение предпочтительно в первой половине дня, настоек женьшеня, элеутерококка, экстракта радиолы, обладающих мягким тонизирующим действием.

При отсутствии положительного эффекта в течение 2–4 недель терапии необходим переход на этап специализированного психофармакологического лечения, которое должен назначать врач-психиатр.

На начальных этапах независимо от формы вегетативных нарушений обосновано назначение небензодиазе-

пиновых транквилизаторов (Адаптол, Афазол) в рекомендуемых возрастных дозировках как препаратов, обладающих мягким противотревожным в сочетании с вегетостабилизирующим, ноотропным и стресс-протекторным действием. Отсутствие положительной клинической динамики в течение двух недель предполагает назначение комплексной терапии с использованием бензодиазепиновых транквилизаторов, оказывающим антиксиолитическое, стресс-протекторное, снотворное, седативное, противосудорожное, миорелаксантное и антидепрессивное действие. Нейрохимический механизм действия связан с взаимодействием с ГАМК-рецепторами постсинаптических мембран ГАМКергических нейронов головного мозга, что потенцирует тормозные эффекты гамма-аминомаслянной кислоты. Антидепрессанты предпочтительны из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в связи с избирательным влиянием на обратный захват серотонина при минимальном действии на этот процесс норадренолина, а также на гистаминовые, дофаминовые и мускариновые рецепторы. Отличительной особенностью СИОЗС является сочетание в их психотропном действии свойств, присущих как большим, так и малым антидепрессантам с седативно-анксиолитическим и стимулирующим эффектами, что позволяет им оказывать особое, своего рода «сбалансированное», действие. Нейролептики предпочтительны из производных фенотиазина (Сонапакс, Этаперазин), тиоксантана (хлорпротиксен), замещенных бензамидов (сульпирид); транквилизаторы — производных бензодиазепина (Фенозепам, Седуксен, Мезапам) или различных химических групп (Грандаксин, Атаракс).

При симпатикотонии возможно сочетание малых доз нейролептиков (Сонапакс, Этаперазин) в сочетании с транквилизаторами (Фенозепам, Седуксен, Атаракс) и антидепрессантов сбалансированного и седативного действия (пипофезин, пароксетин, флувоксамин, циталопрам, тианептин).

При ваготонии рекомендуются нейролептики без седативного действия (сульпирид, хлорпротиксен), стимулирующих или сбалансированных транквилизаторов (Грандаксин, Мезапам) и антидепрессантов (циталопрам, сертралин, флуоксетин).

Выбор антидепрессанта, кроме формы вегетативных нарушений, должен определяться синдромами дефицита моно-

аминов, определяемых клинической картиной. Синдром дефицита дофамина определяется сочетанием ангедонии, апатии, эмоциональной отгороженности и нарушением плавности и содержательности мышления. Синдром дефицита серотонина — сниженным настроением, тревогой, различными болями и нарушением пищевого поведения. Синдром дефицита норадреналина — утомляемостью, моторной заторможенностью, трудностью концентрации внимания, соматическими болями. При сочетании дефицита норадреналина, серотонина и дофамина необходимо назначение имипрамина, венлафаксина, пирлиндол; при дефиците серотонина и дофамина — дулоксетин (Симбалта), милнаципран (Иксел), агомелатин (Вальдоксан); при дефиците норадреналина и дофамина — Вальдоксан; при дефиците серотонина — флуоксетин (Прозак), пароксетин (Паксил), сертралин, эсциталопрам; при дефиците норадреналина — мапротилин (Людюмил), миансерин (Леривон); при дефиците дофамина — тианептин (Коаксил). ■

Литература

1. Вейн А. М. Вегетативно-сосудистые пароксизмы. М., 1971.
2. Выгоднер Е. Б. Физические факторы в гастроэнтерологии. М.: Медицина, 1987. С. 170–210.
3. Друк И. В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: особенности течения заболевания: Дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2004. 204 с.
4. Захаров С. Н., Вебер В. Р., Свитич Ю. М. Состояние вегетативной регуляции у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Клиническая хирургия. 1982, № 8, с. 27–29.
5. Мironychev Г., Логинов А., Калинин А. Психосоматические аспекты язвенной болезни // Врач. 1997, № 6, с. 13–15.
6. Решетиллов Ю. И. Состояние вегетативной нервной системы и гастродуоденальная моторика // Врач. дело. 1990, с. 61–64.
7. Самарина О. В. Клиническое значение нейро-вегетативных и психоэмоциональных изменений у детей с гастродуоденитом и сочетанными сфинктерными нарушениями для обоснования тактики лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. 23 с.
8. Филипов Г. П., Канская Н. В., Горленко Л. В. Особенности липидного обмена и вегетативной реактивности у людей с патологией органов пищеварения // Актуальные вопросы кардиологии. Томск. 1993, № 7, с. 120–122.
9. Яковлев В. М., Нечаева Г. И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск, 1994. 160 с.

Опыт применения энтеросорбентов

В комплексном лечении atopического дерматита у детей

В. А. Ревякина, доктор медицинских наук, профессор

НИИ питания РАМН, Москва

Ключевые слова: atopический дерматит, синдром эндогенной интоксикации, энтеросорбция, эозинофилия, пребиотик, Лактофилтрум, лигнин.

Распространенность аллергических заболеваний у детей остается высокой. Это подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями и результатами эпидемиологических исследований. В структуре аллергических заболеваний atopический дерматит занимает ведущее место. Atopический дерматит — системное аллергическое заболевание со сложным патогенезом и характерной возрастной эволюцией клинических проявлений. Характеризуется упорным течением, частыми обострениями и недостаточной эффективностью существующих методов лечения.

На протяжении многих лет совершенствовались и углублялись знания о природе заболевания, появлялись новые концепции патогенеза, менялась терминология. Согласно современной концепции в основе развития atopического дерматита лежат иммунологические механизмы и нарушения (дисфункция) эпидермального барьера. Основные патоморфологические изменения, возникающие при atopическом дерматите, происходят в эпидермисе, затрагивая дерму при тяжелом, непрерывно-рецидивирующем течении болезни.

В настоящее время сформировалась научная точка зрения, что atopический дерматит развивается под влиянием генетических и внешнесредовых факторов. Антигенная нагрузка на организм факторов экзогенного и эндогенного происхождения играет одну из важнейших ролей в механизмах развития заболевания.

К экзогенным факторам относятся разнообразные аллергены (пищевые, бытовые, клещевые, пыльцевые, грибковые, эпидермальные, лекарственные) и неспецифические стимулы (климат, стресс, курение, холод). Эндогенные факторы составляют патологические состояния,

ассоциирующиеся с atopическим дерматитом. У 80–90% детей с atopическим дерматитом наблюдаются патологические изменения в желудочно-кишечном тракте, у 20–30% — в дыхательной системе и у 15–18% — в почках. Нарушение барьерной функции внутренних органов способствует более быстрому поступлению в организм экзоаллергенов. При длительном, непрерывно-рецидивирующем течении болезни у подавляющего большинства больных нарушаются процессы их элиминации. Происходит накопление в тканях и биологических жидкостях продуктов нарушенного метаболизма, повышается содержание желчных кислот, концентрация биологически активных веществ (гистамина, серотонина, эйкозаноидов, цитокинов и т.д.), образующихся в организме в процессе значительной антигенной стимуляции. Развивается синдром эндогенной интоксикации. Клинически синдром эндогенной интоксикации проявляется в виде мраморности кожи, акроцианоза, сероватого оттенка кожи, сухости и шелушения.

С целью детоксикации используется эфферентная терапия, направленная на выведение из организма аллергенов и токсинов. Наиболее эффективными из них являются сорбционные методы. В педиатрической практике наиболее часто используется метод энтеросорбции — метод, основанный на связывании и выведении из организма аллергенов, различных экзогенных и эндогенных соединений, патогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности.

Энтеросорбция — это метод лечения, основанный на способности энтеросорбентов связывать и выводить из организма различные экзогенные вещества, микроорганизмы и их токсины, промежуточные и конечные продукты обмена веществ. Эти вещества способны накапливаться или проникать в просвет ЖКТ.

На фоне энтеросорбции происходит повышение функциональной активности клеточного и гуморального иммуните-

та, увеличивается число Т-лимфоцитов, уменьшается выраженность эозинофилии, снижается уровень циркулирующих иммунных комплексов, уменьшается зуд кожных покровов и отек, снижается частота и тяжесть приступов бронхиальной астмы.

Энтеросорбенты (ЭСБ) — препараты медицинского назначения, обладающие высокой сорбционной емкостью, не разрушающиеся в ЖКТ и способные связывать экзо- и эндогенные вещества путем адсорбции, ионообмена или комплексообразования.

Существенным является то, что сорбенты позволяют уменьшить дозу гормонов, а в некоторых случаях даже отменить.

В клинической практике используется широкий ассортимент сорбционных средств. Лечебный эффект сорбента достигается за счет физико-химических свойств сорбирующего вещества, способного связывать и выводить из организма экзогенные и эндогенные соединения. Решающую роль играет пористость, характеризующая наличием пор между зернами, слоями, кристаллами. Сорбенты могут иметь микропоры, мезопоры, макропоры. Поэтому выбор сорбента с разной пористой структурой влияет на адсорбцию тех или иных токсинов, что определяет терапевтический эффект сорбента.

Энтеросорбенты подразделяются по таким характеристикам:

- По лекарственной форме — гранулы (угли), порошки (карболен,olestирамин), таблетки, пасты, пищевые добавки (пектины, хитин).
- По химической структуре — угли активированные, алюмосиликаты, алюмогель, сорбенты окисные, органо-минеральные и композиционные, пищевые волокна.
- По механизмам сорбции — адсорбенты, абсорбенты, ионообменные материалы, сорбенты с катаболическими свойствами, сорбенты с сочетанными механизмами.

- По селективности — селективные, моно-, би-, полифункциональные, неселективные (угли активированные, природные препараты — лигнин, хитин, целлюлоза) [1].

К современным энтеросорбентам предъявляются следующие требования:

- не должны обладать токсическими свойствами;
- быть нетравматичными для слизистых оболочек;
- хорошо эвакуироваться из кишечника;
- иметь хорошие функциональные (сорбционные) свойства;
- не вызывать дисбактериоз;
- иметь удобную лекарственную форму.

Особый интерес представляют сорбенты, в состав которых входит пребиотик. К таким средствам относится Лактофильтрум. Препарат содержит пребиотик (лактозу) и сорбент (лигнин). Свойства Лактофильтрума обусловлены высокой сорбционной способностью природного энтеросорбента на основе лигнина. Лигнин гидролизный — сложное природное органическое соединение, продукт гидролизной переработки древесины, энтеросорбент. Обладает неспецифическим дезинтоксикационным действием. Связывает, удерживает и выводит из организма различную патогенную микрофлору,

экзо- и эндотоксины, лекарственные препараты, соли тяжелых металлов, алкоголь, аллергены, избыток некоторых продуктов обмена веществ (билирубина, холестерина, гистамина, серотонина, мочевины, иных метаболитов, ответственных за развитие эндогенного токсикоза). За счет большой площади поверхности и развитой системы пор лигнин обладает высокой сорбционной емкостью. Лигнин не токсичен, не всасывается, полностью выводится из кишечника в течение 24 часов. Второй компонент Лактофильтрума — лактулоза — синтетический дисахарид, состоящий из остатка галактозы и остатка фруктозы. В толстом кишечнике лактулоза ферментируется нормальной микрофлорой кишечника в качестве пищевого субстрата. Лактулоза стимулирует рост бифидобактерий и лактобактерий в толстом кишечнике, способствует нормализации обмена белков, жиров и углеводов, правильному всасыванию витаминов, макро- и микроэлементов, а также стимулирует неспецифический иммунитет. В результате гидролиза лактулозы образуются органические кислоты (молочная, уксусная и муравьиная), подавляющие рост патогенных микроорганизмов и уменьшающие вследствие этого продукцию азотсодержащих токсических веществ. Описанный процесс приводит

к увеличению осмотического давления в просвете толстого кишечника и стимулированию перистальтики. Лактулоза не усваивается человеческим организмом. Преимущество Лактофильтрума в его двойном действии: сорбент нейтрализует патогенные микроорганизмы и выводит кишечные токсины, а пребиотик стимулирует рост полезной микрофлоры (бифидо- и лактобактерий). Комплексное воздействие компонентов Лактофильтрума приводит к формированию мощного защитного фактора — нормальной микрофлоры кишечника, ликвидации клинических проявлений дисбактериоза, более быстрому исчезновению симптомов аллергических заболеваний и к эффективной детоксикации организма.

Способ применения и дозы

Ниже представлен опыт применения Лактофильтрума в комплексной терапии детей с atopическим дерматитом. Под наблюдением находилось 36 детей в возрасте от двух до пяти лет ($n = 26$ — основная группа, $n = 10$ — контрольная группа). Мальчиков было 20, девочек — 16. Длительность заболевания колебалась от одного года до 4,5 лет. По тяжести заболевания: у 16 детей наблюдалось среднетяжелое течение болезни (индекс



ЗДОРОВЫЙ КРАСИВАЯ
КИШЕЧНИК КОЖА



№ 1

ПРИ
АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАХ

- улучшает бактерицидную функцию кожи
- эффективен при аллергических заболеваниях (атопический дерматит, крапивница)
- нормализует микрофлору кишечника
- восстанавливает иммунитет

ЛАКТОФИЛЬТРУМ®

ЗДОРОВЫЙ КИШЕЧНИК – КРАСИВАЯ КОЖА

www.lactofiltrum.ru

Реклама

Рег. № ЛСР-008004 от 11.11.2008

Сравнительная характеристика энтеросорбентов

Торговое название препарата	Международное непатентованное название и форма выпуска	Площадь активной поверхности на 1 г сорбента	Травматичность частичек для слизистой кишечника	Рекомендуемые дозировки	Возможные побочные эффекты
Уголь активированный	Уголь активированный, порошок и таблетки	1,5–2 м ² на 1 г	Да	При отравлениях по 20–30 г на прием в виде взвеси в воде. При метеоризме внутрь по 12 г (в воде) 3–4 раза в день	Запор или понос, обеднение организма витаминами, гормонами, жирами, белками.
Карболен	Уголь активированный, таблетки	1–1,5 м ² на 1 г	Да	0,51 г 3–4 раза в день	Нарушения моторно-эвакуаторной деятельности кишечника, обеднение организма биологически активными веществами
Сорбекс	Уголь активированный, гранулы	2–4 м ² на 1 г	Да	7–8 г 3 раза в день	Нарушения моторно-эвакуаторной деятельности кишечника, обеднение организма биологически активными веществами
Карболонг	Уголь активированный косточковый, порошок	1,5–3 м ² на 1 г	Да	5–8 г 3 раза в день	Нарушения моторно-эвакуаторной деятельности кишечника, обеднение организма биологически активными веществами
Полифепан	Природный полимер лигнин, порошок	16–20 м ² на 1 г	Нет	0,5–1 г/кг в 3 приема	Запор, при длительном применении — гиповитаминоз, нарушение всасывания питательных веществ
Смекта	Диосмектит. Алюминиевомагнийевый силикат природного происхождения, порошок	100 м ² на 1 г	Нет	9–12 г в сутки, в 3–4 приема	Запор, при длительном применении гиповитаминоз, нарушение всасывания питательных веществ
Энтеросгель	Гидрогель метилкремниевой кислоты (полидиметилсилоксана полигидрат)	150 м ² на 1 г	Нет	30–40 г 3 раза в сутки	При почечной или печеночной недостаточности отвращение к препарату после двух-трехкратного приема. Тошнота, метеоризм
Атоксил, Полисорб МП [2]	Сверхвысокодисперсный диоксид кремния (кремнезем)	Более 400 м ² на 1 г	Нет	150 мг/кг 3–4 раза в сутки (в сложных случаях доза может быть увеличена в 2 раза)	Редко: аллергические реакции, запор

SCORAD = 38,4 ± 1,8 балла), у 10 больных тяжелое течение атопического дерматита (индекс SCORAD = 56,5 ± 1,5 балла). Группу сравнения составили 10 детей со среднетяжелым течением атопического дерматита, получавших только традиционную терапию.

У детей со среднетяжелым течением атопического дерматита кожный процесс был локализован в области лица, шеи с переходом на кожу предплечий и локтевых сгибах, на сгибательной поверхности лучезапястных суставов, тыла кистей и в подколенных ямках. Патологический процесс носил островоспалительный характер и был представлен гиперемией, отеком, очагами экссудации, эскориациями, корочками, шелушением. Кожа вне очагов поражения была сухой, со сниженным тургором и эластичностью. Отмечался зуд кожных покровов умеренной интенсивности.

У детей с тяжелым течением атопического дерматита процесс был распространенным, отмечалась яркая гиперемия и отечность, выраженные и обширные очаги

экссудации, папулезные элементы, сливающиеся в очаги стойкой инфильтрации. Лихенификация была ярко выраженной, наблюдались глубокие линейные трещины, эскориации, серозно-геморрагические корочки. У всех больных наблюдался выраженный зуд, нарушение сна.

Лактофилтрум назначали внутрь 3 раза в день между приемами пищи (за 1–1,5 часа до или после еды или приема других лекарственных средств).

Возрастные дозировки: детям от трех до пяти лет по 1 таблетке 3 раза в день; а детям от двух до трех лет по 1/2 таблетки

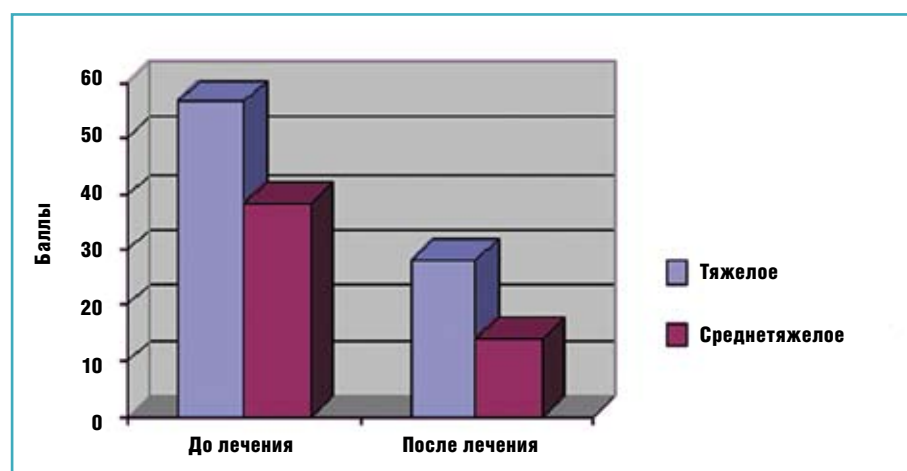


Рис. 1. Динамика показателей степени тяжести атопического дерматита у детей на фоне лечения



Рис. 2. Сокращение периода обострений атопического дерматита на фоне использования Лактофильтрума

3 раза в день. Длительность курса приема 2 недели.

Включение в комплексную терапию атопического дерматита, сопровождающегося синдромом эндогенной интоксикации, энтеросорбента Лактофильтрум позволило существенно уменьшить выраженность кожного процесса, зуда и сухости кожных покровов. При этом индекс SCORAD у детей основной группы уменьшился до $14,6 \pm 2,1$ и $28,4 \pm 1,4$ балла соответственно

(рис. 1), в то время как у детей из группы сравнения не наблюдалось столь выраженного регресса кожных высыпаний. У пациентов основной группы на фоне применения Лактофильтрума отмечалась нормализация имеющихся нарушений со стороны стула. Курсовое использование Лактофильтрума позволило сократить период обострения (рис. 2), продлить ремиссию заболевания в среднем на $4,6 \pm 2,3$ месяца у детей в основной группе по сравне-

нию с больными из группы сравнения ($2,9 \pm 1,8$ месяца).

Таким образом, включение в состав комплексной терапии детей с атопическим дерматитом препарата Лактофильтрум в возрастной дозе в течение 14 дней повышало клиническую эффективность лечения, способствуя более быстрому разрешению кожного процесса, что показывает не только положительный краткосрочный эффект, но и позитивные долгосрочные результаты. Препарат удобен для приема, не токсичен, не вызывает развитие побочных эффектов. ■

Литература

1. Боткина А. С. Применение диоктаэдрического смектита у детей с атопическим дерматитом // Вопросы современной педиатрии. 2008, т. 7, № 2, с. 1–4.
2. Методы коррекции дисбиотических нарушений кишечника у детей с атопическим дерматитом. Учебное пособие. Под ред. проф. Л. Ф. Казначеевой. Новосибирск, 2004. 72 с.
3. Палий И. Г., Резниченко И. Г. Современный взгляд на проблему энтеросорбции: выбор оптимального препарата // Новости медицины и фармации. 2007. № 11, с. 217.

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»*

СТОИМОСТЬ ПОДПИСКИ

6 номеров

для получения по почте (РФ) –

561 руб.

11 номеров

для получения по почте (РФ) –

1028,50 руб

В стоимость входят 10% НДС.

Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.

Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.

Цены действительны **до 30 ноября 2011 г.**

Банковские реквизиты:

ЗАО «Издательство «Открытые системы»,
ИНН 7706128372, р/с 40702810438170101424
в Московском банке ОАО «Сбербанк России», г. Москва
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, КПП 771001001,
ОКОНХ 87100, ОКПО 45880530

* с 2008 года журнал
вошел в список изданий,
рекомендованных
Высшей Аттестационной
Комиссией (ВАК)

Оплата производится
в рублях.
Назначение платежа
«Подписка на журнал
«Лечащий Врач»,
в том числе 10% НДС»

По вопросам подписки
обращаться:
тел.: (495) 725-47-85
e-mail: xpress@osp.ru,
http://www.lvrach.ru

Реклама

Пожалуйста, заполните отрезную карточку и вышлите ее вместе с копиями сертификата подписчика (если Вы владелец сертификата) и документа об оплате (копию квитанции почтового перевода или платежное поручение с отметкой банка) по факсу: 253-92-04/05 с пометкой «маркетинг» или по адресу: Россия, 123056, Москва, Электрический пер., д. 8, стр. 3, издательство «Открытые системы», маркетинг.

ОТРЕЗНАЯ КАРТОЧКА ЛВ № 4 / 11

Пожалуйста, заполните печатными буквами:

Ф. И. О. _____
полностью

Адрес _____
страна, индекс, нас.
пункт, область, улица,
дом/корп./кв.

Место работы _____

Должность _____

Е - mail: _____

Телефон _____

Специальность _____

Оплаченная сумма _____

Прошу оформить подписку на журнал «Лечащий Врач»

Пищевая аллергия у детей раннего возраста

Г. А. Новик, доктор медицинских наук, профессор

СпбГПМА, Санкт-Петербург

Ключевые слова: аллергия к коровьему молоку, гидролизные смеси, Т-супрессор, прик-тест, элиминационная диета, сенситизация к сое, элементная смесь, аминокислотные смеси, Неокейт.

Пищевая аллергия — это неблагоприятный иммунный ответ на пищевые продукты. В качестве аллергена чаще всего выступают белки. На данный момент нет точных сведений о распространенности и географии пищевой аллергии у взрослых и детей. Хотя ряд серьезных эпидемиологических исследований по распространенности аллергии у детей проведены, истинное число больных пищевой аллергией не известно. Предположительно от 11 до 26 млн человек в Европе страдают пищевой аллергией. В мире насчитывается 6 659 040 000 человек, соответственно число больных пищевой аллергией составляет примерно 220–520 млн человек [23]. Это представляет собой серьезную глобальную проблему.

Далеко не все неблагоприятные реакции на пищу относятся к пищевой аллергии. Исходя из общепринятого определения, к пищевой аллергии относят только иммунологически обусловленные реакции (как истинные, так и псевдоаллергические). К неблагоприятным реакциям на пищу относятся и целый ряд метаболических заболеваний, токсических реакций, непереносимость пищевых продуктов и т. д. (рис. 1).

Жалобы родителей и детей на аллергическую реакцию после приема коровьего молока встречаются гораздо чаще, чем подтвержденная аллергия к белкам коровьего молока. Жалобы родителей на аллергию к коровьему молоку колеблются в диапазоне от 1% до 17,5% у детей до 5 лет, от 1% до 13,5% у детей 5–16 лет и от 1% до 4% у взрослых [22, 23]. Согласно многоцентровому исследованию, проведенному в Германии (с 1995 по 2008 гг.) и включившему наблюдение за 1314 детьми с рождения и до 13 лет, частота молоч-



Рис. 1. Неблагоприятные реакции на пищу

Спектр сенситизации у детей с пищевой аллергией [23]

Таблица 1

Страна	1-е место	2-е место	3-е место
США	Куриное яйцо	Коровье молоко	Орехи
Германия	Куриное яйцо	Коровье молоко	Пшеница
Испания	Куриное яйцо	Коровье молоко	Рыба
Швейцария	Куриное яйцо	Коровье молоко	Орехи
Израиль	Куриное яйцо	Коровье молоко	Морепродукты
Япония	Куриное яйцо	Коровье молоко	Пшеница

ной сенситизации прогрессивно уменьшалась и составила 4% к 2 годам и меньше чем 1% к 10 годам [15]. Уровень распространения аллергии на коровье молоко в грудном возрасте варьирует от 1,9% (по данным финского исследования), 2,16% на острове Уайт, 2,22% в Дании, 2,24% в Нидерландах и до 4,9% в Норвегии [23].

Пищевая аллергия чаще встречается у детей, чем у взрослых. Согласно недавнему многоцентровому исследованию, проведенному в Японии, распространенность аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) составляет 0,21% у новорожденных и 0,35% у глубоко недоношенных младенцев (1000 г) [16]. Заболеваемость выше у детей раннего возраста (5–8%), чем у более старших детей (1–2%) [12].

В США диагноз АБКМ подтверждается у 8% детей первого года жизни и у 2,5% детей второго года жизни [3].

Хорошо известно, что чаще всего вызывают пищевую аллергию 8 продуктов (коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, соя, морепродукты, рыба, пшеница). По последним данным во многих странах одним из основных пищевых аллергенов является коровье молоко (табл. 1).

Основные аллергены коровьего молока сосредоточены в сывороточной и казеиновой фракциях. К сывороточным аллергенам коровьего молока относятся:

а) альфа-лактоальбумин (Bos d4): его роль в возникновении аллергии спорна, частота сенситизации к этой фракции белка по разным

исследованиям колеблется от 0% до 80%;

- б) бета-лактоглобулин (Bos d5), наибольшая белковая фракция сыворо-роточных белков коровьего молока, встречается в молоке многих видов, но не присутствует в грудном молоке. От 13% до 76% пациентов реагируют на этот белок;
- в) бычий сывороточный альбумин (Bos d6): имеет перекрестные аллергенные детерминанты с говядиной. Согласно разным исследованиям является причиной от 0 до 88% случаев сенсibilизации, при том что клинические симптомы наблюдаются не более чем у 20% пациентов;
- д) бычьи иммуноглобулины (Bos d7): редко являются причиной клинических симптомов при АБКМ.

Казеиновые аллергены (группа, известная как Bos d8) состоят из 4 разных белков (альфа1, альфа2, бета-и каппа-казеин). Чаше всего пациенты чувствительны к альфа- (100%) и каппа-казеинам (91,7%). Не следует забывать, что существует перекрестная сенсibilизация между различными видами молочных белков различных млекопитающих. Наиболее близки по антигенному составу молоко коровы, овцы и козы, так как относятся к семейству жвачных. Важно отметить, что молоко верблюдов (а также человека) не содержит Bos d5. Аллергены молока остаются биологически активны даже после кипячения, пастеризации, ультравысокотемпературной обработки и выпаривания.

Чтобы получить гипоаллергенную смесь, необходим гидролиз и дальнейшая обработка — термообработка, ультрафильтрация и применение высокого давления. Нет единого мнения насчет критериев, которые могут лечь в основу классификации гидролизных смесей. Тем не менее, до настоящего времени гидролизные смеси доказали свою эффективность и широко применяются как источник белка для детей, больных АБКМ.

Иммунологические механизмы АБКМ

По мнению большинства исследователей АБКМ может реализоваться по любому типу иммунологических реакций и быть как антитело-, так и клеточно-опосредованной реакцией. Нередко у одного и того же больного может иметь место сочетание этих типов реакций. Первый тип реакции (IgE-зависимый) — наиболее изучен-

ный тип иммунологической реакции у больных с пищевой аллергией. К группе не-IgE-зависимых реакций принято относить остальные три классических типа реакций (2-й тип — цитотоксические реакции, 3-й тип — типа феномена Артюса и 4-й тип — гиперчувствительность замедленного типа). О так называемом не-IgE-зависимом типе пищевой аллергии известно гораздо меньше, чем об atopических механизмах пищевой аллергии. Пищевая аллергия формируется у детей или взрослых в связи с потерей оральной толерантности на пищевые антигены.

Точный механизм, задействованный в развитии толерантности, остается не до конца ясным. Баланс между толерантностью и формированием сенсibilизации зависит от целого ряда факторов. Большое значение придается наследственным характеристикам. Наличие отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям свидетельствует о существовании у ребенка особенностей иммунной системы, реагирующей на неинфекционные аллергены выработкой IgE-антител. В формировании пищевой аллергии имеет значение природа и доза аллергена, частота использования данного продукта в диете и возраст первого поступления в организм чужеродного антигена.

На формирование пищевой аллергии безусловное влияние оказывает длительность грудного вскармливания. В формировании толерантности у детей с пищевой аллергией в последнее время придается значение взаимодействию механизмов врожденного иммунитета и приобретенного (адаптивного) иммунитета. Врожденный иммунитет способен модулировать адаптивный иммунный ответ на пищевые белки. В ходе этого процесса главную роль играют дендритные клетки и Toll-подобные рецепторы (*toll-like receptor*). Особой формой системы врожденного иммунитета является распознавание клетками патоген-ассоциированных молекул «образа» микробов (*pathogen-associated molecular patterns — PAMP*).

В ряде работ было продемонстрировано, что желудочно-кишечная микрофлора влияет на активность Toll-подобных рецепторов и реакцию Т-супрессоров. Механизмы, за счет которых Toll-подобные рецепторы влияют на ответ Т-супрессоров, не до конца расшифрованы. Т-супрессоры способствуют выработке толерантности к антигенам молока за счет продук-

ции толерогенных цитокинов, включая интерлейкин-10 (IL-10) и трансформирующий фактор роста бета (TGF-бета). Причиной возникновения АБКМ считается либо неспособность к нормальным толерогенным процессам в организме, либо сбой в этих процессах в дальнейшем. При IgE-опосредованной АБКМ активация специфических к молоку Т-хелперов типа 2 (TH2) приводит к продуцированию специфического к молоку IgE. Не-IgE-опосредованные реакции могут происходить из-за TH1-опосредованного воспаления. Снижение активности Т-супрессоров — важный фактор формирования пищевой аллергии [1, 23].

Клиническая картина и симптомы АБКМ

Симптомы больных с аллергией к белкам коровьего молока разнообразны. Чтобы поставить точный диагноз, необходимы подробные данные анамнеза, клинической картины заболевания, результаты иммунологических и аллергических методов диагностики. Наиболее часто у детей с АБКМ обнаруживают гастроинтестинальные проявления у 32–60%, кожные проявления у 5–90%, анафилаксию в 0,8–9% случаев. Около 1/3 детей с atopическим дерматитом имеют молочную аллергию [11].

Клинические проявления IgE-зависимой пищевой аллергии

I. Системные аллергические реакции (анафилаксия):

- А. Немедленная.
- Б. Отсроченная.

II. IgE-зависимые кожные реакции:

- А. Острые реакции:
 - 1) острая крапивница и отек Квинке;
 - 2) контактная крапивница.
- Б. Хронические реакции:
 - 1) atopический дерматит.

III. IgE-зависимая гастроинтестинальная форма:

- А. Синдром пищевой аллергии.
- Б. Немедленная гастроинтестинальная форма.

IV. IgE-зависимые респираторная форма:

- А. Аллергический ринит и бронхиальная астма.
- Б. Аллергический ринит и бронхиальная астма (перекрестная реакция на пыльцевые аллергены).

Реакции на коровье молоко могут быть представлены общими системными реакциями (анафилаксия) или IgE-опосредованными желудочно-кишечными, кожными и/или дыхательными реакциями. Самая тяже-

лая форма АБКМ — спровоцированная коровьим молоком анафилаксия. Анафилаксия — тяжелая системная или общеперсическая реакция с потенциальной угрозой для жизни. Обычно симптомы включают сыпь (как правило, крапивница или отек Квинке), симптомы со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой системы и ЖКТ. По данным разных исследователей анафилаксия на белки коровьего молока составляет 11–28% всех острых реакций, включая до 11% со смертельным исходом [1, 23].

Наиболее распространенные кожные реакции при АБКМ у детей включают макулопапулезную сыпь, покраснения, гиперемию, отек Квинке и крапивницу. Симптомы могут возникнуть из-за приема или даже контакта молочных белков с кожей. Частым проявлением АБКМ, особенно у детей раннего возраста, является атопический дерматит.

Желудочно-кишечные реакции могут вызвать самые разнообразные клинические симптомы. После приема молока могут проявиться моментальные симптомы, схожие с синдромом пищевой аллергии, в том числе отек губ, зуд во рту, отек языка и ощущение сжатия в горле. Развитие IgE-зависимой реакции на слизистой желудка и верхней части кишечника сопровождается появлением тошноты, рвоты и коликообразных болей в области живота. Симптомы поражения нижележащих отделов кишечника включают боли в области живота, диарею, иногда — стул с кровью.

Респираторные симптомы АБКМ редко проявляются отдельно, но симптомы в верхних дыхательных путях, например, зуд в носу, заложенность носа, насморк и чихание, встречаются приблизительно у 70% детей, у которых проводят провокационный тест с молоком. Симптомы поражения нижних дыхательных путей, например, свистящее дыхание, одышка и жалобы на заложенность в груди, встречаются реже, но являются более серьезными. Респираторная аллергия и астма развиваются у 60% детей с аллергией на молоко и атопическим дерматитом [11]. Симптомы астмы и ринита могут также проявиться из-за вдыхания сухого молока или паров от кипящего молока.

Клинические проявления не-IgE-зависимой пищевой аллергии

Клинические проявления не-IgE-зависимой пищевой аллергии (рис. 2) мало изучены, методы диагностики



Рис. 2. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии

окончательно не сформулированы, и лечение является предметом активного обсуждения среди специалистов. Патогенез многих клинических проявлений не-IgE-зависимых пищевых аллергических заболеваний остается не ясным.

Симптомы не-IgE-опосредованной пищевой аллергии обычно развиваются в течение от одного до нескольких часов или через несколько дней после приема коровьего молока. Нет достоверных лабораторных тестов, которые позволили бы диагностировать АБКМ при этой форме пищевой аллергии. Большая часть симптомов, связанных с АБКМ с поздним началом, локализованы в ЖКТ, но могут возникать также кожные и респираторные проявления заболевания. Дополнительная сложность связана с тем, что при некоторых формах гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии мы нередко находим лабораторные подтверждения как участия клеточно-опосредованных реакций, так и IgE-антител. Широко дискутируется вопрос об участии не-IgE-зависимых иммунологических механизмов в формировании атопического дерматита. Только при синдроме Хейнера и гиперчувствительном пневмоните не описывается участие атопических реакций в реализации заболеваний.

Клинические проявления не-IgE (не всегда -/не только) зависимой пищевой аллергии

I. Не-IgE-зависимая гастроинтестинальная форма: эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит, энтеропатия, эозинофиль-

ный синдром, эозинофильный проктоколит, энтероколитный синдром, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

II. Не-IgE-зависимые респираторная форма: синдром Хейнера, гиперчувствительный пневмонит.

III. Не-IgE-зависимые кожные реакции: атопический дерматит.

IV. Прочие: васкулиты, артропатии, тромбоцитопении, нефропатии.

Аллергический эозинофильный эзофагит (АЭЭ) активно диагностируется и обсуждается специалистами в последние 10 лет. Он характеризуется дисфагией, болью в области груди и живота, отказом от пищи, а в более тяжелых случаях — задержкой прибавок в весе или потерей веса, отсутствием реакции на лечение противорефлюксными препаратами. У многих пациентов с АЭЭ обнаруживают Ig-антитела к некоторым видам пищи и аллергенам окружающей среды.

АБКМ — одна из наиболее распространенных причин энтероколитического синдрома (FPIES), формы не-IgE-опосредованной аллергии, которая развивается в течение 1–3 часов после введения молочного белка. FPIES проявляется следующими симптомами: повторяющейся рвотой, гипотонией, бледностью, иногда — гипотензией и диареей. FPIES часто проявляется с первым введением коровьего молока в рацион, но не зафиксирован у детей на грудном вскармливании. Ремиссия обычно развивается в течение первых нескольких лет жизни.

Вызванный коровьим молоком энтеропатический синдром — редкая



болезнь, обычно проявляется диареей, потерей в весе, различными степенями рвоты, периодической гипопроteinемией и стулом с кровью. Хотя многие дети с этой болезнью положительно отвечают на высокогидролизные смеси, основанные на коровьем молоке, некоторым для достижения ремиссии заболевания необходим перевод на аминокислотные смеси.

Проктоколитический синдром, вызванный коровьим молоком, — сравнительно мягко протекающее заболевание, которое приводит к слабому ректальному кровотечению (обычно — пятна крови) и иногда возникающей слабой диарее у младенцев с отсутствием другой симптоматики. Большая часть детей с этим заболеванием находятся на грудным вскармливании, и симптомы часто проходят при устранении коровьего молока из диеты матери. Как и прочие желудочно-кишечные проявления, аллергии с поздним началом обычно проходят в первые годы жизни. Тяжелые колики и запоры ассоциируются с не-IgE-опосредованной АБКМ. Дети с этими клиническими проявлениями пищевой аллергии отлично реагируют на элиминацию из диеты коровьего молока. Вся симптоматика исчезает в течение первого-второго года жизни.

Синдром Хайнера — очень редкая форма легочного гемосидероза и явля-

ется следствием АБКМ. У маленьких детей обычно присутствуют рецидивирующие случаи инфильтратов в легких, которые приводят к хроническому кашлю, одышке, обструкции и разнокалиберным хрипам, лихорадке, анемии, эозинофилии, отставанию в физическом развитии. В крови обнаруживают молочные преципитины. Симптомы обычно проходят при исключении молока и молочных продуктов из рациона.

Таким образом, АБКМ может проявляться в виде ряда симптомов, отражающих поражение различных органов и систем. Тем не менее, детальное наблюдение и соответствующие лабораторные исследования обычно позволяют поставить верный диагноз.

Диагностика АБКМ

Диагностика начинается с подозрения на АБКМ и заканчивается провокационным тестом, проводимым под наблюдением специалиста (рис. 3). Сбор подробного аллергологического анамнеза иногда позволяет очень быстро заподозрить причинный аллерген. Если ребенок находится на грудном вскармливании, то исчезновение клинических проявлений у ребенка после назначения строгой элиминации коровьего молока у кормящей матери позволяет предположить ведущее значение АБКМ в патогенезе заболе-

вания. Если первые проявления пищевой аллергии в виде кожных симптомов или симптомов поражения ЖКТ появились у ребенка после перехода на искусственное вскармливание и введения в рацион «обычной» смеси на основе коровьего молока, то это также повод заподозрить в качестве ведущего аллергена белки коровьего молока.

К сожалению, не всегда удается после сбора анамнеза выявить все причинные факторы, поэтому следующим этапом диагностики является проведение или кожного тестирования (прик-тест), или/и использование дополнительных лабораторных методов диагностики.

По мнению ведущих специалистов, проведение кожного тестирования (прик-теста) полезно для верификации IgE-зависимых реакций и расшифровки пищевого аллергена. Этот тест не может сам по себе считаться единственным методом диагностики пищевой аллергии. Используемые аллергены и методы проведения прик-теста не стандартизированы. Тем не менее, прик-тест эффективно обнаруживает специфические IgE-антитела. Многие пациенты с повышенным уровнем сывороточных IgE-антител не имеют клинических проявлений пищевой аллергии. Таким образом, использование прик-теста может привести к гипердиагностике. Однако у пациентов с подтвержденной пищевой аллергией прик-тест играет важную роль для выявления пищевых продуктов, вызывающих IgE-опосредованные проявления пищевой аллергии. Прик-тест является безопасным и полезным для выявления продуктов, потенциально провоцирующих IgE-опосредованные пищевые аллергические реакции, но они имеют низкую положительную прогностическую ценность для клинической диагностики пищевой аллергии [23].

Лабораторная диагностика пищевой аллергии

Определение IgE-специфических антител позволяет выявить основные аллергены, вызывающие пищевую аллергию. Бывают ложноотрицательные результаты данного тестирования, особенно часто выявляемые у детей первых двух-трех лет жизни.

Патогенетически необоснованным выглядит попытка выявления сенсибилизации у больных пищевой аллергией с помощью определения IgG-антител.

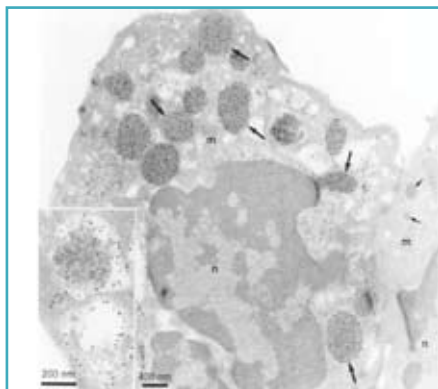


Рис. 4. Электронное изображение определения антигенов активации CD63 и CD203C на базофилах крови. Стрелками показаны молекулы активации (7)

Для выявления специфических IgE-антител наиболее информативным является определение антител с помощью метода ImmunoCAP и Immunolite.

ImmunoCAP — это современная диагностика атопических заболеваний, позволяющая обнаружить сверхнизкие концентрации IgE-антител. Используется специально вспененный материал (производный бромцианактивированной целлюлозы) для проведения реакции. Благодаря своей пористой структуре, материал имеет большую поверхность взаимодействия и обеспечивает высокую связывающую способность с нанесенным на него антигеном или антителом. Поверхность взаимодействия такого материала в 150 раз больше внутренней поверхности обычной пробирки.

В последние годы ЕААСИ (Европейская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов) рекомендует для диагностики причинно-значимого аллергена клеточные реакции.

Клеточные тесты

для диагностики сенсibilизации

- Освобождение гистамина из базофилов крови (*Histamine release from basophil granulocytes*).
- Тест антигенной стимуляции клеток (*Cellular antigen stimulation test (CAST)*) с определением освобождения сульфидолекотриенов.
- Определение поверхностных маркеров активированных базофилов (*Basophil Activation Test*).
- Антиген-индуцированная пролиферация Т-лимфоцитов (*Antigen-induced proliferation of T-lymphocytes, lymphocyte transformation test*).

Особенно широкое практическое значение имеет тест на определение

поверхностных маркеров активированных базофилов (ВАТ) (рис. 4).

Определение антигенов активации (CD63 или CD203C) отличает:

- Высокая клиническая чувствительность и специфичность.
- Информативность выше, чем кожные тесты и определение IgE-антител.
- Количество CD63 (антиген активации), обнаруживаемых на базофилах, строго соответствует процессу дегрануляции клеток и уровню высвобождаемого гистамина.
- CD203C обнаруживается только на базофилах.
- ВАТ имеет высокую чувствительность (> 85%) и специфичность (94,1–100%) *in vitro* тестов для диагностики аллергии на яйца и орехи.
- ВАТ позволяет точно провести грань между повышенной чувствительностью и аллергией.

«Золотым стандартом» диагностики пищевой аллергии является двойная слепая плацебо-контролируемая проба (DBPCFC). К сожалению, DBPCFC является весьма трудоемкой, дорогой и связанной с риском тяжелых аллергических реакций пробой, что существенно затрудняет использование ее широко в клинической практике. Хотя DBPCFC является «золотым стандартом» для диагностики пищевой аллергии, сочетание тщательного анализа истории болезни, кожного тестирования прик-тестом и определение в сыворотке специфических антител IgE к пищевым аллергенам часто могут обеспечить приемлемую чувствительность и специфичность в клинической практике [1, 23].

В большинстве случаев фаза исключения молока — обязательный этап при диагностике АБКМ. Если она приводит к явному улучшению симптомов без применения лекарств, это подтверждает диагноз аллергии на белки коровьего молока.

Помимо избегания приема, особенно чувствительных пациентов нужно оградить от кожного контакта или вдыхания, особенно молочного пара. У маленьких детей с тяжелыми клиническими проявлениями заболевания и подозрением на большое количество провоцирующих продуктов (по данным анамнеза, кожного тестирования или данных лабораторных методов диагностики) диета изначально должна быть сильно ограничена до улучшения симптомов и постановки точного диагноза.

Лечение детей с АБКМ

У детей, которых кормят исключительно грудным молоком, элиминационную диету нужно назначить матери. На практике стоит с осторожностью подходить ко всем элиминационным диетам при лечении или диагностике. Необходимо продумать способы избегания случайного приема, вдыхания или контакта с провоцирующей пищей. Врач должен также предупредить пациента о возможности перекрестных реакций (например, с молоком буйвола, козы, овцы), обеспечить полноценную диету матери и настроить ее на обязательное соблюдение диеты путем полного информирования и разъяснения необходимости данных лечебных мероприятий. Уменьшение аллергенности диеты может быть достигнуто за счет полной элиминации выявленных пищевых аллергенов.

Если ребенок находится на искусственном вскармливании, то необходимо перевести ребенка на аминокислотную смесь или на смесь с высокой степенью гидролиза белка. Любая попытка перевода ребенка на соевую смесь или гипоаллергенную молочную смесь следует трактовать как ошибку.

Смеси на основе гидролиза сывороточных молочных белков — Нутрилон Пепти ТСЦ, Фрисопеп, Альфарео. Смеси на основе гидролиза казеина — Нутрамиген, Прегестимил, Фрисопеп АС. Молочные смеси с 40% гидролизом белка (ХиПП ГА-1, ХиПП ГА-2, Хумана 0-ГА, Хумана ГА-1, Хумана ГА-2) используются только для профилактики у детей, у которых существует угроза по формированию пищевой аллергии. Гидролизные смеси абсолютно безопасные и могут длительно использоваться в качестве заменителя коровьего молока у больных с АБКМ. По мнению ряда авторитетных педиатрических национальных и международных ассоциаций, таких как Испанская ассоциация педиатрии (АЕР), Американской академии педиатрии (ААР), Европейское общество детской гастроэнтерологии и питания (ESPGAN) и Европейское общество детской аллергологии и клинической иммунологии (ESPAI), одним из требований безопасности этих гидролизных смесей является то, что они должны быть эффективны, по крайней мере, у 90% детей с АБКМ [1, 9, 10, 13].

В настоящее время в детской популяции сенсibilизация к сое выявляется

с очень большой частотой, что практически полностью привело к невозможности перевода детей на соевые смеси. Кроме того, соевые смеси не предотвращают формирование сенсибилизации к аллергенам коровьего молока [18]. Соевые смеси не рекомендованы в лечении детей с АБКМ до 6 месяцев в США [9]. Соевые смеси должны быть ограничены к использованию не только за счет перекрестной сенсибилизации, но и за счет присутствия в них изофлавонов, которые могут оказать нежелательное воздействие [2, 19, 22].

Попытка решения этой проблемы привела к созданию соевых гидролизных смесей и рисовых гидролизных смесей. Эти смеси обладают всеми преимуществами, характеризующими высокогидролизные смеси, и не содержат даже следов молочных белков. Рост, развитие, биохимические параметры сыворотки крови и толерантность к смесям у здоровых детей при кормлении экспериментальной частично гидролизной смесью на основе риса и на основе белков коровьего молока были нормальные [14].

К сожалению, и переход на молочную смесь с высокой степенью гидролиза может не привести к исчезновению симптомов АБКМ, так как и на них возможно развитие аллергической реакции. Поэтому «золотым стандартом» лечения и диагностики детей с АБКМ является перевод их на элементную смесь на основе аминокислот (Неокейт).

Аминокислотные смеси произведены на основе аминокислот, без применения белка, не запускают и не поддерживают аллергическую реакцию. Аминокислотные смеси

Пищевая ценность	На 100 г порошка	На 100 мл готовой смеси (концентрация — 15%)
Энергетическая ценность, ккал	475	71
Белковый эквивалент, г	13,0	1,95
Аминокислоты, г	15,5	2,33
Углеводы, г	54	8,1
Декстроза, г	1,1	
Мальтоза, г	3,8	
Мальтотриоза, г	5,4	
Мальтодекстрин, г	43,7	
Жиры, г	23	3,5
Насыщенные, г	7,0	1,0
Мононенасыщенные, г	10,6	1,6
Полиненасыщенные, г	4,3	0,6
Соотношение n6/n3	10	
ДЦТ, %	95	
СЦТ, %	5	
Пищевые волокна, г	0	0
Осмолярность готовой смеси, мОсмоль/кг		360

хорошо переносятся, и дети легко переходят на элементную смесь, так как она лишена горького привкуса, характерного для всех смесей с высокой степенью гидролиза белка. Неокейт — адаптированная смесь и может (и должна) быть использована как на короткий период диагностики АБКМ, так и в качестве основной смеси для длительного вскармливания. Неокейт создан для полноценного вскармливания детей первого года жизни, для детей старше года, для матерей, находящихся на безмолочной элиминационной диете. Неокейт не содержит белок, лактозу и глютен. Состав полностью адаптирован и рассчитан на длительное вскармливание (табл. 2).

Неокейт — элементное питание и не требует постепенного пере-

да на него с предыдущей формулы. Постепенный переход удлиняет период сенсибилизации организма ребенка, что негативно сказывается на течении заболевания.

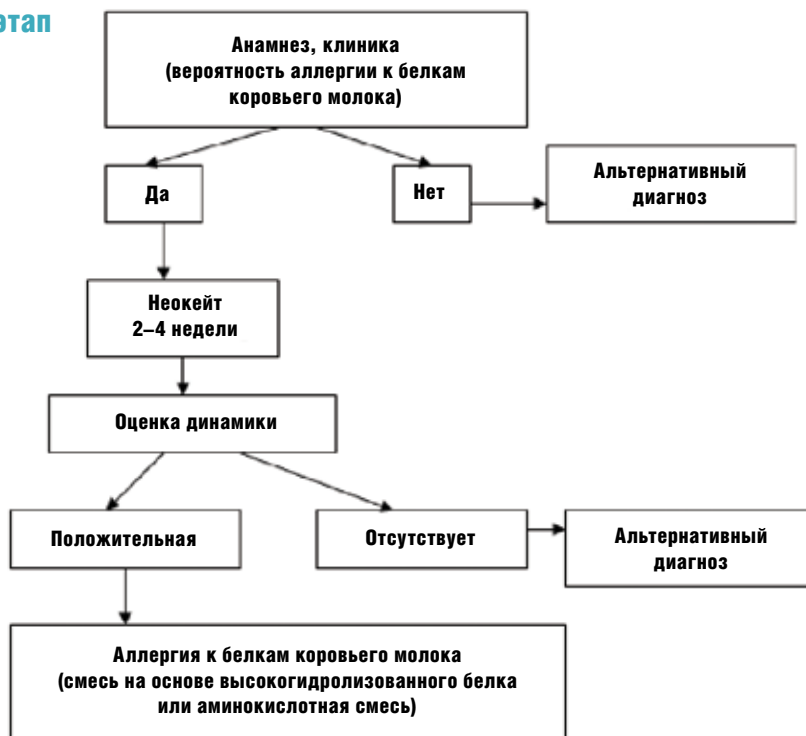
Показания к назначению аминокислотных смесей [21]

- Тяжелое течение аллергии (при наличии одного и более критериев):
 - гастроинтестинальные симптомы;
 - дерматологические симптомы;
 - респираторные симптомы;
 - системные реакции — анафилаксия.
- При неэффективности диетотерапии смесями на основе высокогидролизованного белка (2–4 недели применения).
- При легком и среднетяжелом течении аллергии:
 - при плохой переносимости смесей на основе высокогидролизован-

Клинические проявления	Первая линия	Вторая линия
Анафилаксия	AAF	eHF
Острая крапивница и отек Квинке	eHF	AAF/SF
Атопический дерматит	eHF	AAF/SF
Немедленные гастроинтестинальные проявления СМА	eHF	AAF/SF
Аллергический эозинофильный эзофагит	eHF	AAF/SF
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	AAF	AAF
Энтеропатия, индуцированная СМА	eHF	AAF
Энтероколитный синдром, индуцированный пищевыми белками (FPIES)	eHF	AAF
Гастроэнтерит и проктоколит, вызванный СМА	eHF	AAF
Тяжелая кишечная колика, связанная с СМА	eHF	AAF
Запоры, связанные с СМА	eHF	AAF
Синдром Хейнера	AAF	eHF/SF

Примечание. AAF — аминокислотная смесь; eHF — смесь на основе высокогидролизованного белка; SF — соевая смесь.

1 этап



2 этап

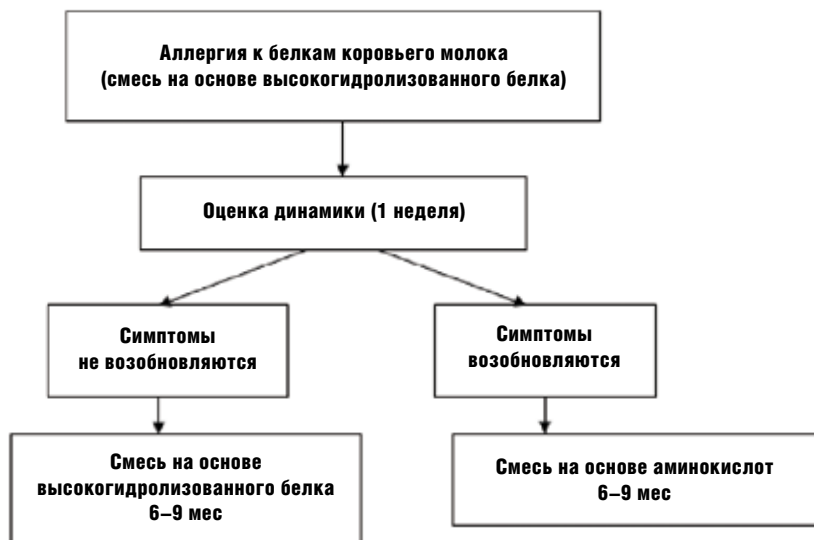


Рис. 5. Алгоритм лечения детей с АБКМ [21]

к редуцированию всей симптоматики АБКМ. Желудочно-кишечные симптомы проходят в течение 1–3 дней [5]. Другие симптомы постепенно ослабевают и окончательно исчезают к 14-му дню [20].

Прием аминокислотной смеси приводит к значимому улучшению клинических симптомов атопического дерматита [17]. При назначении Неокейта симптомы со стороны ЖКТ исчезают значительно быстрее, чем при использовании гидролизных смесей [6]. При использовании аминокислотной смеси рост и прибавки веса детей значимо выше, чем при использовании смесей на основе гидролизных белков [6, 17]. Аминокислотная смесь (Неокейт) должна использоваться для диагностики аллергии на гидролизные смеси. При аллергии на гидролизные смеси смесь на основе аминокислот обеспечивает безопасную альтернативу [6].

Лечение детей, особенно детей раннего возраста, страдающих различными формами пищевой аллергии, представляет собой сложную проблему. У детей раннего возраста резко ограничен набор методов, используемых для диагностики причинных аллергенов. Лабораторные методы диагностики нередко дают ложноотрицательные результаты, не всегда у врача есть возможность использовать наиболее информативные методы диагностики. Выбор лечебной смеси часто зависит от парамедицинских обстоятельств и не отражает истинное положение возможности оказания ребенку медицинской помощи. Но на вооружении у врача сегодня есть рекомендованные ведущими медицинскими организациями и сообществами высокоинформативные методы диагностики и лечения пищевой аллергии у детей. ■

Литература

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic Infant Formulas // Pediatrics. 2000; 106: 346–349.
2. Bhatia J, Greer F. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Use of soy-protein based formulas in infant feeding // Pediatrics. 2008; 121: 1062–1068.
3. Bock S.A. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first three years of life // Pediatrics. 1987; 79: 683–688.
4. Comité de Nutrición de la AEP. Recomendaciones sobre el uso de fórmulas para el tratamiento y prevención de las reacciones adversas a proteínas de

ного белка (горький вкус, отказ от приема пищи);
— мнение специалиста (соотношение цена/эффективность, наличие в льготе).

• Диагностика пищевой аллергии/аллергии к белкам коровьего молока в ситуациях, когда недоступно обычное аллерготестирование или результаты обследования могут быть противоречивы.

Безусловно, выбор лечебной смеси для вскармливания детей с АБКМ — это непростая задача для практикую-

щего врача, так как зависит от многих факторов (форма заболевания, возраст ребенка, финансовые возможности семьи, широкая доступность выбранной смеси в аптечной сети и т. д.) (табл. 3). Но в каждом конкретном случае лечащий врач вместе с родителями больного ребенка должны предпринять все возможные усилия по оптимальному лечению и достижению полного контроля течения заболевания (рис. 5).

Использование аминокислотных смесей очень быстро приводит

- leche de vaca // An Esp Pediatr. 2001; 54: 372–379.
5. De Boissieu D., Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula // J Pediatr. 2002, Aug; 141 (2): 271–273.
 6. De Boissieu D. et al. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula // J Pediatr. 1997; 131: 744–777.
 7. De Weck A. L., Sanz M. L., Gamboa P. M., Aberer W., Bienvenu J., Blanca M. et al. Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls // Int Arch Allergy Immunol. 2008; 146 (3): 177–189.
 8. Directiva 2006/141/CE de la Comision de 22 de Diciembre, relativa a los preparados para lactantes y preparados de continuacion y por la que se modifica la Directiva 1999/21/CE // Diario Oficial de la Union Europea (ES), L401, 30.12.2006; 1–33.
 9. Agostoni C., Axelsson I., Goulet O., Koletzko B., Michaelsen K. F., Puntis J., Rieu D., Rigo J., Shamir R., Szajewska H., Turck D. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 42: 352–361.
 10. ETFAD/EADV Eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis // JEADV. 2010, 24, 317–328.
 11. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel // J Allergy Clin Immunol. 2010; V. 126, № 6.
 12. Halmerbauer G., Gartner C., Schierl M., Arshad H., Dean T. et al. Study on the Prevention of Allergy in Children in Europe (SPACE): Allergic sensitization in children at 1 year of age in a controlled trial of allergen avoidance from birth // Pediatr Allergy Immunol. 2002; 13 (s15): 47–54.
 13. Host A., Koletzko B., Dreborg S., Muraro A., Wahn U., Aggett P. et al. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergy and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy // Arch Dis Child. 1999; 81: 80–84.
 14. John B. Lasekan, Ph. D., Winston W. K. Koo, M. B. B. S., F. A. C. N., Jocelyn Walters, M. S., Michael Neylan, M. S., Steven Luebbbers, M. S. // Journal of the American College of Nutrition. 2006, Vol. 25, № 1, 12–19.
 15. Matricardi P. M., Bockelbrink A., Beyer K., Keil T., Niggemann B., Gruber C., Wahn U., Lau S. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort // Clin Exp Allergy. 2008; 38: 493–500.
 16. Miyazawa T., Itahashi K., Imai T. Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates // Pediatr Int. 2009; 51: 544–547.
 17. Niggemann B. et al. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino acid based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis // Pediatr Allergy Immunol. 2001, Apr; 12 (2): 78–82.
 18. Osborn D. A., Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants // Cochrane Database Syst Rev. 2006; 4: CD003741.
 19. Setchell K. D. R., Zimmer-Nechemias L., Cai J., Heubi J. E. Exposure of infants to phyto-oestrogens from soy-based infant formula // Lancet. 1997; 350: 23–27.
 20. Vanderhoof J. A. et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an under recognized cause of gastrointestinal symptoms in infants // J Pediatr. 1997; 131: 741–744.
 21. Vandenplas Y. et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants // Arch Dis Child. 2007; 92: 902–908.
 22. Vandenplas Y., De Greef E., Devreker T., Hauser B. Soy infant formula: is it that bad? // Acta Paediatr. 2011, Feb; 100 (2): 162–166. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02021.x. Epub 2010 Oct 13.
 23. World Allergy Organization (WAO). Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines // Pediatr Allergy Immunol. 2010; 21 (Suppl. 21): 1–125.

НЕОКЕЙТ

Верх совершенства среди
гипоаллергенных
смесей*

Первая смесь на основе аминокислот
для лечения и диагностики пищевой
аллергии у детей грудного возраста:

- ◆ 100% замещение белкового компонента неаллергенными аминокислотами¹
- ◆ Быстрый эффект и высокая безопасность^{2,3}
- ◆ Отсутствие влияния на иммунную систему⁴
- ◆ Приятный вкус и запах⁵

Свидетельство о государственной регистрации
№ 77.99.19.5.У.8250.9.08 от 23.09.2008 г.
Продукт сертифицирован в Российской Федерации

За более подробной информацией обращайтесь:
ООО «Нутриция», Россия, 143500,
Московская область, г. Истра, ул. Московская, д. 48
Тел./Факс: +7(495)739-48-09
E-mail: MedicalNutrition@nutricia.com
Web: www.nutricia-medical.ru

* По отношению к другим гипоаллергенным смесям компании ООО «Нутриция»
1. Экспертное заключение НИИ Питания РАМН № 72/Э-2058/и08 от 28.08.2008 г.; 2. De Busse et al., 1997;
3. Niggemann B., 2001; 4. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition,
Hypoallergenic Infant Formulas. 2000; 5. Data on file. – Independent research by Queen Margaret's College, 1989.

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition



На правах рекламы

Иммунокомпетентные клетки как мишень для терапии хронического гепатита С

Е. В. Шмелёва*, кандидат медицинских наук

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

О. Ф. Ерёмкина*, доктор медицинских наук

И. П. Балмасова*, доктор медицинских наук

Е. С. Малова**, кандидат медицинских наук

О. С. Нагаева*

*МГМСУ, Москва

**Медицинская компания «Гепатолог», Самара

Ключевые слова: инфекционные болезни, иммунология, хронический гепатит С, иммунотерапия, иммунокомпетентные клетки.

Известно, что в структуре хронических поражений печени доля вирусного гепатита С достигает 40% и более, при котором в среднем через 21 год у 20% больных развивается цирроз печени, а у 8% формируется гепатоклеточная карцинома [24]. Высокая степень персистенции вируса гепатита С (ВГС) и хронизации процесса обусловлена тем, что, несмотря на распознавание вируса иммунной системой хозяина, он ускользает от элиминации из организма почти в 80% случаев [25]. Следует отметить, что в большой степени хроническое поражение печени опосредовано иммунными механизмами, а не прямыми цитопатическими эффектами самого вируса [6].

Несмотря на большое количество проведенных научных исследований и накопленного клинического опыта, проблема лечения гепатита С еще далека от решения. В настоящее время наиболее часто в качестве терапии ВГС-инфекции применяется комбинированное лечение пегилированным интерфероном (ИФН) в сочетании с рибавирином [37]. Следует отметить, что эффективность противовирусной терапии составляет всего 40–80% [19], что диктует необходимость поиска новых путей оптимизации лечения больных хроническим гепатитом С (ХГС).

Как было сказано выше, течение инфекционного процесса и его исходов в большей степени зависит от факторов врожденного и адаптивного иммунитета, что указывает на возможность проведения прицельной иммунотропной терапии ХГС. В связи с этим проблема поиска неизвестных мишеней среди иммунокомпетентных клеток для терапевтического воздействия при ХГС является чрезвычайно актуальной.

Известно, что сама печень является важным органом иммунной системы, который постоянно подвергается воздействию большого количества различных антигенов, таких как патогены, токсины, опухолевые клетки, комменсальные микроорганизмы, белки пищи [36], т. е. печень должна обладать иммунокомпетентностью, контролировать неуместный воспалительный ответ на безвредные антигены, тем самым селективно индуцировать либо иммунный ответ, либо толерантность на антигены. Кроме того, печень является крупнейшим сайтом для удаления CD8⁺ Т-клеток через антигеносредоточенную клеточную гибель [40].

Результатом проникновения ВГС в организм является включение экстренной неспецифической защиты, т. е. врожденного иммунитета. Развитие естественного иммунного ответа тесно связано с функцией моноцитоидных и плазматоцитоидных дендритных клеток, при этом большую роль играют сигналы, поступающие в эти клетки через Toll-подобные рецепторы (TLR) [14]. Известно, что по уровню экспрессии различных видов TLR можно проводить мониторинг эффективности лечения [39], так как существуют данные, указывающие на то, что у ВГС-инфицированных пациентов уровень TLR-индукции ИФН I типа — альфа и бета (ИФН-альфа и ИФН-бета), а также фактора некроза опухолей (ФНО-альфа) дендритными клетками гораздо ниже, чем у здоровых людей [17]. Кроме того, у этих пациентов дендритные клетки не только нарушают продукцию ИФН-альфа/бета, но и сами не отвечают на ИФН-альфа, а также утрачивают способность к экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости [23]. Безусловно, неадекватная реакция дендритных клеток в самом начале иммунного ответа на ВГС отрицательно сказывается на процессе взаимодействия всех клеток — участников иммунного процесса, в частности, естественных киллеров (ЕК) и ЕК/Т-лимфоцитов (ЕКТ) и Т-лимфоцитов. Успешная противовирусная терапия ХГС увеличивала экспрессию TLR2, TLR4 и TLR9 на Т-клеточных субпопуляциях, однако не регистрировалась у пациентов без стойкого вирусологического ответа на терапию.

Обсуждая роль иммунной системы при ВГС-инфекции, особо следует подчеркнуть ведущее значение пусковых реакций адаптивного противовирусного иммунного ответа, осуществляемых Т-хелперами. Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Т-хелперов 1-го и 2-го типов (Th1, Th2), основанном на равноценной продукции регуляторных цитокинов [1]. Большинство исследователей сходится во мнении, что преимущественное участие цитокинов, продуцируемых Th2-лимфоцитами, ассоциируется с вирусной персистенцией и хронизацией процесса при ВГС-инфекции, а Th1-лимфоцитов — со спонтанным выздоровлением при остром гепатите С и элиминацией возбудителя. В эксперименте было установлено, что усиление продукции ИЛ-4 и ИЛ-13 при отсутствии ИЛ-2 свидетельствует о преимущественной дифференцировке Т-хелперов в направлении Th2-фенотипа на фоне вирусной персистенции [21]. Важную роль в регуляции

баланса Th1/Th2 принадлежит субпопуляции Т-лимфоцитов CD3⁺/56⁺ (ЕКТ) [8]. Преобладание Th1 цитокинной продукции (ИЛ-2, ИФН-гамма) поддерживает клеточный иммунный ответ, обеспечиваемый цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) [2].

Оценивая иммунный ответ при ВГС-инфекции в целом, следует подчеркнуть еще несколько обстоятельств. Гуморальный иммунный ответ, связанный с нейтрализующими антителами (АТ), направленными на Е2 вируса, малоэффективен из-за обилия вариантов генетически гетерогенного ВГС. Клеточный иммунный ответ играет более существенную роль в элиминации вируса в ходе острой инфекции, поскольку ассоциирован с полиспецифичностью противовирусных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток. Было установлено, что именно полиспецифичные CD4⁺ и CD8⁺ клетки играют ведущую роль в спонтанном освобождении организма от вируса гепатита С, в частности, ВГС-специфичные CD8⁺ Т-клетки индуцируют апоптоз инфицированных гепатоцитов через Fas/CD95-рецептор [22], а также перфорин/гранзимзависимым путем с участием провоспалительного цитокина ИФН-гамма [38]. Однако у больных с ХГС наблюдается ослабление пролиферативной способности и специфической цитотоксичности CD8⁺ клеток по сравнению со выздоровевшими пациентами [18].

Персистенция ВГС также взаимосвязана, в первую очередь, с CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточным ответом [16], поскольку в конечном итоге после длительного контакта с вирусом ВГС-специфические Т-клетки теряют способность к иммунному ответу: они или элиминируются, или переходят в состояние клональной анергии, или способствуют росту регуляторных Т-клеток [38].

Взаимодействие между хемокинами и их рецепторами важно для привлечения ВГС-специфичных Т-клеток в печень для контроля инфекции. Когда адаптивный иммунный ответ не справляется с этой задачей, неспецифические цитотоксические Т-клетки без способности контролировать инфекцию также привлекаются в печень, что в конечном итоге приводит к постоянному ее повреждению. Содержание некоторых хемокинов и их рецепторов коррелирует с повреждением печени; уровни CXCL10 (IP-10) и CXCR3 могут помочь в оценке результатов лечения. В связи с этим регуляция хемокинов и их рецепторов может быть будущей мишенью для терапии, чтобы уменьшить воспаление печени и увеличить миграцию специфических цитотоксических Т-клеток в пораженную вирусом печень [35].

Было подтверждено, что механизмы, обеспечивающие высокий уровень вирусных антигенов, связаны с присутствием в крови регуляторных Т-клеток (Трег) и снижением функциональной активности дендритных клеток [7]. В последние годы проводится большое количество исследований по изучению фенотипа и функциональных способностей Трег-клеток при различных патологиях. Трег — это гетерогенная популяция клеток, включающая: классические CD4⁺CD25⁺ субпопуляции, экспрессирующие Foxp3 — транскрипционный фактор, CD4⁺ Т-клетки, секретирующие ИЛ-10 или трансформирующий фактор роста бета (ТФР-бета), а также некоторые CD8⁺ Т-клетки, дважды негативные Т-клетки и гамма-дельта-Т-клетки [33]. В частности, при иммуногистохимическом исследовании биоптатов печени больных ХГС, которым ранее не проводилось лечение, было обнаружено увеличение количества CD4⁺FoxP3⁺ Трег-клеток в несколько раз по сравнению со здоровыми людьми [32]. Установлено, что CD4⁺FoxP3⁺ клетки находились в области некрозовоспалительных изменений и контактировали с CD8⁺ Т-клетками, обеспечивая Трег-опосредованное ингибирование CD8⁺ клеточной пролиферации через межклеточное взаимодействие. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени удалось установить четкую корреляцию между показателями CD8,

FoxP3 и ИЛ-10 и четырьмя определенными генными кластерами: CD8-FoxP3, CD8-ИЛ-10, ТФР-бета-10 и ФНО-альфа-ТФР-бета [11]. Интересно, что соотношение FoxP3⁺/CD8⁺ клеток существенно снижалось на стадии фиброза 3 (по шкале METAVIR) из-за резкого уменьшения количества FoxP3⁺ Трег-клеток [11], приводящего к выраженной активизации иммунной системы, что подтверждают и наши исследования [3]. По-видимому, ВГС-специфичный Трег-ответ с секрецией ИЛ-10 может играть двойную роль при ВГС-инфекции: ослабление эффектов Т-клеток, обеспечивая тем самым вирусную персистенцию при острой инфекции, в то же время препятствуя развитию фиброза при хронической инфекции [31].

Известно, что увеличению количества CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺CD127^{low} Трег способствует галектин-9, продуцируемый купферовскими клетками печени, что ингибирует эффекты CD4⁺ клеток и способствует апоптозу ВГС-специфичных ЦТЛ [4].

Оценка субпопуляционного состава Трег может предсказать результат комбинированной терапии хронического гепатита С: у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом регистрируется существенное увеличение Foxp3⁺/CD4⁺ клеток, тогда как у неответающих на терапию наблюдается уменьшение Foxp3⁺/CD4⁺ и увеличение CD8⁺/Foxp3⁺ клеток в ответ на прием пегилированного ИФН-альфа и рибавирина [34].

Вероятно, дисфункция иммунной системы связана с появлением иммунодепрессивных клеток, приводящих к уменьшению стимулированных дендритных клеток и ЕК. В связи с этим можно предположить, что лечебные препараты, которые способны заблокировать подавляющие эффекты Трег-клеток и восстановить стимулирующие эффекты дендритных клеток и ЕК, могут затормозить прогрессирование ХГС [37].

С этой точки зрения особого внимания заслуживает патогенетическая роль еще двух категорий клеток, реакции которых относят к проявлениям врожденного иммунитета — ЕК и ЕКТ. В связи с тем что ВГС, благодаря своей гетерогенности, ускользает от вирус-специфического Т- и В-клеточного ответа, особый интерес представляют особенности действия этого вируса на ЕК, поскольку роль этих клеток в формировании иммунных процессов в печени особенно велика [28]. С одной стороны, естественные киллеры препятствуют развитию фиброза печени через киллинг-активированные звездчатые клетки и продукцию ИФН-гамма, с другой — ЕК ингибируют регенерацию печени через продукцию ИФН-гамма и киллинг-гепатоциты [29]. Дело в том, что функциональные особенности естественных киллеров связаны как с их субпопуляционным составом, так и с экспрессией активирующих и ингибирующих рецепторов ЕК.

В литературе имеются данные о том, что у больных ХГС по сравнению со здоровыми людьми снижается число ЕК в печени и падает активность этих клеток в периферической крови (главным образом способность к секреции ИФН-альфа), а степень этих отклонений значительно уменьшается после терапии препаратами ИФН-альфа [12].

Таким образом, характеризуя функциональное состояние ЕК при ХГС, исследователи говорят о своеобразной дихотомии этих клеток — росте цитолитической активности и нарушении их секреторных функций, в частности, по продукции ИФН-гамма и ФНО-альфа [26]. Этот факт подтверждается также сведениями о том, что при ХГС фенотип ЕК поляризован в сторону роста экспрессии на поверхности этих клеток рецептора CD107a как маркера дегрануляции в процессе реализации цитотоксических свойств, но не роста ИФН-гамма продукции, при этом ЕК активно экспрессируют

TRAIL (ФНО-зависимый лиганд, индуцирующий апоптоз), то есть проявляют склонность к апоптозу [27]. Наши исследования показали, что при ХГС процесс активации ЕК протекает волнообразно и максимально выражен на третьей (предцирротической) стадии (по шкале METAVIR) фиброзных изменений в печени и эта активность носит цитотоксический характер, поскольку на этой же стадии отмечалось резкое падение экспрессии маркера внутриклеточно расположенных цитолитических гранул (CD107 a), т. е. можно предположить, что шло активное их высвобождение [3].

При оценке функционального состояния ЕК следует учитывать то обстоятельство, что эти клетки делятся на две субпопуляции в соответствии с уровнем экспрессии CD56: CD56bright и CD56dim. CD56dim⁺ клетки населяют селезенку, являются циркулирующими лимфоцитами (более 90% ЕК крови), участвуют в реакциях естественной и антителозависимой цитотоксичности. Субпопуляция CD56bright, главным образом, находится в плотных тканях (печень, матка и др.), содержится в лимфе и составляет менее 10% ЕК крови. Именно эти клетки осуществляют регуляцию иммунного ответа через продукцию цитокинов [10].

При ХГС нарушается баланс между CD56bright и CD56dim субпопуляциями, в частности, в периферической крови наблюдается рост CD56bright ЕК и снижение уровня CD56dim ЕК, нередко отмечают корреляцию уровня CD56dim с вирусной нагрузкой [15]. В отсутствие ИФН-альфа количество активированных CD56dim ЕК значительно снижается, в то время как количество апоптотических CD56dim ЕК растет. Активированные CD56bright и апоптотические CD56bright имеют высокую степень корреляции с уровнем воспаления печени [20]. Также наблюдается высокий уровень экспрессии ингибиторных NKG2A рецепторов на CD56dim клетках, который сохраняется после лечения комбинированной терапией пегилированным ИФН-альфа и рибавирином у пациентов без вирусологического ответа [5].

Значение субпопуляционного состава естественных киллеров при ВГС-инфекции, по мнению Lin A. W., Gonzalez S. A., Cunningham-Rundles S. et al. [9], все-таки связано с субпопуляцией CD56bright, которая в наибольшей степени представлена в печени и в состоянии активации (CD69⁺) играет значительную роль в индукции воспалительных изменений в этом органе при гепатите С, в то время как CD56dim/CD69⁺ субпопуляция ЕК с цитолитической активностью имеет значение в защитных реакциях только у пациентов с благоприятным течением инфекции, поддающихся лечению.

ЕКТ — субпопуляция Т-лимфоцитов, несущих антигенраспознающие рецепторы альфа и бета (TCRαβ⁺), которые по рецепторам и свойствам сходны и с Т-лимфоцитами, и с ЕК. Эти клетки по линейным маркерам имеют фенотип CD3⁺CD56⁺, проявляют свойства и той и другой популяции, а также уникальные качества, характеризующие их как отдельную категорию лимфоцитов с определенной биологической ролью [13].

ЕКТ в большом количестве регистрируются в печени человека, в целом, инвариантные ЕКТ регулируют баланс Th1/Th2 путем продукции в разных соотношениях ИФН-гамма или ИЛ-4 и определяют усиление или супрессию иммунного ответа [13]. Основной особенностью ЕКТ является быстрый цитокинный ответ на гликолипиды микроорганизмов. Характер цитокинного профиля, который определяет функциональные способности ЕКТ, связан с субпопуляциями этих клеток. У человека описаны три фенотипических варианта: CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺CD8⁺ или дважды негативные (DN) ЕКТ. CD4⁺ секретируют преимущественно ИЛ-4 и ИФН-гамма. При ХГС эти клетки продуцируют преимущественно ИЛ-13, стимули-

рующий развитие фиброза печени. CD8⁺ субпопуляция ЕКТ обладает супрессорными свойствами, а дважды негативные клетки — цитотоксичностью [30].

По нашим данным, развитие фиброза печени во многом связано с функциями ЕКТ, критическое состояние которых также приходится на третью стадию фиброза печени, когда регистрируется выраженная активация иммунной системы, приводящая в итоге к циррозу печени [3]. Встает вопрос: чего же мы можем добиться назначением на этой стадии интерфероновой терапии? Еще сильнее простимулировать клетки иммунной системы? А хорошо ли это будет для конкретного больного? Очевидно, что лечение ХГС должно осуществляться с учетом состояния иммунной системы на определенной стадии болезни, при дальнейшем назначении узконаправленной терапии на определенные иммунокомпетентные клетки.

Глубокое понимание патогенеза ХГС и роли отдельных клеток иммунной системы в этом процессе позволит существенно улучшить терапию ХГС и приблизиться к индивидуальному лечебному подходу.

Научно-исследовательская работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009—2013 годы. ■

Литература

- Семенов Т. А. Иммунологические показатели эффективности лечения НСВ-инфекции // Вирусные гепатиты. 2005. № 1 С. 3—7.
- Хаитов Р. М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / Р. М. Хаитов. М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. 320 с.
- Шмелёва Е. В. Иммунопрогностические критерии развития цирроза печени как исхода хронического вирусного гепатита С. автореф. дисс. ... к-та мед. наук. М., 2009. 24 с.
- Mengshol John A. A Crucial Role for Kupffer Cell-Derived Galectin-9 in Regulation of T Cell Immunity in Hepatitis C Infection // Published online, 2010, March 4. doi: 10.1371/journal.pone.0009504.
- Harrison R. J. et al. Association of NKG2A with treatment for chronic hepatitis C virus infection // Clin Exp Immunol. 2010. Vol. 161. № 2. P. 306—314.
- Bode J. G., Brenndorfer E. D., Hussinger D. Hepatitis C virus (HCV) employs multiple strategies to subvert the host innate antiviral response // Biol. Chem. 2008. Vol. 389. № 10. P. 1283—1298.
- Boonstra A., Woltman A. M., Janssen H. L. Immunology of hepatitis B and hepatitis C virus infections // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2008. Vol. 22. № 6. P. 1049—1061.
- Boyton R. J., Altmann D. M. Natural killer cells, killer immunoglobulin-like receptors and human leucocyte antigen class I in disease // Clin. Exp. Immunol. 2007. Vol. 149. № 1. P. 1—8.
- Lin A. W. et al. CD56(+dim) and CD56(+bright) cell activation and apoptosis in hepatitis C virus infection // Clin. Exp. Immunol. 2004. Vol. 137. № 2. P. 408—416.
- Fehniger T. A. et al. CD56bright natural killer cells are present in human lymph nodes and are activated by T cell-derived IL-2: a potential new link between adaptive and innate immunity // Blood. 2003. Vol. 101. P. 3052—3057.
- Sturm N. et al. Characterization and role of intra-hepatic regulatory T cells in chronic hepatitis C pathogenesis // J Hepatol. 2010. Apr 20. [Epub ahead of print].
- Dessouki O. et al. Chronic hepatitis C viral infection reduces NK cell frequency and suppresses cytokine secretion: Reversion by anti-viral treatment // Biochem Biophys Res Commun. 2010. Vol. 393. № 2. P. 331—337.
- Liu T. Y. et al. Distinct subsets of human invariant NKT cells differentially regulate T helper responses via dendritic cells // Eur. J. Immunol. 2008. Vol. 38. № 4. P. 1012—1023.
- Ebihara T., Matsumoto M., Seya T. HCV and innate immunity // Uirusu. 2008. Vol. 58. № 1. P. 19—26.
- Bonifino P. et al. Fine characterization of intrahepatic NK cells expressing natural killer receptors in chronic hepatitis B and C // J. Hepatol. 2009. Vol. 51. № 3. P. 458—467.
- Golden-Mason L., Rosen H. R. Natural killer cells: primary target for hepatitis C virus immune evasion strategies? // Liver Transpl. 2006. Vol. 12. № 3. P. 363—372.

17. *Krishnadas D. K.* et al. Immunomodulation by hepatitis C virus-derived proteins: targeting human dendritic cells by multiple mechanisms // *Int Immunol.* 2010. Vol. 22. № 6. P. 491–502.
18. *Wedemeyer H.* et al. Impaired effector function of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells in chronic hepatitis C virus infection // *J Immunol.* 2002. Vol. 169. № 6. P. 3447–3458.
19. *Stegmann K. A.* et al. Interferon-alpha-induced TRAIL on natural killer cells is associated with control of hepatitis C virus infection // *Gastroenterology.* 2010. Vol. 138. № 5. P. 1885–1897.
20. *Stegmann K. A.* et al. Interferon-alpha-induced TRAIL on natural killer cells is associated with control of hepatitis C virus infection // *Gastroenterology.* 2010. Vol. 138. № 5. P. 1885–1897.
21. *Kakimi K.* Immune-based novel therapies for chronic hepatitis C virus infection // *Hum Cell.* 2003. Vol. 16. № 4. P. 191–197.
22. *Kanto T., Hayashi N.* Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection: multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity // *Intern. Med.* 2006. Vol. 45. № 4. P. 183–191.
23. *Kanto T.* Virus associated innate immunity in liver // *Front. Biosci.* 2008. Vol. 13. P. 6183–6192.
24. *Lang K., Weiner D. B.* Immunotherapy for HCV infection: next steps // *Expert Rev Vaccines.* 2008. Vol. 7. № 7. P. 915–923.
25. *Shuping W.* et al. Natural epitope variants of the hepatitis C virus impair cytotoxic T lymphocyte activity // *World J Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. № 16. P. 1953–1969.
26. *Oliverio B.* et al. Natural killer cell functional dichotomy in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C virus infections // *Gastroenterology.* 2009. Vol. 137. № 3. P. 1151–1160.
27. *Ahlenstiel G.* et al. Natural Killer Cells are Polarized towards Cytotoxicity in Chronic Hepatitis C in an Interferon-alpha-Dependent Manner // *Gastroenterology.* 2009. Vol. Sep 9.
28. *Wang S. H.* et al. Natural killer cells suppress full cycle HCV infection of human hepatocytes // *J. Viral. Hepat.* 2008. Vol. 15. № 12. P. 855–864.
29. *Notas G., Kisseleva T., Brenner D.* NK and NKT cells in liver injury and fibrosis // *Clin Immunol.* 2009. Vol. 130. № 1. P. 16–26.
30. *Kenna T.* et al. NKT cells from normal and tumor-bearing human livers are phenotypically and functionally distinct from murine NKT cells // *J. Immunol.* 2003. Vol. 171. № 4. P. 1775–1779.
31. *Kaplan D. E.* et al. Peripheral virus-specific T-cell interleukin-10 responses develop early in acute hepatitis C infection and become dominant in chronic hepatitis // *J Hepatol.* 2008. Vol. 48. № 6. P. 903–913.
32. *Ward S. M.* et al. Quantification and localisation of FOXP3+ T lymphocytes and relation to hepatic inflammation during chronic HCV infection // *J Hepatol.* 2007. Vol. 47. № 3. P. 316–324.
33. *Alatrakchi N., Koziel M.* Regulatory T cells and viral liver disease // *J Viral Hepat.* 2009. Vol. 16. № 4. P. 223–229.
35. *Akiyama M.* et al. Relationship between regulatory T cells and the combination of pegylated interferon and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis type C // *Intervirology.* 2010. Vol. 53. № 3. P. 154–160.
36. *Larrubia Juan R.* et al. Role of chemokines and their receptors in viral persistence and liver damage during chronic hepatitis C virus infection // *World J Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. № 47. P. 7149–7159.
37. *Rosen H. R.* Transplantation immunology: what the clinician needs to know for immunotherapy // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 134. P. 1789–1801.
38. *Salem M. L., El-Demellawy M., El-Azm A. R.* The potential use of Toll-like receptor agonists to restore the dysfunctional immunity induced by hepatitis C virus // *Cell Immunol.* 2010. Vol. 262. № 2. P. 96–104.
39. *Spengler U., Nattermann J.* Immunopathogenesis in hepatitis C virus cirrhosis // *Clin. Sci. Lond.* 2007. Vol. 112. № 3. P. 141–155.
40. *Hammond T.* et al. Toll-like receptor (TLR) expression on CD4+ and CD8+ T-cells in patients chronically infected with hepatitis C virus // *Cell Immunol.* 2010. Vol. 264. № 2. P. 150–155.
41. *Keating R.* et al. Virus-specific CD8+ T cells in the liver: armed and ready to kill // *J Immunol.* 2007. Vol. 178. P. 2737–2745.

Компания «Рош» запускает сайт www.roche-pegasys.ru, посвященный лечению хронического гепатита С

Хронический гепатит С продолжает оставаться одной из самых актуальных проблем в современной медицине в связи с его широкой распространенностью, неспецифической симптоматикой и серьезными неблагоприятными исходами — циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой. Благодаря запущенному компанией «Рош» сайту www.roche-pegasys.ru врачи-гепатологи получают возможность быть в курсе последних российских и мировых новостей в области диагностики и лечения хронического гепатита С, научных исследований, анонсов и ключевых моментов национальных и международных конференций по гепатологии.

Во всем мире носителями вируса гепатита В или С являются около 500 млн человек, из них в России — от 3 до 5 млн человек. Ежегодно от вирусного гепатита умирают



1,5 млн человек во всем мире.

Roche-pegasys.ru — это информационный портал, на котором собраны полезные для профессионалов ресурсы по терапии хронического гепатита С: литература, статьи из ведущих научных российских и зарубежных изданий, презентации и банк изображений, которые могут быть использованы в работе специалистов. Вниманию специалистов представлена информация по коррекции нежелательных явлений

при применении противовирусной терапии ХГС и рекомендации по лечению особых популяций пациентов.

Два раздела сайта посвящены детальной информации, касающейся персонализированного подхода к терапии пациентов с хроническим гепатитом С, что позволит применить правильные схемы в повседневной клинической практике.

Реклама

О методах диагностики и консервативного лечения аноректальных заболеваний

Г. А. Григорьева, доктор медицинских наук, профессор
С. В. Голышева

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: пальцевое исследование, аноскопия, колоноскопия, сигмоскопия, геморрой, венозный застой, геморроидальный узел, анальная трещина, Мукофальк, свищ прямой кишки, коллаген, Эмалан.

Несмотря на то, что аноректальная патология издавна привлекала к себе внимание исследователей, до настоящего времени ей уделяется недостаточно внимания. В основном описаны хирургические методы лечения, в разработку которых значительный вклад внесли А. В. Вишневский, А. Н. Рыжих, М. Х. Левитан, Ж. М. Юхвидова, В. Д. Федоров, Г. И. Воробьев.

Цель нашей статьи — представить традиционные и современные методы диагностики и консервативного лечения аноректальных заболеваний.

Диагностика

Издавна для диагностики аноректальной патологии использовались такие методы, как осмотр области заднего прохода и пальцевое исследование прямой кишки. Позже стала применяться ректоскопия. Эти методики не утратили своего значения до настоящего времени.

Осмотр области заднего прохода — первый этап обследования при подозрении на аноректальную патологию. Метод дает возможность определить наружные геморроидальные узлы и геморроидальные бахромки, наружные отверстия свищей, анальные трещины. При идиопатическом анальном зуде и про-

ктите можно наблюдать мокнутие и экскориацию кожи вокруг ануса, при парапроктитах, локализованных в подкожной клетчатке, — гиперемию и отек перианальной кожи. При осмотре заднего прохода можно увидеть анальный полип, выпадение внутренних геморроидальных узлов, слизистой оболочки анального канала или всех слоев прямой кишки.

Пальцевое исследование всегда было и остается обязательным моментом проктологического осмотра. Важность этого метода не раз подчеркивал в своих выступлениях академик В. Х. Василенко. Его в этом поддерживал профессор В. М. Мыш, который писал: «Область диагностических возможностей ректороманоскопии исчерпывается болезнями самой кишки, тогда как пальцевое исследование через прямую кишку является исключительно ценным и широко доступным приемом исследования как самой кишки, так и ряда смежных органов». В диагностике рака прямой кишки пальцевое исследование имеет особое значение и дает возможность в 88% случаев обнаружить опухоль, определить степень ее смещаемости, расстояние от ануса (что важно для выбора метода хирургического вмешательства), сужение просвета кишки. Кроме обследования прямой кишки этим методом определяется состояние соседних органов (предстатель-

ная железа у мужчин, шейка матки и задняя поверхность тела матки у женщин).

Аноскопия — осмотр анального канала и нижеампулярного отдела прямой кишки с помощью ректальных зеркал также входит в группу методов обязательного обследования пациентов с аноректальной патологией. В процессе этого обследования могут быть выявлены геморроидальные узлы, проведена дифференциация истинных полипов и гипертрофированных анальных сосочков, которые представляют собой гиперплазию слизистой оболочки в области морганиевых крипт, возникшую в результате хронического воспаления при трещинах заднего прохода, геморрое или проктите.

Ректороманоскопия долгое время считалась основным методом визуального осмотра прямой кишки и дистального отдела сигмовидной. В последующие годы на смену жесткому ректороманоскопу пришли гибкие сигмоскопы на стекловолокне, дающие возможность осматривать полностью левые отделы толстой кишки — места наиболее частых локализаций опухолей.

Тотальная колоноскопия выполняется в тех случаях, когда при сигмоскопии в прямой или сигмовидной кишке выявляются полипы или злокачественные опухоли, когда обнаруживается воспалительный процесс, не ограничивающийся дис-

тальным отделом толстой кишки, или имеется патологическое отделяемое (слизь, кровь, гной) в просвете кишки, поступающее из проксимальных отделов.

Ультразвуковое исследование. В настоящее время для распознавания осложненной ректальной патологии стали использоваться ультразвуковые приборы, снабженные ректальными датчиками, что дает возможность получить сведения о трансмуральном распространении воспалительного процесса в дистальном отделе толстой кишки, о наличии инфильтратов, свищей и абсцессов.

Таким образом, сегодня к арсеналу вышеописанных и хорошо известных диагностических методов присоединились колоноскопия и УЗИ с использованием ректальных датчиков.

Характеристика аноректальных заболеваний

Геморрой — одно из самых распространенных болезней; им страдает 10% населения. Среди проктологических заболеваний на долю геморроя приходится 40%.

Взгляды исследователей на этиологию геморроя противоречивы. Как причинный фактор назывались врожденная недостаточность венозной системы, венозный застой, запор, нарушение механизма ректального сфинктера. В то же время ни одна из гипотез, основывающихся на патологии венозной системы, долгое время не могла объяснить происхождение основного симптома геморроя — выделение алой крови. В 1975 г. W. Thomson экспериментально доказал существование артериальных и венозных компонентов геморроидального узла [9]. Он сформулировал причину геморроя как первичную слабость эпителия заднепроходного канала, ведущую к соскальзыванию, смещению с места анальных «подушек», что может произойти при хроническом запоре или продолжительном натуживании во время дефекации [10].

Подводя итог исследованиям, проводимым по изучению патогенеза геморроя, Г. И. Воробьев с соавторами пришли к выводу, что «ведущими факторами в патогенезе геморроя являются дисфункция сосудов, обеспечивающих приток крови по улитковым артериям и отток по отводящим венам» [1].



Рис. 1. Анальный зуд и экскориация кожи вокруг ануса при геморрое

Существует несколько классификаций геморроя [1, 4–6].

Согласно одной из последних классификаций геморрой по клиническому течению делится на острый и хронический, по форме — на внутренний, наружный и комбинированный. Хроническое течение геморроя, в свою очередь, подразделяется на четыре стадии: I стадия — выделение крови из заднего прохода без выпадения геморроидальных узлов; II — выпадение узлов с самопроизвольным вправлением их в анальный канал (с кровотечением или без); III — периодическое выпадением узлов с необходимостью их ручного вправления в анальный канал, IV стадия — постоянное выпадение геморроидальных узлов вместе со слизистой оболочкой прямой кишки [1].

Предвестниками геморроя в течение длительного периода времени (от нескольких месяцев до нескольких лет) могут быть неприятные ощущения в области заднего прохода или анальный зуд. Первым и основным симптомом заболевания является аноректальное кровотечение различной степени выраженности — от скудных кровянистых следов на туалетной бумаге или кале до массивных кровотечений, приводящих в 1% случаев к анемии. Кровь, как правило, ярко-красного цвета, но может быть и темной, если скапливается в ампуле прямой кишки. В самом начале акта дефекации скопившаяся в прямой кишке кровь может выделяться в виде сгустков. Чаще же пациенты отмечают выделение крови в виде капель или брызжащей струи. Изредка кровотечение наблюдается и вне акта дефекации. Для геморроя также характерна боль в заднем проходе, возникающая во время дефекации, при ходьбе, нару-

шении диеты (прием острых блюд, спиртных напитков). Причиной болевых ощущений могут быть изменения в перианальной области при наружном геморрое или присоединившиеся осложнения (трещина заднего прохода, тромбоз наружных геморроидальных сплетений). Анальный зуд возникает при геморрое довольно часто и является следствием обильного выделения слизи, загрязнения анальной области кровью и частицами кала. Это постоянно вызывает ощущение увлажнения вокруг ануса, загрязнение нижнего белья. В результате появляются расчесы, происходит экскориация кожи перианальной области (рис. 1).

На начальных стадиях заболевания проводится консервативная терапия. Внимание уделяется питанию. Алкогольные напитки, раздражающая пища способствуют усилению геморроидальных кровотечений, поэтому алкоголь, приправы, острые и соленые блюда из пищи исключаются. После дефекации и туалета ануса в задний проход вводятся свечи на мягкой основе. В течение длительного периода времени в проктологической практике для этих целей заслуженно использовались свечи следующего состава: Extr. Belladonnae 0,015; Novocaini 0,12; Xeroformi 0,1; But. Cacao 1,7. При кровотечении в указанный выше состав добавляют S. Adrenalinum 1:1000 gtt. IV. В настоящее время используются и другие свечи, указанные ниже.

При остром геморрое и геморрое, осложнившимся тромбозом геморроидального узла, сначала проводится консервативная терапия, направленная на устранение воспалительного процесса и регуляцию стула. В первые сутки назначается холод на область промежности, в последующие дни — теплые сидячие ванночки со слабым раствором марганца после стула и ректальные свечи указанного выше состава, а также свечи или мазь Ультрапрокт, Постеризан, Проктогливенол, Релиф, Релиф ультра или адванс. Эти препараты назначаются ректально в виде крема или свечей 2 раза в сутки после стула и на ночь. Кроме местной терапии внутрь назначаются препараты, оказывающие венотонизирующее и ангиопротективное действие. Один из таких препаратов Детралекс относится к группе флавоноидов и представляет собой комбинацию диосмина и гесперидина. Препарат способ-

ствуется уменьшению растяжимости вен, повышению их тонуса, снижению застоя и улучшению микроциркуляции. Назначается Детралекс по 6 таблеток в сутки в течение первых 4 дней, затем по 4 таблетки в сутки в течение последующих 3 дней.

Второй препарат этого же направления Флебодиа 600 — немикронизированный диосмин. Препарат назначается по схеме: 2–3 таблетки в сутки во время еды в течение 7 дней, далее при необходимости лечение можно продолжить по 1 таблетке 1 раз в день в течение 1–2 месяцев. С этой же целью используется Диовенор 600 — аналог Флебодиа 600.

При выпадении узлов, частых обострениях, не поддающихся консервативной терапии, и обильных повторных кровотечениях показано хирургическое лечение (рис. 2). По данным клиники «Мейо» наиболее удовлетворительные результаты были получены при легировании узлов латексной шайбой и геморроидэктомии.

Анальная трещина занимает второе место среди аноректальных заболеваний и представляет собой дефект слизистой линейной или треугольной формы длиной 1,0–1,5 см, расположенный вблизи переходной складки, выше линии Хилтона. Происхождение трещины связывают со многими причинами, но важнейшим фактором является травма слизистой оболочки анального канала каловыми массами, инородными телами, повреждения ее во время родов. Предрасполагающим моментом может быть геморрой.

Острая трещина имеет щелевидную форму, гладкие ровные края. Дно ее составляет мышечная ткань сфинктера. При длительном течении патологического процесса происходит разрастание соединительной ткани по краям трещины. Дно ее покрывается грануляциями. В области наружного края трещины избыточная ткань формирует анальный (сторожевой) бугорок. Таким образом, острая трещина превращается в хроническую, которая представляет собой язву с рубцовыми краями и рубцовым дном (рис. 3). Иногда острая трещина заживает самостоятельно, но чаще переходит в хроническую. Как правило, бывает только одна трещина и чаще всего она располагается на задней стенке анального канала. Изредка можно наблюдать две трещины, которые рас-



Рис. 2. Выпадение внутренних геморроидальных узлов

полагаются одна над другой. Следует отличать истинные трещины от различных поверхностных повреждений перианальной кожи. Наиболее частая локализация трещин (на 12 часах по задней и на 6 часах по передней стенкам) объясняется особенностями строения анального сфинктера. Именно на 6 и 12 часах — худшие условия кровоснабжения, и существует большая опасность травматизации слизистой оболочки при прохожде-

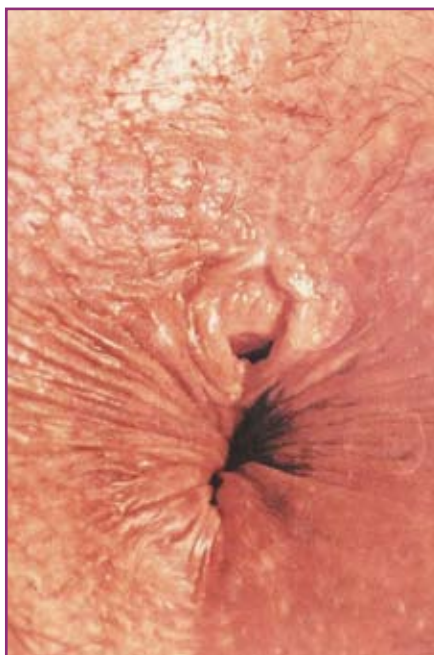


Рис. 3. Хроническая трещина с неполным свищем прямой кишки

нии каловых масс во время дефекации вследствие давления на заднюю и переднюю комиссуры. Травма слизистой оболочки приводит к возникновению острой боли из-за раздражения многочисленных нервных окончаний и спазму сфинктера. Образуется порочный круг — анальная трещина ведет к резкому болевому синдрому, болевой синдром — к спазму сфинктера, спазм сфинктера препятствует заживлению трещины.

Триада симптомов, характерная для клинической картины анальной трещины, — боль во время и особенно после дефекации, спазм сфинктера и скудное выделение крови. В клинической картине острой и хронической трещины имеются различия. При острой трещине различные проявления выражены ярко. Основной симптом — острая боль после акта дефекации, продолжающаяся несколько часов. Спазм сфинктера способствует усилению боли. Боль принимает пульсирующий характер. Кровь определяется в виде капель на поверхности кала. Из-за спазма сфинктера и чувства страха перед актом дефекации стул задерживается. Прием слабительных усиливает боль.

При хронической трещине — боль менее острая, продолжительность ее после стула составляет 5–10 мин. Спазм сфинктера выражен слабо. При осложнении хронической анальной трещины краевыми свищами появляются гнойные выделения, зуд, раздражение перианальной кожи. Для хронической трещины характерно циклическое течение. Она может заживать, однако при малейшем натуживании или физическом напряжении вновь открывается.

Выявление анальной трещины затруднения не вызывает. На мысль о ее существовании наводят анамнез и характерные жалобы. Диагноз становится ясным уже при осмотре заднего прохода. При разведении ягодич мышц обнаруживается трещина или сторожевой бугорок у ее наружного края. Если трещина при осмотре не видна, то следует осторожно провести пальцевое исследование прямой кишки. При этом на пораженной стенке анального канала будет определяться уплотнение. Ректороманоскопию в остром периоде из-за выраженного болевого синдрома и спазма сфинктера проводить не следует. В случаях, когда необ-

ходима дифференциация анальной трещины с другими заболеваниями, исследование может быть проведено после предварительной инъекции под трещину 4–5 мл 1% раствора новокаина. Дифференциальную диагностику проводят с кокцигидинией и анальной формой болезни Крона.

Консервативное лечение острой трещины предусматривает, прежде всего, устранение боли, спазма сфинктера и нормализацию стула. Для нормализации стула может быть использован Мукофальк, содержащий гидрофильные волокна из наружной оболочки семян подорожника, которые удерживают воду. В результате увеличиваются объем каловых масс, и их консистенция становится более мягкой. Препарат хорошо переносится больными, не усиливает болевых ощущений в животе и заднем проходе, что свойственно многим слабительным средствам. Рекомендуется диета с ограничением острых и раздражающих блюд. Раз в сутки ставятся очистительные клизмы из кипяченой воды комнатной температуры. При этом клизменный наконечник густо смазывается вазелиновым маслом и вводится по краю анального отверстия, противоположного тому, по которому располагается трещина.

После очищения кишечника — теплые (38 °С) сидячие ванны со слабым раствором марганца продолжительностью 10 минут. Самостоятельного стула в этот период следует избегать из-за опасности усиления боли и спазма. Слабительные средства, как уже было сказано выше, противопоказаны, так как они могут усилить боль. Затем в прямую кишку вводятся свечи на мягкой основе (Релиф, Релиф Advance, Ультрапрокт, Постеризан). Лечение свечами проводится до полной эпителизации трещины. Очистительные клизмы, как правило, ставятся в течение первых 10 дней от начала заболевания, в дальнейшем стул самостоятельный.

Когда консервативная терапия неэффективна, прибегают к хирургическому лечению, которое заключается в иссечении трещины и сфинктеротомии. В последние годы для лечения неосложненной анальной трещины предлагается закрытая латеральная подкожная сфинктеротомия [3, 7], после которой быстрее исчезает боль и рецидивов бывает меньше.



Рис. 4. Наружные отверстия свищевых ходов

Парапроктит — воспаление клетчатки, окружающей прямую кишку. Среди проктологических заболеваний на долю парапроктита приходится 15%. Различают три фасциально-клетчаточные пространства: подкожное, ишиоректальное и тазово-прямокишечное. Соответственно этому и парапроктиты подразделяют на подкожные, подслизистые, ишиоректальные и тазово-прямокишечные. Заболевание вызывается различными микроорганизмами, проникающими в клетчаточные пространства из прямой кишки через анальные железы, поврежденную слизистую оболочку, а также гематогенным или лимфогенным путем из соседних органов, пораженных воспалительным процессом.

Особое значение в патогенезе парапроктита имеет непосредственное повреждение слизистой оболочки прямой кишки в области задней стенки анального канала, где располагаются широкие и глубокие крипты, являющиеся входными воротами инфекции. В каждую крипту открывается от 6 до 8 протоков анальных желез. По ним инфекция распространяется в параректальные клетчаточные пространства. По клиническому течению парапроктиты подразделяют на острые и хронические. Острый парапроктит — гнойное воспаление (абсцесс) околопрямокишечной клетчатки. Хронический парапроктит — следствие острого воспаления. Это — параректальный свищ, образо-

вавшийся после самопроизвольного вскрытия абсцесса или вскрытия его хирургическим методом. Внутренним отверстием параректального свища является дефект в прямой кишке. Наружное отверстие располагается на коже промежности (рис. 4). В ряде случаев можно наблюдать несколько свищевых ходов и несколько наружных отверстий свищей. Заболевание начинается с продромального периода (до трех дней), в течение которого могут наблюдаться слабость, головная боль, общее недомогание. Затем появляются озноб, лихорадка, боль в области промежности. При поражении клетчаточных пространств малого таза по типу флегмоны в клинической картине преобладают общие симптомы, обусловленные интоксикацией. По мере того как процесс ограничивается и формируется гнойник, интенсивность боли нарастает. Она принимает пульсирующий характер.

Наибольшее значение в диагностике острого парапроктита имеют осмотр анальной зоны и пальцевое исследование прямой кишки. При осмотре обращает на себя внимание гиперемия кожи в области промежности на стороне поражения. Пальпация промежности болезненная, может определяться флюктуация. Пальцевое исследование во многих случаях также болезненно, его следует проводить с осторожностью. Данной методикой нельзя пренебрегать, поскольку информация, получаемая с помощью пальцевого исследования, может оказаться весьма ценной для распознавания почти всех форм острого парапроктита.

Лечение острого парапроктита, проводимое сразу же после установления диагноза, хирургическое. Основные принципы лечения: 1) вскрытие гнойника; 2) ликвидация внутреннего отверстия, через которое полость гнойника сообщается с прямой кишкой.

Хронический парапроктит, как было сказано выше, является следствием острого парапроктита. Если при вскрытии гнойника внутреннее отверстие в прямой кишке не ликвидируется, впоследствии может образоваться свищ прямой кишки. Для свища прямой кишки характерно наличие одного или нескольких наружных отверстий на коже промежности. Из наружных отверстий свищевого хода могут выделяться гной, каловые массы и газы. Общее

состояние больных при хроническом парапроктите страдает мало. Боль проявляется только при обострении процесса. В зависимости от расположения свищевого хода по отношению к мышце сфинктера различают четыре вида свищей: подкожно-подслизистые (интрасфинктерные), чрезсфинктерные, сложные (экстрасфинктерные) и неполные. Последние имеют только внутреннее отверстие в прямой кишке и не имеют наружного отверстия на промежности. Источником их образования часто бывает анальная трещина.

В диагностике хронического парапроктита используются те же методы, что и при остром парапроктите. Пальцевое исследование прямой кишки дает возможность судить о тоне сфинктера и в ряде случаев обнаружить внутреннее отверстие свища. Обязательно выполняют зондирование пуговчатым зондом, который вводят в свищевой ход через его наружное отверстие (рис. 5). С помощью зонда определяют направление свищевого хода, его отношение к мышце сфинктера. Фистулография — обязательное рентгенологическое исследование свищей прямой кишки. Проба с красящим веществом служит для определения проходимости свищевого хода, расположения внутреннего отверстия и гнойных полостей в клетчатке. Сигмоскопия выполняется для обнаружения сопутствующих заболеваний и высоко расположенных внутренних свищевых отверстий.

Лечение всех видов свищей хирургическое. Операция может рассматриваться как радикальная только в том случае, когда при иссечении свищевого хода ликвидировано отверстие в прямой кишке.

Проктит — острое или хроническое воспаление слизистой оболочки прямой или прямой и сигмовидной кишок (проктосигмоидит). Острый проктит чаще всего имеет определенную причину. Его могут вызвать травмы, инородные тела, механическое раздражение при массаже предстательной железы, химические и термические ожоги, частые очистительные клизмы. Заболевание может быть следствием лучевой терапии злокачественных опухолей тазовых органов (лучевой проктит) или инфекций (гонорейный, дизентерийный проктит). Развитию проктита могут способствовать заболевания соседних органов (геморрой, анальная трещина,



Рис. 5. Свищ прямой кишки (зонд введен через наружное отверстие в свищевой ход)

на, парапроктит, абсцесс Дугласова пространства, простатит, цистит, вульвовагинит и др.). Длительно текущие и не поддающиеся консервативному лечению проктиты и проктосигмоидиты следует, прежде всего, дифференцировать с дистальными формами язвенного колита [2].

Острый проктит имеет внезапное начало, может сопровождаться повышением температуры тела, ознобами, характеризуется воспалительными изменениями слизистой оболочки прямой кишки, клинически проявляется частыми позывами к дефекации, тенезмами на фоне запоров, чувством жжения и ощущением «инородного тела» в заднем проходе. Исследование прямой кишки пальцем и ректороманоскопия переносятся больными плохо из-за выраженной болезненности. Слизистая оболочка прямой кишки резко гиперемирована, отечна, выбухает в просвет. Сосудистый рисунок смазан или отсутствует.

Хронический проктит, как правило, является следствием нелеченного острого заболевания либо имеет специфическую природу. Клинически заболевание проявляется периодически возникающим чувством дискомфорта в прямой кишке, ощущением неполного опорожнения, периодическими обострениями, сопровождающимися учащениями стула с примесью слизи (иногда крови), тенезмами. При эндоскопии определяется гиперемия различной степени выраженности и отек. Диагноз требует исключения

инфекционных, паразитарных и других заболеваний.

Лечение острого проктита консервативное. Прежде всего, необходима диета с исключением всех раздражающих продуктов и алкоголя. После полного очищения кишечника с лечебной целью в кишку вводят 100,0 мл теплого настоя ромашки (температура 37–38 °С). На ночь ставится масляная клизма (50–75 мл теплого — 37–38 °С — растительного масла). Начиная со второй недели заболевания утренние лечебные ромашковые клизмы заменяют клизмами из 0,3–0,5% раствора колларгола. Концентрация раствора определяется интенсивностью воспалительного процесса в кишке. Масляные вечерние микроклизмы продолжают в течение 14 дней. Общий курс лечения 2–3 недели. После 10-дневного перерыва курс лечения следует повторить во избежание рецидива.

При лечении хронического проктита рекомендуются те же средства, что и при остром проктите, но курс консервативной терапии более длительный. Наилучший эффект дают лечебные микроклизмы из раствора колларгола.

Анальный зуд — патологическое состояние, характеризующееся упорными расчесами в области заднего прохода. Следует четко подразделять идиопатический (первичный) анальный зуд и вторичный, часто сопровождающий такие заболевания, как геморрой, анальная трещина, глистные инвазии, проктит и проктосигмоидит. Если причины возникновения вторичного анального зуда известны, то этиология первичного (идиопатического) зуда до конца не изучена.

Часто зуд в области заднего прохода есть основная и единственная жалоба больного. По клиническому течению различают острый и хронический анальный зуд. Для острой формы характерно внезапное начало, постоянное течение, значительная интенсивность и местные изменения кожи типа влажной экземы с мацерацией, следами расчесов, гипертрофией перианальных складок. При хроническом зуде, наоборот, начало медленное, кожа чаще сухая, истонченная, иногда депигментирована, следов расчесов нет совсем или они имеют вид тонких линейных ссадин.

Диагностику причин анального зуда всегда начинают с определения типа

зуда (идиопатический или вторичный). Прежде всего, следует установить, не является ли зуд симптомом вышеуказанных заболеваний (вторичным), связано ли его возникновение с приемом острой или соленой пищи, алкоголя, контакта с вредными химическими и радиоактивными веществами, наличия аллергии и др. Из лабораторных исследований производят анализ крови на содержание сахара и трехкратный анализ кала на яйца глист. У мужчин следует исключить уретрит и простатит, у женщин — вагинальный зуд.

Лечение вторичного анального зуда заключается в терапии основного заболевания. При идиопатическом анальном зуде лечение носит исключительно симптоматический характер.

Рекомендована диета с исключением острых блюд и алкоголя. Тщательный туалет ануса после каждого акта дефекации. После этого в прямую кишку вводятся мази (Постеризан, Проктоседил, Ауробин, Эмалан). На ночь назначаются теплые сидячие ванночки с раствором марганца и микроклизмы из 0,33% раствора колларгола — 50,0 мл. Курс лечения 10 дней. Последующие 10 дней назначаются микроклизмы (50 мл) из теплого растительного масла.

Методы консервативной терапии анальной патологии совершенствуются по мере разработки новых лекарственных средств. С этой точки зрения следует обратить внимание на медицинские коллагены, которые стали использоваться в комплексной терапии многих заболеваний.

Проблема изучения коллагена, как нового пластического материала, давно привлекала внимание исследователей. У истоков развития этого направления стоял академик АМН СССР В. В. Кованов. В итоге был создан новый класс лечебных лекарственных форм — пластические материалы направленного действия на основе природного биополимера коллагена. В настоящее время в практическом здравоохранении стал широко применяться медицинский коллаген Эмалан, представляющий собой коллагеновый гидрогель для проблемной кожи и ран. Он успешно прошел клинические испытания в ожоговом Центре НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского (1995), в Военном госпитале им. Н. Н. Бурденко (1999) и в 72-й Центральной поликлинике МЧС (2009). Установлено, что Эмалан уменьшает признаки воспа-

ления. Под его воздействием исчезают гиперемия, отек, болевые ощущения, уменьшается или исчезает зуд и шелушение кожных покровов. Все выше-сказанное послужило основанием для использования этого препарата в лечении анальной патологии.

Из 112 наблюдавшихся нами в течение 2009–2010 гг. больных у 54 имела острая и хроническая анальная трещина, у 50 — геморрой I и II степени, у 8 — идиопатический анальный зуд.

При лечении анальных трещин Эмалан включался в комплексную терапию. Он вводился в прямую кишку на свече и в виде аппликаций на область заднего прохода в течение 3 недель. В 70,3% случаев отмечена положительная динамика уже на 4–5 сутки от начала лечения. К концу третьей недели у 31 пациента наблюдалось полное заживление трещин. У больных, страдающих геморроем, осложненным анальной трещиной и зудом (50), к концу третьей недели на фоне комплексной терапии наблюдалось уменьшение симптомов заболевания, таких как зуд, боль, жжение. Особенно эффективным препарат оказался в лечении больных с идиопатическим (8) и вторичным (6) анальным зудом. На фоне приема препарата (гелиевые аппликации на перианальную область 3–4 раза в день) отмечено уменьшение расчесов, мацерации и гиперемии кожи. К концу двухнедельного курса эти изменения полностью исчезали.

Наш первый опыт показал, что отечественный коллагеновый гель Эмалан может быть успешно использован в комплексной терапии острых и хронических анальных трещин, проктита, анального зуда и осложненных форм геморроя. Препарат дает возможность повысить эффективность терапии и способствует уменьшению сроков лечения. ■

Литература

1. Воробьев Г. И., Шелыгин Ю. А., Благодарный Л. А. Геморрой. М. // «Митра-Пресс». 2002. 192 с.
2. Григорьева Г. А. Аноректальная патология. Руководство по гастроэнтерологии // М.: Медицина. 1996. Т. 3. 606–635 с.
3. Генри М. М., Свош М. Колопроктология и тазовое дно // М.: Медицина. 1988 (перевод с английского). 451 с.
4. Ривкин В. Л., Капуллер Л. Л. Геморрой // М.: Медицина. 1984. 751 с.
5. Ривкин В. Л., Дульцев Ю. В., Капуллер Л. Л. Геморрой и другие заболевания заднепроход-

ного канала // М.: Медицина. 1994. 239 с.

6. Ривкин В. Л., Капуллер Л. Л. Геморрой. Запоры // М.: Медпрактика. 2000. 158 с.
7. Федоров В. Д., Дульцев Ю. В. Проктология. М.: Медицина. 1984. 380 с.
8. Haas P. F., Fox T. A., Haas G. P. The pathogenesis of haemorrhoids. Disease of the colon and rectum. 1984. Т. 27. p. 442–450.
9. Thomson W. H. F. The nature of haemorrhoids // British J. of Surgery. 1975. Т. 62. p. 542–552.
10. Thomson W. H. F. The nature and cause of haemorrhoids. Proceeding of the Royal society of Medicine. 1975. Т. 68. p. 574–575.



COLLAGENE
ЭМАЛАН
3D формула идеальной кожи

Коллагеновый гидрогель для лечения проблемной кожи: полностью устраняет прыщи, угревую сыпь, бесследно заживляет любые раны, ожоги, бытовые повреждения кожи. Эффективен при дерматитах и псориазе.

РУ №ФСФ 2009/02112 от 09.07.2009. Товар сертифицирован. Реклама.

Спрашивайте в аптеках. www.collagene.ru
Телефон для справок: 8 (495) 745-4090.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Клинико-фармакологические аспекты терапии болевого синдрома у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата

Е. В. Ших, доктор медицинских наук, профессор

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: Зинаксин®, НПВС, комбинация, болевой синдром, безопасность, эффективность.

Боль — наиболее частая причина обращения пациентов за медицинской помощью. По оценке большинства исследователей, распространенность боли в общей популяции составляет от 7% до 64%, а распространенность хронической боли — от 7,6% до 45%. Ведущим местом локализации боли являются спина и шея, также достаточно часто встречается головная боль и суставно-мышечные боли. Число людей, страдающих излечимой болью, но не получающих адекватной медицинской помощи, довольно велико [1].

В настоящее время в терапии боли применяют ненаркотические и наркотические анальгетики по трехступенчатой схеме, состоящей из последовательного применения анальгетиков с возрастающей силой действия в сочетании с адъювантной терапией по мере увеличения интенсивности боли.

Наибольшее распространение в лечении болевого синдрома получили препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [3]. Более 30 млн людей в мире ежедневно принимают НПВС. Около 20% больных в стационаре назначаются препараты этой группы.

В то же время применение лекарственных средств из группы НПВС может сопровождаться развитием целого ряда нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Наиболее изученной проблемой при назначении НПВС является их гастроинтоксичность. Известно, что неблагоприятные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде диспепсии могут развиваться у 15–20% пациентов, регулярно принимающих НПВС. При длительном приеме язвенное поражение желудка может развиваться у 5–8%, двенадцатиперстной кишки — у 3–5% пациентов.

Кровотечение, перфорация язвы, нарушение проходимости ЖКТ отмечаются у 1–1,5% больных. Большие желудочно-кишечные кровотечения и перфорации желудка наблюдаются у лиц, принимающих НПВС, примерно в 5 раз чаще, чем у лиц, не принимающих лекарственных средства этой группы. Данные ряда исследований подтверждают, что даже незначительное повышение доз в рамках рекомендуемых терапевтических сопровождается заметным увеличением риска гастротоксических осложнений в случае применения традиционных НПВС (диклофенака) [2].

Более чем у 10% пациентов, получающих НПВС, отмечается изменение агрегационных свойств тромбоцитов, у 1% больных выявляются побочные эффекты со стороны ЦНС, гепатотоксичность, сыпь, почечная недостаточность и бронхоспазм [4].

Не менее значимыми являются кардиоваскулярные эффекты НПВС. В настоящее время установлено, что длительное применение препаратов данной группы у лиц старше 60 лет — независимый предиктор возникновения артериальной гипертензии (АГ) (относительный риск составляет 1,4), а у больных с АГ достоверно на 29% ухудшает возможности контроля уровня артериального давления (АД). Риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) возрастает в 2,2 раза, каждое пятое обострение у пациентов с декомпенсацией ХСН связано с НПВС.

В октябре 2004 г. с мирового фармацевтического рынка в связи с выявленной кардиотоксичностью был отозван препарат рофекоксиб.

По данным ряда исследований применение диклофенака и индометацина также ассоциируется с повышением риска развития сердечно-сосудистых событий (суммарный показатель относительного риска для индометацина — 1,3, для диклофенака — 1,4).

В октябре 2006 г. Европейским медицинским агентством был подготовлен пресс-релиз, в котором указывалось, что в настоящее время стали доступными новые данные, указывающие на увеличение риска развития тромбозов (в виде инфаркта миокарда или инсульта) при применении неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ), особенно когда они применяются длительно в высоких дозах.

В США 103 тыс. госпитализаций и 16,5 тыс. летальных исходов в 2004 г. были связаны с приемом НПВС, причем было установлено, что чем выше доза НПВС, тем больше риск развития НЛР [1].

Комитет по медицинским продуктам, используемым у человека, Европейского медицинского агентства рекомендовал использование НПВС, в т. ч. и неселективных, в наименьших эффективных дозах, с наименьшей возможной продолжительностью лечения, достаточной для контроля симптомов заболевания.

В связи с этим постоянно проводится поиск способов применения НПВС в составе комбинированной терапии, для уменьшения дозировок НПВС и длительности их применения, с целью снижения риска развития нежелательных реакций. С этой точки зрения перспективным представляется комбинированное применение НПВС с лекарственным препаратом Зинаксин®.

Препарат Зинаксин® обладает противовоспалительным, обезболивающим и хондропротективным действиями без побочных эффектов, присущих НПВС. В одной капсуле препарата Зинаксин® содержится 150 мг экстракта *Zingiber officinale*, что соответствует 3000 мг сухого корневища и 15 мг экстракта *Alpinia galanga*, что соответствует 660 мг сухого корневища.

Компоненты *Z. officinale*, главным образом, (6)-гингерол, (6)- и (10)-дегидрогингердион и (6)- и (0)-гингердион, являются ингибиторами синтеза простагландинов с мощностью, аналогичной мощности индометацина. Считается,

что их активность обусловлена, главным образом, наличием свободной гидроксильной группы. Механизм действия препарата представлен на рис. 1.

Диарилгептаноиды, имеющиеся в составе *A. galanga*, продемонстрировали в экспериментах ингибирующий эффект с точки зрения биосинтеза простагландинов. Ацетоксихавикол ацетат (АСА) обладает мощным ингибирующим эффектом на продукцию NO, опосредованную модулированием нескольких факторов транскрипции. Была выявлена взаимосвязь между оксидом азота и истощением хрящевой ткани при остеоартрите. Поскольку АСА подавляет продукцию оксида азота *in vitro*, экстракты *A. galanga*, возможно, могут обладать защитными свойствами в отношении ткани хряща [5, 6].

Препарат Зинаксин® — стандартизованное в соответствии с Европейскими требованиями лекарственное средство, которое выпускается в лекарственной форме капсулы с применением LipoCap™-технологии производства лекарственной формы, которая способствует повышению биодоступности активных компонентов препарата. Лекарственная форма имеет оболочку из диацетатов простых диглицеридов, обладающих стабильностью при низких pH среды, что предохраняет биокомплекс (имбирь + LipoCap™) от инактивации агрессивной средой желудка. Активное гидрофильное вещество (имбирь) заключено в оболочку из жировых субстанций (LipoCap™) для того, чтобы коабсорбироваться с жирами в лимфатическую систему.

В кишечнике под действием желчи жировая субстанция формирует липидные мицеллы, ядром которых является имбирь. Всасывание происходит в тонком кишечнике путем пассивной абсорбции при контакте липидных мицелл с клеточной мембраной ресничек кишечного эпителия, откуда транспортируется в лимфатический сосуд, далее в грудной лимфатический проток и попадает в кровеносное русло, избегая эффекта первого прохождения через печень. Экспериментальные исследования на животных показали, что такая LipoCap™-технология выпуска лекарственной формы позволяет увеличить биодоступность на 34%.

Препарат может быть использован в составе комплексной терапии болевого синдрома различного генеза (остеоартрит и дегенеративные заболевания суставов, болевой синдром при заболеваниях и травмах опорно-двигательного аппарата, при спортивной травме, в период восстановительного лечения после спортив-



ной травмы, для обезболивания в послеоперационном периоде) (рис. 2) [7].

Одним из преимуществ препарата Зинаксин® является его безопасность при длительном применении, что открывает достаточно широкие перспективы в использовании препарата в период восстановительного лечения после травм и оперативных вмешательств.

Эффективность Зинаксина® подтверждена целым рядом клинических исследований, которые проводятся в Европе с 1995 г.

R. D. Altman и соавт. (2001) оценивали эффективность и безопасность экстракта двух представителей семейства имбиря в рандомизированном, двойном, слепом, плацебо-контролируемом, параллельном, многоцентровом (10 центров в США) 6-недельном исследовании на 261 пациенте с остеоартрозом коленных суставов. Достоверный обезболивающий эффект отметили к второй неделе приема Зинаксина®, а максимально выраженный эффект к шестой неделе (на 40% отличающийся по сравнению с плацебо). При оценке скованности по шкале WOMAC регистрировали постепенное уменьшение скованности к второй неделе приема Зинаксина®, а максимально выраженный достоверный эффект регистрировался к шестой неделе (на 31% по сравнению с плацебо). Таким образом, в данном клиническом исследовании показано, что клинически значимый эффект появляется к концу второй недели терапии и в период времени со второй по шестую неделю терапии клиническая эффективность нарастает, что вероятнее всего связано с нарастанием противовоспалительного действия препарата.

В. Н. Коваленко (2004) сравнивал эффективность Зинаксина® (1 капсула 2 раза в сутки) с диклофенаком (в суточной дозе 100 мг) при 3-месячной терапии. В исследование были включены по 30 больных гонартрозом II–III рентгенологической стадии (по Kellgren и Lawrence) в возрасте 50–70 лет. Авторы отметили улучшение и значительное улучшение состояния у 76,6% больных, получавших Зинаксин®, и только у 20% получавших монотерапию диклофенаком. У больных, получавших Зинаксин®, отмечалась достоверно более выраженная аналгетическая и противовоспалительная активность к концу периода наблюдения.

Е. А. Якименко и соавт. в рандомизированном, двойном, слепом, плацебо-контролируемом исследовании показали эффективность Зинаксина® на 30 больных при применении в течение более длительного времени — 3 месяцев. Зинаксин® назначался пациентам на фоне терапии НПВС. При анализе динамики острофазовых показателей (СОЕ и С-реактивного белка (СРБ)) через 3 месяца лечения отмечали достоверную положительную динамику: снижение СОЕ и СРБ, что свидетельствует о противовоспалительной активности препарата. Улучшения разной степени выраженности были достигнуты у 90% больных. Отмечен явный положительный эффект в отношении основных проявлений заболевания, таких как боль, ограничение подвижности, затруднение в выполнении повседневной деятельности, уменьшение выраженности явлений синовита по данным УЗИ. Был отмечен явный положительный эффект со стороны основных проявлений болезни: боли,

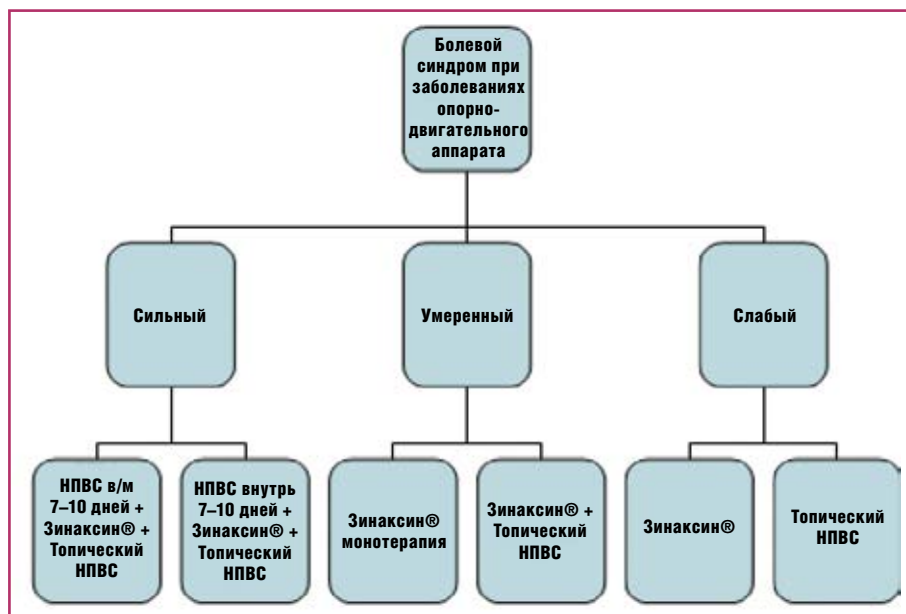


Рис. 2. Применение Зинаксина® в составе комплексной терапии болевого синдрома

скованности, повседневной деятельности, явлений синовита по данным УЗИ.

В данном исследовании показано, что добавление экстракта имбиря к традиционной терапии НПВС позволило снизить дозы последних вдвое и, соответственно, уменьшить число нежелательных лекарственных реакций.

А. И. Дядык и соавторы опубликовали результаты клинического применения препарата Зинаксин® у 76 пациентов с остеоартрозом II–III ст. Применение Зинаксина® в суточной дозе 1–2 капсулы оказало положительный клинический эффект у 88% пациентов. Статистически достоверно снизилась выраженность болевого синдрома по ВАШ и возросла подвижность суставов. Необходимость в дополнительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (парацетамол) сохранялась только в течение первых 7 дней терапии у 10 пациентов.

Таким образом, сочетание препарата Зинаксин® с НПВС для перорального применения с первых дней терапии при выраженном болевом синдроме позволяет повысить безопасность проводимой терапии за счет возможности снижения доз НПВС или ограничения длительности их применения в соответствии с инструкций по применению данной группы лекарственных препаратов.

Проведено исследование, в котором оценена эффективность 8-недельного приема препарата Зинаксин® у пациентов, страдающих остеоартрозом коленного сустава (I–III стадии) с непереносимостью НПВС. Зинаксин® в дозе 2 капсулы дважды в день назначался в комбинации

с приемом топических НПВС (мазь диклофенак 5%), контрольная группа пациентов использовала только мазь диклофенак 5%. Среди пациентов, включенных в исследование, подавляющее большинство составили пациенты с проявлениями нежелательных реакций со стороны ЖКТ (НПВС-гастропатии): с желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе; с перфорацией язвы в анамнезе; с рецидивирующими НПВС-индуцированными язвами в анамнезе. В этом исследовании Зинаксин® заменил НПВС в терапии пациентов с бронхиальной обструкцией, вызванной приемом НПВС, и у пациентов с дигиталисной интоксикацией, вызванной конкурентными отношениями дигиталиса и нимесулида.

В ходе проведенного исследования установлено, что применение геля Диклофенак 5% дает более быстрый эффект, который практически достигает максимума к концу второй недели лечения. Клиническая эффективность препарата Зинаксин® развивается более медленно и становится значимой и сравнимой с эффектом Диклофенака к концу четвертой недели применения. На протяжении дальнейшего наблюдения клиническая эффективность препарата Зинаксин® продолжает нарастать, в то время как в группе пациентов, получавших топические НПВС, значимых изменений не происходит. К концу периода наблюдения (8 недель приема препарата) клиническая эффективность препарата Зинаксин® превосходит клиническую эффективность применения геля Диклофенак 5% при оценке анальгетического эффекта. Результаты данного исследова-

ния подтверждают возможность применения препарата Зинаксин® в качестве альтернативного средства лечения болевого синдрома у пациентов с непереносимостью НПВС.

Таким образом, имеющийся опыт применения препарата Зинаксин® позволяет определить его место в терапии болевого синдрома у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата:

1. Комбинированное применение препарата Зинаксин® с пероральными и/или парентеральными нестероидными противовоспалительными препаратами с целью снижения интенсивности болевого синдрома в острый период заболевания.
2. Комбинированное применение препарата Зинаксин® с пероральными НПВС с целью снижения используемой дозы НПВС и ограничением длительности их применения до 7–10 дней в соответствии с инструкцией по медицинскому применению этой группы лекарственных средств с целью повышения безопасности фармакотерапии.
3. Длительное применение препарата Зинаксин® в виде монотерапии и в комбинации с топическими НПВС при необходимости длительной терапии хронического болевого синдрома у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата.
4. Терапия болевого синдрома препаратом Зинаксин® у пациентов с непереносимостью НПВС.

Применение в клинической практике препарата Зинаксин® позволяет специалистам в полной мере использовать преимущества препарата природного происхождения, изготовленного из стандартизованного экстракта имбиря с применением нанотехнологий, — высокую эффективность, мягкое терапевтическое действие, безопасность, возможность длительного применения в терапии хронического болевого синдрома. ■

Литература

1. Зыранов С. К., Нельга О. Н., Белоусов Ю. Б. Безопасность фармакотерапии боли: современное состояние проблемы // Трудный пациент. 2007, № 3.
2. Шварц Г. Я. Фармакотерапия остеопороза. Изд. МИА, 2002, с. 368.
3. Данилов А. Б. Лечение острой боли в спине: витамины группы В или НПВП // Русский медицинский журнал. 2010, № 16.
4. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М.: 2006, с. 1645
5. Байс Р. Ф., Финтельман Ф. Фитотерапия. Руководство. М.: Медицина, 2004. 552 с.
6. Barnes J., Anderson L., Phillipson J. Herbal Medicines, 2002, 2 ed.
7. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP), 2003, 2 ed.

Двойное слепое исследование применения геля диклофенака диэтиламина 1,16% по сравнению с обычным гелем при проведении сеансов ультразвуковой терапии для лечения болезненных травматических и ревматических состояний локализованной формы

Т. Эль-Хадиди

А. Эль-Гарф

Каирский университет, Каир

Ключевые слова: Вольтарен® Эмульгель®, диклофенак, ультразвуковая терапия, контактная среда, ревматическая боль, травматическая боль.

В двойном слепом, рандомизированном исследовании приняли участие в общей сложности 120 пациентов с умеренной или сильной болью, вызванной локализованными формами ревматических или травматических состояний. Пациентов произвольно распределяли по группам для проведения сеансов ультразвуковой терапии три раза в неделю в течение 4 недель с использованием в качестве контактной среды диклофенака в гелевой основе (Вольтарен® Эмульгель®) или обычного геля. К концу первой недели было достигнуто статистически значимое ($P < 0,01$) улучшение по основным критериям оценки в обеих группах лечения. Лечение было досрочно прекращено в результате полного излечения у 60% пациентов, для которых применяли Вольтарен® Эмульгель®, по сравнению всего с 15% пациентов, для которых применяли обычный гель ($P < 0,01$). Врачебная оценка полного избавления от боли также была статистически значимой и свидетельствовала в пользу препарата Вольтарен® Эмульгель® ($P < 0,01$) на протяжении всего периода исследования. Общая врачебная оценка терапевтической эффективности показала достижение удовлетворительного результата у 86% пациентов, для которых применяли Вольтарен® Эмульгель®, по сравнению с 76% пациентами, для которых применяли обычный гель ($P < 0,05$). Переносимость была хорошей или превосходной у более чем 95% пациентов в обеих группах лечения. Эти результаты исследования убедительно указывают на то, что использование препарата Вольтарен® Эмульгель® в качестве контактной среды во время ультразвуковой терапии является предпочтительной, эффективной альтернативой обычному гелю, применяющемуся в настоящее время.

Сопровождающиеся болью заболевания опорно-двигательного аппарата охватывают широкий спектр ревматических и травматических состояний, которые собирательно представляют собой одну из обширнейших групп заболеваний, требующих медицинской помощи. Современные подходы к лечению включают физиотерапию, фармакологические средства и хирургическое вмешательство, хотя в последнее время подтверждается эффективность использования ультразвуковых волн для лечения таких состояний. Анализ физиологических реакций на ультразвуковое воздействие свидетельствует о том, что потенциальное терапевтическое значение обуславливается в первую очередь повышением температуры, которое происходит в результате поглощения ультразвуковой энергии [1, 2]. Были продемонстрированы и некоторые дополнитель-

ные, нетермические по своей природе, эффекты, такие как ускорение процесса диффузии через биологические мембраны [1–4].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основными фармакологическими средствами, которые используются для лечения острой боли. Диклофенак (Вольтарен®) является признанным НПВП, обладающим выраженным противовоспалительным и обезболивающим действием и высоким терапевтическим индексом. Диклофенак системного действия в виде монотерапии или в сочетании с физиотерапией оказался активным и надежным средством, позволяющим достигать полного или существенного облегчения боли и улучшения функциональных возможностей за относительно короткий период времени [5–7]. Это является особенно важным для спортсменов, которым после травмы нужно как можно скорее возобновлять тренировки.

Ультразвуковые волны плохо распространяются в воздухе, им нужна контактная среда (обычный гель) для обеспечения передачи от преобразователя к тканям. Последние научно-исследовательские работы привели к разработке препарата Вольтарен® Эмульгель®, трансдермальной лекарственной формы для наружного применения в гидрофильной/липофильной гелевой основе. Он может использоваться в качестве контактной среды для проведения ультразвуковой терапии и обеспечивает глубокое проникновение активного вещества в пораженные ткани и более точную прицельную терапию болезненных состояний локализованной формы.

Фармакокинетические, фармакологические и клинические исследования показали, что Вольтарен® Эмульгель® может достигать локальных терапевтических концентраций диклофенака в области воспаления без существенного системного всасывания [8, 9]. Первые исследования препарата Вольтарен® Эмульгель® также продемонстрировали, что использование геля во время ультразвуковой физиотерапии смогло обеспечить удовлетворительное улучшение у 93,4% пациентов, а также на 50% снизить количество потребовавшихся сеансов ультразвуковой терапии [10].

Цель настоящего исследования заключалась в проверке этих предварительных результатов посредством применения контрольной эмульсии и методологии двойного слепого, рандомизированного исследования для исключения систематической ошибки.

Пациенты и методы

Пациенты

В общей сложности в исследование были включены 120 амбулаторных пациентов, которые страдали от ревматических или травматиче-

Контактная информация об авторах для переписки: Департамент ревматологии. Каирский университет, Каир, Египет

Таблица 1

Сведения о пациентах, проходивших сеансы ультразвуковой терапии с использованием препарата Вольтарен® Эмульгель® или обычного геля

Сведения о пациентах	Вольтарен® Эмульгель®	Обычный гель	Всего
Количество пациентов	60	60	120
Возраст (лет) Среднее ($\pm$ стандартное отклонение) Диапазон	46,0 $\pm$ 10,1 24–63	46,3 $\pm$ 10,2 26–63	46,0 $\pm$ 10,1 24–63
Пол Мужчины Женщины	21 (35%) 39 (65%)	25 (42%) 35 (58%)	46 (38%) 74 (62%)
Вес (кг) Среднее ($\pm$ стандартное отклонение) Диапазон	78,0 $\pm$ 8,2 61–97	80,2 $\pm$ 9,3 50–104	79,2 $\pm$ 8,8 50–104
Диагноз Ревматические состояния Травматические состояния	48 (80%) 12 (20%)	47 (78%) 13 (22%)	95 (79%) 25 (21%)

Таблица 2

Количество пациентов, у которых наступало полное избавление от боли после сеансов ультразвуковой терапии с применением препарата Вольтарен® Эмульгель® или обычного геля

Количество завершённых сеансов	Вольтарен® Эмульгель®	Обычный гель
3	1 (1,7%)	0 (0%)
6	15 (25,0%)	7 (11,67%)
9	20 (34,0%)	12 (20,00%)
12	8 (13,5%)	11 (18,30%)
Всего	44 (74,2%)*	30 (50,00%)

* $P < 0,01$ при сравнении с обычным гелем.

ских состояний локализованной формы. У всех пациентов отмечалась средняя или сильная боль при движении, большинство пациентов также испытывали боль в состоянии покоя и болезненность при надавливании. Сведения о пациентах представлены в табл. 1. Критерии исключения были следующими: известная или подозреваемая гиперчувствительность к НПВП, изопропанолу или пропиленгликолю, наличие на коже ран или открытых повреждений и беременность.

Методология

После тщательного клинического обследования пациентов, соответствующих критериям включения/исключения, произвольно распре-

деляли по группам для проведения сеансов ультразвуковой терапии с применением в качестве контактной среды препарата Вольтарен® Эмульгель® или обычного геля.

Всех пациентов четко предупредили о том, что на протяжении исследования им нельзя проводить никакое другое лечение препаратами для наружного применения или препаратами системного действия. Если пациент считал, что облегчение боли недостаточное, врач мог дать ему резервный препарат для экстренного обезболивания, не обладающий противовоспалительными свойствами (500 мг парацетамола, до трех раз в день, если боль продолжается). Все дополнительные лекарственные препараты отмечали в индивидуальной регистрационной карте пациента.

Лечение

Пациенты получали по три сеанса ультразвуковой терапии в неделю в течение максимум 4 недель. Во время каждого сеанса осуществляли воздействие ультразвуком с интенсивностью 1 Вт/см² в течение 10 мин с использованием в качестве контактной среды препарата Вольтарен® Эмульгель® или обычного геля.

Оценка лечения

Состояние пациентов оценивали каждый раз после завершения трех последовательных сеансов ультразвуковой терапии, т. е. каждую неделю, вплоть до 4 раз. Эффективность двух гелей сравнивали посредством двойного слепого метода исследования, предполагающего наличие двух наблюдателей, поэтому сеансы ультразвуковой терапии проводил физиотерапевт, а клинической оценкой занимался врач-исследователь.

Во время первого визита и последующих контрольных визитов врач оценивал болезненность при нажатии и боль при пассивном движении до и после сеанса ультразвуковой терапии, для оценки использовали 4-балльную шкалу оценок от 0 до 3 (0 — боли нет; 1 — слабая боль; 2 — умеренная боль; 3 — сильная боль). Кроме того, используя 100-мм визуальную аналоговую шкалу, отмечали субъективные оценки самого пациента в отношении интенсивности боли в покое и во время движения до и после сеансов ультразвуковой терапии.

Пациенты, которые были объявлены выздоровевшими до завершения 4-недельного периода терапии, переставали получать сеансы ультразвуковой терапии; поэтому количество сеансов ультразвуковой терапии, потребовавшееся для выздоровления, использовали в качестве показателя эффективности. Все нежелательные эффекты, как по спонтанным сообщениям, так и по наблюдениям врача, регистрировали вместе с описанием их природы и указанием степени тяжести, даты появления, продолжительности и взаимосвязи с исследуемым лекарственным средством.

Во время последней консультации (или при досрочном прекращении участия в исследовании) врач выносил общую оценку эффектив-



Рис. 1. Суммарный процент пациентов с облегчением состояния болезненности как минимум на два балла по 4-балльной шкале оценок (от 0 до 3) после сеансов ультразвуковой терапии с применением препарата Вольтарен® Эмульгель® или обычного геля

ности и переносимости лечения. Кроме того, пациентов спрашивали, хотели бы они, при необходимости, получить такую же терапию при аналогичных состояниях.

Статистический анализ

Для анализа параметрических данных применяли t-критерий Стьюдента с суммарной оценкой дисперсии и парным t-критерием, а для обработки номинальных данных проводили РИДИТ-анализ [11]. Также проверяли гипотезу для пропорций на двух выборках. Для всех сравнений выбранный уровень статистической значимости составлял 5%.

Результаты

Исследование завершили все пациенты за исключением одного пациента из группы, в которой использовали Вольтарен® Эмульгель®; лечение этого пациента было прервано по причине местного раздражения, его данные были исключены из анализа эффективности, но были включены в анализ переносимости. В результате в анализе эффективности были использованы данные по 119 пациентам, а в анализе переносимости были использованы данные по 120 пациентам.

Терапевтическое действие

По исходным значениям переменных в начале исследования не было никаких статистически значимых различий между двумя группами.

Врачебная оценка

По всем трем параметрам, которые оценивались врачом, Вольтарен® Эмульгель® оказался более эффективным, чем обычный гель.

Во время всех четырех визитов установлена высокая статистическая значимость улучшения по показателю «болезненность при нажатии» ($P < 0,001$) по сравнению с исходными значениями, причем безотносительно использованного геля. Однако анализ различий между группами лечения через 3, 6 и 9 сеансов терапии (1–3 недели) показал, что процент пациентов с явным улучшением — как минимум на два балла по шкале оценок — был значительно выше в группе, где применяли Вольтарен® Эмульгель® ($P < 0,05$) (рис. 1). Более того, в пользу препарата Вольтарен® Эмульгель® явно свидетельствовали результаты анализа тенденций к полному избавлению пациентов от болезненности по сравнению с исходными значениями в каждой группе лечения (рис. 2).

Облегчение боли при пассивном движении было существенным (уменьшение интенсивности боли на два балла или более по шкале оценок) после 12-го сеанса (4-я неделя) примерно у 56% пациентов из группы, в которой применяли Вольтарен® Эмульгель®, и у 54% пациентов из группы, в которой использовали обычный гель. Также в пользу препарата Вольтарен® Эмульгель® свидетельствуют результаты анализа полного исчезновения боли при пассивном движении по сравнению с показателями до начала лечения (рис. 3).

На протяжении всего периода исследования полное избавление от боли наступало у значительно большего ($P < 0,01$) числа пациентов в группе, в которой применяли Вольтарен® Эмульгель®, по сравнению с группой, в которой использовали обычный гель (табл. 2). Это подтверждает большую эффективность препарата Вольтарен® Эмульгель® по сравнению с обычным гелем.

Оценка пациентов

По оценкам пациентов по визуальной аналоговой шкале Вольтарен® Эмульгель® превосходил обычный гель по такому показателю, как интенсивность боли до и после каждого сеанса терапии.

За 4-недельный период наблюдений интенсивность боли в состоянии покоя снизилась очень значительно ($P < 0,001$) в обеих группах лечения. Эффективность препарата Вольтарен® Эмульгель® по сравнению с обычным гелем была значительно выше после 3-го сеанса (1-я неделя), и по мере продолжения исследования Вольтарен® Эмульгель® продолжал превосходить обычный гель, хотя в конце исследования статистически значимой разницы между ними не было. Спустя 4 недели интенсивность боли при движении значительно снизилась ($P < 0,01$) в обеих группах лечения, при этом каждая оценка свидетельствовала об определенном превосходстве препарата Вольтарен® Эмульгель® (рис. 4).



Рис. 2. Различия в общем количестве пациентов с полным исчезновением боли после сеансов ультразвуковой терапии (по сравнению с исходными показателями)



Рис. 3. Различия в общем количестве пациентов с полным исчезновением боли при пассивном движении (по сравнению с исходными показателями) после сеансов ультразвуковой терапии

Таблица 3

Причины досрочного прекращения терапии с применением препарата Вольтарен® Эмульгель® или обычного геля у пациентов, проходивших сеансы ультразвуковой терапии

Причины	Вольтарен® Эмульгель®	Обычный гель
Полное излечение	36 (60,0%)	9 (15,0%)
Недостаточный эффект терапии	1 (1,67%)	0 (0,00%)
Плохая переносимость	1 (1,67%)	0 (0,00%)
Отказ от терапии	1 (1,67%)	2 (3,33%)
Другие причины	0 (0,00%)	1 (1,67%)
Всего	39 (65,0%)*	12 (20,0%)

* $P < 0,01$ при сравнении с обычным гелем.

Разница между двумя группами лечения была статистически значимой ($P < 0,05$) после 3 и 6 сеансов (1-я и 2-я недели).

Досрочное прекращение лечения

Лечение было прекращено досрочно у 39 пациентов в группе, в которой применяли Вольтарен® Эмульгель®, по сравнению с 12 пациентами в группе, где использовали обычный гель (табл. 3). Различие между

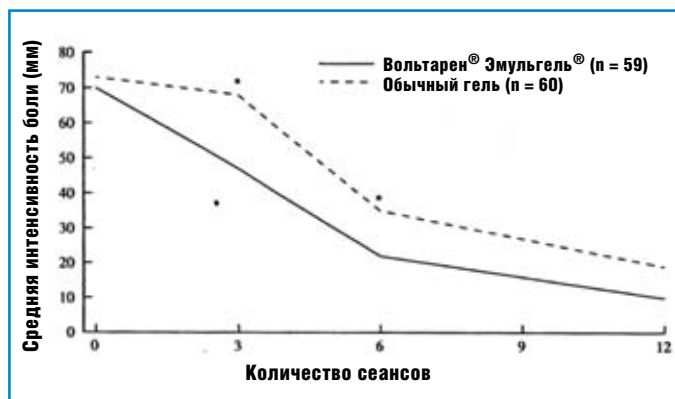


Рис. 4. Средняя интенсивность боли, измеренная по визуальной аналоговой шкале (мм) после сеансов ультразвуковой терапии; $P < 0,05$ при сравнении с обычным гелем

двумя группами лечения по такому параметру, как процент пациентов, прекративших лечение в результате полного излечения, было статистически значимым ($P < 0,01$) (60% и 15% соответственно).

Нежелательные явления

Признаки местного раздражения были единственными нежелательными явлениями, отмеченными в исследовании; нежелательные местные реакции развились у двух пациентов из группы, в которой для проведения ультразвуковой терапии применяли Вольтарен® Эмульгель®, и у одного пациента из группы, в которой использовали обычный гель. Один из пациентов из группы, в которой применяли Вольтарен® Эмульгель®, вынужден был прервать лечение в результате местного раздражения.

Общая оценка

Согласно общей врачебной оценке терапевтического эффекта, исчезновение симптомов или выраженное облегчение наступили у 86% пациентов из группы лечения, в которой применяли Вольтарен® Эмульгель®, и у 76% пациентов из группы сравнения ($P < 0,05$). По оценке врача, неэффективность лечения составила соответственно 3% и 10% в двух группах лечения.

Согласно оценке, процент пациентов, которые хотели бы получить такое же лечение при аналогичных состояниях, составил 83% в группе, в которой применяли Вольтарен® Эмульгель®, и 78% в группе, где использовали обычный гель. Это подтверждает полученные данные о хорошей или превосходной переносимости обоих препаратов (за одним исключением в группе, где применяли Вольтарен® Эмульгель®) и нашло отражение в общей оценке врача, согласно которой переносимость была определена как хорошая или превосходная у 95% пациентов в обеих группах лечения.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования показывают, что у пациентов, для которых при проведении ультразвуковой терапии в качестве контактной среды использовали обычный гель или Вольтарен® Эмульгель®, отмечалось статистически значимое улучшение по большинству показателей эффективности по сравнению с исходными показателями. Однако облегчение болезненности при надавливании было значительно лучше после 3-го, 6-го и 9-го сеанса (1–3 недели) у пациентов из группы, в которой применяли Вольтарен® Эмульгель®, а облегчение боли при движении было значительно лучше после 3-го и 6-го сеанса (1-я и 2-я недели). Кроме того, на протяжении всего исследования разница в пользу препарата Вольтарен® Эмульгель® по такому параметру, как полное избавление от боли, была высоко значимой.

Различия между двумя вариантами проведения терапии были более выраженными в самом начале курса лечения, а именно — после 3-го сеанса (1-я неделя); однако по мере продолжения исследования эти

различия стали незначительными. Этот факт может объясняться тем, что острые ревматические и травматические состояния могут проходить и спонтанно, сами по себе. Отмеченное превосходство препарата Вольтарен® Эмульгель® может объясняться ускоренной диффузией диклофенака сквозь биологические мембраны под воздействием ультразвуковой энергии, что приводит к быстрому противовоспалительному и обезболивающему эффекту на участке нанесения.

Оценка досрочного прекращения лечения в результате полного выздоровления также подтверждает более высокую эффективность препарата Вольтарен® Эмульгель® по сравнению с обычным гелем. Так, в группе, где применяли Вольтарен® Эмульгель®, процент пациентов, выздоровевших до окончания курса лечения, составил 60%; а в группе лечения, где применяли обычный гель, этот показатель составил всего 15%. Такое свойство препарата является очень ценным, поскольку дает возможность пациенту быстрее вернуться к обычной деятельности, а также снижает количество сеансов ультразвуковой терапии, обеспечивая, таким образом, более высокую оборачиваемость пациентов и повышение эффективности оборудования для ультразвуковой терапии.

Можно сделать вывод о том, что в условиях данного исследования применение препарата Вольтарен® Эмульгель® для проведения сеансов ультразвуковой терапии являлось более эффективной и хорошо переносимой альтернативой гелю, применяющемуся в настоящее время. Применение препарата Вольтарен® Эмульгель® позволило снизить количество сеансов ультразвуковой терапии на пациента, что сократило период лечения и, следовательно, позволило раньше вернуться к обычной деятельности. ■

Литература

1. Леманн Дж. Ф. Биофизическая основа биологических реакций на ультразвуковое воздействие, особенно в контексте ультразвуковой терапии // Архивы физиотерапии. 1953; 34: 139–152.
2. Леманн Дж. Ф., Биглер Р. Изменения потенциалов и градиентов температуры в мембранах, вызванные ультразвуковым воздействием // Архивы физиотерапии. 1954; 35: 287–295.
3. Леманн Дж. Ф. Биофизический механизм действия биологических и терапевтических реакций на ультразвуковое воздействие // Американское акустическое общество. 1953; 25: 17–25.
4. Лота М. Дж., Дарлинг Р. К. Изменения проницаемости мембраны эритроцита в гомогенном ультразвуковом поле // Архивы физиотерапии. 1955; 36: 282–287.
5. Вердонк Р. Сравнительное клиническое исследование применения диклофенака и напроксена для лечения травматических поражений // Журнал «Ars Med». 1980; 9: 905–910.
6. Фамей Дж. П., Бюес П., Фоссе Т. и соавт. Контролируемое исследование соблюдения пациентами схемы лечения при пероральной терапии Вольтареном. В: Тезисы IX Европейского конгресса по ревматологии, Висбаден, 1979. Базель: Euler, 1979: с. 238.
7. Валтонен Е. Дж. Сравнительное кратковременное исследование применения Вольтарена (диклофенака натрия) и напроксена при ревматических поражениях мягких тканей // Скандинавский журнал ревматологии. 1978; 7 (приложение 22): 69–73.
8. Буккер У., Сангер А. Применение диклофенака эмульгеля в лечении ревматических нарушений локализованной формы. XVI международный конгресс по ревматологии, ILAR (Международная лига по борьбе с ревматизмом), Синдей, Австралия, 19. 25 мая 1988 г.
9. Круд К., Вагенер Х. Х. Трансдермальная терапия нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) с особым акцентом на фармакокинетических факторах // Euler Bull (Бюллетень Европейской лиги по борьбе с ревматизмом). 1987; 2: 40–43.
10. Эль-Хадиди Т., Халед А., Эль-Бабаи С. и соавт. Двухнедельное многоцентровое исследование применения Вольтарена Эмульгеля® для лечения ревматических и травматических нарушений локализованной формы. Изд. Египет // Ревматология. 1989; 11: 33–42.
11. Флисс Дж. Л. РИДИТ-анализ. В кн.: Статистические методы анализа соотношений и пропорций. Нью-Йорк: Джон Уайли, 1973.



ЭКСПЕРТ В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ В СПИНЕ, СУСТАВАХ И МЫШЦАХ

- Эффективность и безопасность препарата подтверждена большим количеством клинических исследований
- Содержит оригинальный диклофенак, который является одним из самых мощных противовоспалительных средств
- Специальная форма Эмульгель® (Эмульсия + гель) способствует быстрому и глубокому проникновению к очагу воспаления
- Легко наносится, не образует на коже жирную пленку и не пачкает одежду

 NOVARTIS

Вольтарен®
Эмульгель® 

Новartis Консьюмер Хелс, Швейцария

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОСЬБА ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ

Коррекция системной эндотоксинемии у детей с atopическим дерматитом

Б. А. Шамов, доктор медицинских наук, профессор
Т. Г. Маланичева, доктор медицинских наук, профессор

КГМУ, Казань

Ключевые слова: эндотоксин, клеточная гипоксия, atopический дерматит, энтеросорбция, комплексная противоаллергическая терапия, цитопротекторное действие.

Эндотоксин — биологически активное соединение, составной частью которого является липополисахарид, состоящий из липида А, ядра и О-антигена. Эндотоксин выделяется грамотрицательными бактериями в кишечнике человека, откуда он проникает в портальную кровь и приводит к антигенной стимуляции макроорганизма. В физиологических условиях основная масса эндотоксина выводится из кишечника с каловыми массами, а из портальной крови купферовскими клетками печени.

Системная эндотоксинемия развивается при попадании эндотоксина в системный кровоток человека в результате как жизнедеятельности кишечной микрофлоры, нарушения проницаемости слизистой тонкого кишечника (даже в условиях сохраненной функции купферовских клеток печени), так и при недостаточности функции поджелудочной железы, желчевыводящих путей, депрессии барьерной функции печени, снижения скорости портального кровотока и др. [1].

Присутствие в крови эндотоксина влияет на иммунокомпетентные клетки и является одним из факторов стимуляции иммунной системы. Системная эндотоксинемия поддерживает в тонусе не только иммунную систему, но и другие системы организма человека. В физиологических условиях в ответ на присутствие эндотоксина вырабатываются антиэндотоксиновые антитела. При патологической эндотоксинемии у детей отмечается снижение антиэндотоксиновых антител, что отражает снижение адаптационных возможностей и резистентности организма [2–4]. Также установлено, что при этом развивается клеточная гипоксия, нарушаются метаболические процессы, активизируется симпатическая нервная деятельность, система комплемента, приводящая к лизису лейкоцитов и агрегации тромбоцитов с выходом биологически активных веществ (кинины, гистамин, серотонин), что вызывает «медиаторный хаос».

Эндотоксиновая агрессия развивается при массивном поступлении эндотоксина на фоне недостаточной активности элиминирующих систем и зависит от резервных возможностей иммунокомпетентных органов. Регулярное поступление в кровоток избытка эндотоксина приводит к мобилизации резервных возможностей адаптационных систем (десинхронизации биологических ритмов клеток, их составляющих) и может быть причиной транзиторной полиорганной недостаточности независимо от возраста. Эндотоксиновая агрессия квалифицируется как универсальный механизм, участвующий в патогенезе большинства заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза. Роль эндотоксиновой агрессии в развитии различной патологии зависит от предрасположенности к заболеванию и индивидуальных свойств инфекционного агента [5].

Все вышеизложенное позволило нам предположить возможное наличие системной эндотоксинемии и эндотоксиновой агрессии при atopическом дерматите у детей.

Цель исследования — определить показатели плазменного эндотоксина и его взаимосвязи с показателями иммунного статуса у детей с atopическим дерматитом для совершенствования методов терапии.

Под наблюдением находилось 30 детей с atopическим дерматитом в возрасте от 10 до 17 лет, которые составили основную группу, из них мальчики — 43% (13 человек), девочки — 57% (17), дети в возрасте от 10 до 12 лет — 50% (15), от 13 до 17 лет — 50% (15). Детей с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией было 40% (12), с лихеноидной формой atopического дерматита — 60% (18). Активность кожного процесса II степени была у 40% (12), активность III степени — у 60% детей (18).

Среднетяжелое течение заболевания отмечалось у 67% (20), тяжелое — у 33% (10) больных. У 67% пациентов (20 человек) отмечалось повышение общего IgE в сыворотке крови. Причем у 50% пациентов (15 детей) имело место многократное повышение общего IgE, а у 16% — незначительное. Среди детей с повышенным уровнем общего IgE в сыворотке крови (20) его значения до 300 МЕ установлены у 15% (3), более 500 МЕ — у 85% (17) больных детей. Специфические IgE к пищевым аллергенам выявлены у 60% (18), бытовым — у 13% (4), пыльцевым — у 16% детей (5). У 70% (21) больных отмечалась сенсibilизация ко всем трем группам аллергенов.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей. Из них мальчиков — 40% (8), девочек — 60% (12), детей в возрасте от 10 до 12 лет — 50% (10), от 13 до 17 лет — 50% (10).

Эндотоксин определялся по методу Levin J., Bang F. B. LAL-тестом (*Limulus Amebocyte Lysate*), согласно инструкции фирмы-производителя. Результаты выражались в международных единицах (МЕ).

Анализ данных показал, что у детей, обследованных в период обострения atopического дерматита, концентрация плазменного эндотоксина была $0,140 \pm 0,071$ МЕ, тогда как в контрольной группе — $0,0024 \pm 0,001$ МЕ ($p < 0,001$). В период ремиссии показатели плазменного эндотоксина уменьшились до $0,0178 \pm 0,0138$ МЕ ($p < 0,05$), при этом уровень эндотоксина превышал данные в контрольной группе ($p < 0,001$). Уровень плазменного эндотоксина у детей с atopическим дерматитом в зависимости от половой структуры и возраста представлен в таблице.

При тяжелом течении atopического дерматита показатели эндотоксина составили $0,168 \pm 0,079$ МЕ и значительно превышали показатели при среднетяжелом течении — $0,076 \pm 0,023$ МЕ ($p < 0,05$). У детей с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией

Таблица

Показатели плазменного эндотоксина (МЕ) у детей с атопическим дерматитом в зависимости от периода заболевания, пола и возраста

	Период обострения	Период ремиссии	Контрольная группа
Все больные атопическим дерматитом (n = 30)	0,140 ± 0,071	0,0178 ± 0,0138**	0,0024 ± 0,001**
Мальчики (n = 13)	0,120 ± 0,138	0,0154 ± 0,018**	0,0033 ± 0,0039**
Девочки (n = 17)	0,153 ± 0,088	0,0201 ± 0,0231**	0,0021 ± 0,0010**
Дети 10–12 лет (n = 15)	0,187 ± 0,014*	0,0138 ± 0,0156**	0,0022 ± 0,0013**
Дети 13–17 лет (n = 15)	0,099 ± 0,068	0,0210 ± 0,0233**	0,0026 ± 0,0020**

Примечание: n — число наблюдений; * $p < 0,05$ — достоверность различия между возрастными группами в периоде обострения; ** $p < 0,05$ — достоверность различия между периодом обострения и ремиссии и контрольной группой.

и лихеноидной формой атопического дерматита показатели эндотоксина почти не отличались и составили $0,123 \pm 0,118$ МЕ и $0,124 \pm 0,077$ МЕ соответственно. У детей со II степенью активности кожного процесса концентрация эндотоксина была достоверно выше ($0,143 \pm 0,092$ МЕ), чем при III степени ($0,112 \pm 0,061$ МЕ), $p < 0,05$.

Таким образом, при обострении атопического дерматита содержание плазменного эндотоксина превышало контрольные показатели почти в 60 раз ($p < 0,001$), снизившись в 8 раз в период ремиссии ($p < 0,05$), однако его показатели не достигли значений контрольной группы ($p < 0,001$). Определяемое содержание эндотоксина у здоровых детей свидетельствует о наличии физиологической эндотоксинемии.

Наличие системной эндотоксинемии является показанием для проведения энтеросорбции [6] и включения в состав комплексной противоаллергической терапии атопического дерматита препаратов,

оказывающих сорбционное, детоксикационное и цитопротекторное действие, а также благоприятно влияющее на микрофлору кишечника. Таким лекарственным средством с комплексным механизмом действия является препарат Энтеросгель — селективный сорбент нового поколения с высокой сорбционной способностью, обладающий цитопротекторным действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, а также благоприятно влияющий на микрофлору толстого кишечника.

Для оценки эффективности энтеросорбции препаратом Энтеросгель пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 16 детей с атопическим дерматитом, получающих с составе комплексной противоаллергической терапии препарат Энтеросгель в течение 2 недель в возрастной дозировке: дети до 5 лет — по 1 чайной ложке 3 раза в день (15 г), от 5 до 14 лет — по 1 десертной ложке 3 раза в день (30 г), старше 14 лет — по 1 сто-

Выводит токсические вещества

Восстанавливает микрофлору и слизистые оболочки

- **Гастроэнтерология** (синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, дисбактериоз)
- **Инфекционные заболевания** (острые кишечные инфекции бактериального и вирусного происхождения, вирусные гепатиты, ОРВИ)
- **Аллергия** (диатез, атопический дерматит, острая и хроническая крапивница, бронхиальная астма, аллергический ринит)

**РАЗРЕШЕН ДЕТЯМ С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ЖИЗНИ
И БЕРЕМЕННЫМ ЖЕНЩИНАМ**

Производство и реализация: ООО "ТНК СИЛМА", Россия.
Телефон: (495) 646-1433, e-mail: contact@enterosgel.ru
www.enterosgel.ru

Enterosgel®
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®
СЕЛЕКТИВНЫЙ
ЭНТЕРОСОРБЕНТ



Реклама

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

АПРЕЛЬ XVIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–16 апреля

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

ИНДУСТРИЯ ЗДОРОВЬЯ

IV Международный медицинский форум/выставка
18–20 апреля
МВЦ «Крокус Экспо»
Минздравсоцразвития РФ, МВЦ «Крокус Экспо»
Тел./факс : (495) 983-06-70 , (495) 727-25-28
E-mail: lebedeva@crocus-off.ru, rodina@crocus-off.ru
www.crocus-expo.ru , www.iz-expo.ru

ДИТЯ И МАМА 2011

6-я специализированная выставка-форум
по вопросам акушерства, гинекологии и педиатрии
20–22 апреля
Самара, ВЦ им. П. Алабина
RTE-Групп
Тел./факс : (495) 921-44-07 — Москва,
(846) 270-41-00 — Самара
E-mail: md@rte-expo.ru — Москва,
md@expodom.ru — Самара
www.md.rte-expo.ru

МАЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГ-ГАСТРО-2011

13-ый Международный Славяно-Балтийский
научный медицинский форум
18–20 мая
Санкт-Петербург, Holiday Inn «Московские Ворота»
ООО «Гастро», ООО «Аванетик»
Тел.: (812) 499-44-40
E-mail: gastroforum@list.ru
www.gastroforum.ru

РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

III Международный конгресс
24–26 мая
РУДН
StatusPraesens
www.praesens.ru

МЕДСИБ - 2011

Здравоохранение Сибири
XXII международная медицинская выставка
18–20 мая
Новосибирск
ITE Сибирская ярмарка
Тел.: (383) 363-00-63, 363-00-36
www.medsib.com

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы
сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач»
<http://www.lvrach.ru> в разделе «Мероприятия»

реклама

ловой ложке 3 раза в день (60 г). В группу сравнения вошли 14 детей, получавших традиционную противоаллергическую терапию без препарата Энтеросгель. Традиционная терапия между сравниваемыми группами не различалась и включала в себя гипоаллергенную диету, антигистаминные препараты, наружную противовоспалительную терапию и лечебно-косметический уход за кожей.

Выявлено, что в основной группе детей общий терапевтический эффект составил 87,5% (14 детей). Из них у 62,5% пациентов (10 человек) отмечалось клиническое выздоровление. У 25% (4 человека) имело место значительное улучшение со стороны кожного процесса. Это проявилось выраженной динамикой со стороны кожного процесса, снижением индекса SCORAD более чем в 2,5 раза, а также снижением интенсивности зуда, восстановлением ночного сна. Отсутствие эффекта отмечалось у 12,5% больных (2 человека). На фоне проводимой терапии отмечалось сокращение периода обострения, а полное купирование морфологических элементов на коже и достижение клинической ремиссии заболевания наблюдалось в среднем на 12-й день от начала терапии. Индекс SCORAD снизился в среднем по группе в 5 раз — с 50 до 10 баллов.

Среди пациентов группы сравнения общий терапевтический эффект составил 64,3% (9 детей). Из них у 42,9% пациентов (6 человек) отмечалось клиническое выздоровление. У 21,4% (4 человека) имело место значительное улучшение со стороны кожного процесса. Отсутствие эффекта отмечалось у 35,7% больных (5 человек). На фоне проводимой терапии индекс SCORAD снизился в среднем в 3,3 раза — с 50 до 15 баллов. Достижение клинической ремиссии заболевания наблюдалось на 20-й день от начала терапии.

На фоне проводимой терапии отмечалось снижение уровня плазменного эндотоксина в основной группе в 12 раз — с 0,142 EU до 0,012 EU, тогда как в группе сравнения только в 6 раз — с 0,139 EU до 0,023 EU, $p < 0,05$.

Таким образом, у детей с атопическим дерматитом установлено наличие системной эндотоксинемии. Содержание плазменного эндотоксина в период обострения атопического дерматита превышает показатели в контрольной группе, снижается в период ремиссии, но не достигает показателей физиологической эндотоксинемии. Уровень плазменного эндотоксина зависит от тяжести и активности кожного процесса. Наличие синдрома системной эндотоксинемии является показанием для проведения энтеросорбции. Назначение препарата комплексного действия Энтеросгель в составе традиционной противоаллергической терапии приводит к сокращению периода обострения в 1,6 раза (с 20 до 12 дней), снижению индекса SCORAD в 5 раз на фоне снижения уровня плазменного эндотоксина. ■

Литература

1. Yakovlev M. Elements of Endotoxin Theory of Human Physiology and Pathology: «Sistemic Endotoxinemia», «Endotoxin Agression» and «Endotoxin Insuficancy» // J. of Endotoxin Research. 2000; 2: 120.
2. Аниховская И. А., Опарина О. Н., Яковлева М. М. и др. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома // Физиология человека. 2006; 2: 87–91.
3. Вышегуров Я. Х., Аниховская И. А., Батманов Ю. Е. и др. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаза и антиэндотоксиновая составляющая ее лечения // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2007; 1: 12–14.
4. Таболин В. А., Лазарева С. И., Яковлев М. Ю. Антифосфолипидный синдром: важная роль эндотоксиновой агрессии // Педиатрия. 2001; 5: 80–84.
5. Яковлев М. Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // Физиология человека. 2003; 3: 154–164.
6. Чернихова Е. А., Аниховская И. А., Гатауллин Ю. К. и др. Энтеросорбция как важное средство устранения хронической эндотоксиновой агрессии // Физиология человека. 2007; 3: 135–136.

Клинико-рентгенологическая динамика у пациента с системной формой ювенильного ревматоидного артрита на терапии этанерцептом

Е. С. Жолобова, доктор медицинских наук, профессор

С. Н. Чебышева, кандидат медицинских наук, доцент

Н. А. Геппе, доктор медицинских наук, профессор

В. Я. Ельяшевич

О. С. Розвадовская

Г. В. Михалева

А. В. Мелешкина, кандидат медицинских наук

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, реактивный артрит, системная форма ЮРА/ЮИА, дети, ФНО-блокаторы, этанерцепт, Энбрел, биологические агенты, инвалидизация.

Последняя четверть XX века убедительно показала, что болезни костей и суставов занимают все больший удельный вес в патологии детей. Во всех странах мира происходит неуклонный рост распространенности ревматических болезней в детской популяции. Ревматические болезни поражают около 10% населения, ведут к инвалидизации. Дети составляют около 30% всех заболевших ревматическими заболеваниями и болезнями костно-мышечной системы.

Генеральный директор ВОЗ госпожа Гро Харлем Брундтланд, открывая рабочее совещание ВОЗ по глобальной оценке бремени болезней костно-мышечной системы (Женева, январь 2000 г.), подчеркнула, что «ревматические заболевания ложатся серьезным бременем на общество, ревматоидный артрит нередко через 10 лет после начала заболевания приводит к полной нетрудоспособности. Болезни костей и суставов развиваются в любом возрасте; особенно высок их удельный вес среди хронических заболеваний... Инвалидизирующие болезни в детском возрасте продолжают лишать многих детей нормального развития».

Ювенильный ревматоидный (идиопатический) артрит (ЮРА/ЮИА) — это хроническое тяжелое прогрессирующее заболевание, которое приводит к инвалидизации, нарушает рост и развитие ребенка, негативно влияет на качество всей его жизни, при системных формах и развитии осложнений под угрозой находится и сама жизнь ребенка. Хотя для лечения ЮРА используют почти весь арсенал существующих в медицине противовоспалительных препаратов и методов лечения, у многих пациентов терапия оказывается недостаточно эффективной и не позволяет предотвратить прогрессирование болезни. Поэтому надежды детских ревматологов связаны с перспективой использования в педиатрической практике биологических агентов.

Несмотря на высокую стоимость лечения генно-инженерными биологическими препаратами, в т. ч. блокаторами фактора некроза опухоли (ФНО), своевременное применение этих высокоэффективных терапевтических агентов фармакоэкономически обосновано [1–3], т. к. позволяет предупредить многие проблемы, связанные с неконтролируемым течением болезни. Фармакоэкономическое обоснование

применения блокаторов ФНО наиболее доказательно продемонстрировано на примере этанерцепта с учетом более чем 10-летнего опыта его широкого применения в ряде европейских стран, США и Канады, а также с учетом подкожного способа введения, позволяющего избежать дорогостоящих госпитализаций и привлечения для введения препарата медицинского персонала [1–3].

Большим системным вариантом ЮРА/ЮИА свойственен наиболее неблагоприятный прогноз из-за: 1) риска развития жизнеугрожающих состояний в результате манифестации системных проявлений (полисерозит, синдром активации макрофагов и др.); 2) деструктивного полиартрита с множественными аваскулярными некрозами крупных суставов, особенно тазобедренных; 3) значительной задержки физического и полового развития; 4) максимально высокого среди всех клинических вариантов ЮРА риска развития амилоидоза внутренних органов; 5) резистентности к большинству лекарственных средств, включая комбинацию базисных иммуносупрессивных препаратов. Для системного варианта ЮРА/ЮИА характерны наиболее высокие значения острофазовых белков, а также изменения лабораторных показателей, отражающие патологические эффекты провоспалительных цитокинов (тяжелая анемия, гиперлейкоцитоз, тромбоцитоз). Несмотря на то, что больные системным вариантом ЮРА/ЮИА в силу вышеуказанных причин представляются наиболее нуждающимися в биологической терапии кандидатами, целесообразность лечения этой категории пациентов блокаторами ФНО дискутируется в литературе и вызывает обоснованные сомнения, т. к. патогенетически более обоснованным считается блокирование активности других цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6. Вместе с тем мировой педиатрической ревматологией накоплен определенный опыт применения блокаторов ФНО и при системном варианте ЮРА, особенно этанерцепта [2].

Освечая опыт применения этанерцепта при ЮРА, следует подробнее остановиться на выполненном (и продолжающемся до настоящего времени) в США исследовании D.Lovell с соавт. [4–7], потому что: 1) это было первое серьезное клиническое исследование этанерцепта у детей; 2) это рандомизированное исследование, подразумевавшее 3-месячную начальную открытую фазу с последующим 4-месячным плацебо-контролируемым исследованием; 3) это исследование было продолжено в открытом режиме приема этанерцепта вплоть до настоя-



Рис. 1. Рентгенограмма от 28.01.10



Рис. 2. Рентгенограмма от 14.09.10

шего времени, и опубликованные в 2008 г. результаты охватывают 8-летний период непрерывного применения этанерцепта у детей с полиартикулярным вариантом течения ЮРА. Среди пациентов, закончивших 8-летний период непрерывного применения этанерцепта (таковых осталось 11), было отмечено достижение всеми 100% больных критериев 30%, 50% и 70% улучшения, а у 18–100% улучшения ACRpedi [2, 7].

Несомненным доказательством способности этанерцепта к стойкому подавлению воспалительной активности являются полученные Vojvodich F.P. с соавт. [2, 8] данные о восстановлении темпов линейного роста у больных ЮИА препубертатного возраста в результате 1-годичной терапии этанерцептом. Эта работа имеет важное прогностическое значение, поскольку задержка физического развития является одним из серьезных, социально-значимых осложнений ЮРА [2].

Примечательно, что среди пациентов, вошедших в Американское рандомизированное контролируемое и последующее открытое исследование, доля пациентов с системным по дебюту вариантом, составлявшая 33% в начале открытой фазы, уменьшилась до 19% к четвертому году наблюдения [5–7]. По данным Нидерландского регистра [9], среди больных ЮИА, получавших этанерцепт, до 27% составляют пациенты с системным по дебюту вариантом, тогда как в аналогичном Немецком регистре доля больных системным ЮИА ниже (11,3% от 504 пациентов, получавших этанерцепт в сочетании с метотрексатом, и 8% от 100, получавших монотерапию этанерцептом). Высокой долей больных системным ЮРА (36%) можно отчасти объяснить некоторую разницу в эффективности терапии в исследовании Quartier P. с соавт. [11] по сравнению с данными других авторов. Тем более что закономерность более низкой эффективности этанерцепта при системном варианте ЮРА, равно как и большинства базисных иммуносупрессивных препаратов, хорошо известна и отмечается практически во всех публикациях [2, 5, 9, 10–16].

Сказанное позволяет заключить, что этанерцепт может применяться не только при «классическом» полиартикулярном, но и при других клинических вариантах ЮРА, однако не следует рассчитывать на его эффективность в отношении контроля за системными проявлениями болезни у всех пациентов с ЮРА.

Мы представляем успешный опыт использования этанерцепта у девочки 12 лет с системной формой ЮРА, торпидного к стандартной противоревматической терапии.

Клинический диагноз: ЮРА, системная форма, серонегативный по ревматоидному фактору (РФ), активность 3–1 степени, рентгенологическая стадия 2–4, НФ-2Б-1.

Из анамнеза жизни девочки следует отметить, что беременность у матери протекала на фоне хронического пиелонефрита, роды срочные, раннее развитие без особенностей.

Анамнез заболевания: в 02.2003 г., во время отдыха на Украине, у девочки отмечался подъем температуры, жидкий стул, рвота. Был выставлен диагноз: ротавирусная инфекция.

Через 2 недели появились боль и припухлость правой стопы. Получала диклофенак, компрессы с диметилсульфоксидом. Но, несмотря на проводимую терапию, через 2 недели появились экссудативные изменения в правом коленном суставе, на фоне подъема температуры. Диагноз: реактивный артрит. Получала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в/м антибиотики, накладывали гипсовую лангету на 2 недели. После окончания курса лечения отмечалось уменьшение экссудативных изменений в суставе, но сохранялась его деформация, отмечалось нарушение походки, в связи с чем в мае 2003 г. девочка впервые поступает в нашу больницу. Состояние при поступлении средней степени тяжести, девочка бледна, пониженного питания. Отмечалась деформация правого коленного сустава за счет пролиферативно-экссудативных изменений. Движения ограничены, болезненны. При иммуногенетическом обследовании выявлены маркеры взрослого ревматоидного артрита: HLA — A3, A23(9), B35, B54(22) DR B1–04, 04.

При обследовании на артритогенные инфекции выявлены антитела к шигеллам Флекснера в диагностическом титре и микоплазменная инфекция (пролечена амикацином, кларитромицином).

Консультирована фтизиатром: ранний период первичной туберкулезной инфицированности, рекомендован изониазид в течение 3 мес.

После проведения курса лечения состояние девочки постепенно стабилизируется, и в период с 01.2004 г. по 06.2006 г. девочка выходит в клинко-лабораторную ремиссию.

В 04.2006 г. пациентке проведена вакцинация против гепатита В.

В 06.2006 г. появились жалобы на боли в суставах кистей, коленных суставах, суставах стоп, повышение температуры.

31.08.2006 г. девочка вновь поступает к нам в больницу в тяжелом состоянии. Она бледна, дистрофична, лихорадит до 38 °С. Выражены симптомы хронической интоксикации. Пальпируются увеличенные тонзиллярные лимфоузлы, выражена лимфаденопатия. Походка нарушена, деформация проксимальных межфаланговых 2–4 суставов кистей, лучезапястных суставах, пястно-фаланговом 1-го пальца стоп. Не могла собрать пальцы в кулак, приседание затруднено, болезненность при ходьбе на носочках. Выражена мышечная атрофия бедер. Увеличение размеров печени +2–2,5 см, пальпируется нижний полюс селезенки.

При обследовании: СОЭ 55 мм/час, IgA — 400–440.

При обследовании на артритогенные инфекции выявлены антитела к шигеллам Флекснера в диагностическом титре, пролечена норфлоксацином.

С 25.09.2006 г. назначена базисная терапия сульфасалазином 500 мг/сутки. Самочувствие ребенка улучшилось, однако сохранялась лабораторная активность СОЭ — 55–38 мм/час, IgA 530.

Учитывая высокую гуморальную и иммунологическую активность, отсутствие эффекта от проводимой терапии, решено с 10.2006 г. заменить сульфасалазин метотрексатом 10 мг/неделю, а с 03.2007 г. перейти на сочетанную терапию сульфасалазином и метотрексатом.

Но состояние девочки не стабилизировалось: сохранялись выраженные экссудативно-пролиферативные изменения в правом лучезапястном, пястно-фаланговом суставе 1-го пальца правой стопы. Походка нарушена, вынужденное положение правой стопы при ходьбе (наступает на наружную поверхность). Печень +1,5 см. СОЭ — 21–43 мм/ч, IgA — 370.

Учитывая недостаточную эффективность проводимой терапии, сохраняющуюся клинико-иммунологическую активность, отрицательную рентгенологическую динамику, решено сульфасалазин с 04.06.2009 г. заменить на лефлуномид 10 мг/сут. Состояние улучшилось, однако вскоре после выписки вновь выросли экссудативные изменения в суставах, девочка похудела. СОЭ 45 мм/ч, IgA — 710.

Учитывая отсутствие эффекта на проводимую терапию, значительное похудание, рекомендовано лефлуномид отменить, увеличить дозу метотрексата до 12,5 мг/неделю (13,3 мг/м²).

19.04.2010 г. девочка вновь поступает в отделение. Состояние средней тяжести (вес 26,3 кг, рост — 138,5 см), бледна, дистрофична, выражены симптомы хронической интоксикации. Суставной синдром представлен ограничением подвижности, болезненностью и припухлостью в коленных суставах, в правом лучезапястном, в пястно-фаланговых 2–4 пальцев кистей, 1-го пальца правой стопы, левом голеностопном. Отмечается утренняя скованность в этих суставах до 40 мин, а также ограничение разведения тазобедренных суставов. Приседание ограничено. На пятки сесть не может. В правом лучезапястном суставе движения — «качательные», болезненные. Мышечные атрофии голеней, бедер. На рентгенограмме кистевидный остеопороз эпифизов. Появились узур в правом лучезапястном суставе (рис. 1). Сохранялась высокая иммунологическая активность IgA — 370, IgG — 1600, С-реактивный белок (СРБ) 6,4 (норма до 0,8).

Учитывая отсутствие эффекта от стандартной противоревматической терапии, сохраняющуюся клиническую и лабораторную активность, прогрессирующую инвалидизацию девочки, с 27.04.2010 г. начато лечение этанерцептом в дозе 12,5 мг 2 раза в неделю. Терапию этанерцептом пациентка перенесла хорошо.

Состояние впервые за 4 года стабилизировалось. За последние 4,5 месяца прибавила в массе 3 кг, подросла на 4 см (вес 29,3 кг, рост — 142,5 см). Походка не нарушена, легко приседает, садится на пятки. Наросли движения в правом лучезапястном суставе. Мышечные атрофии голеней, бедер заметно уменьшились, нет островоспалительных изменений в суставах. Сохраняется деформация правого лучезапястного сустава, пястно-фалангового 1-го пальца правой стопы. Нормализовались лабораторные показатели: IgA — 230, СОЭ 9 мм/час, а также отмечается положительная динамика на рентгенограммах (рис. 2).

Таким образом, данный случай демонстрирует эффективность этанерцепта (Энбрела) у девочки с системной формой ювенильного ревматоидного артрита. Особенностью случая является то, что в дебюте отмечался моноартрит правого коленного сустава, который расценивался как реактивный артрит, связанный с перенесенной кишечной инфекцией. Антибактериальная и противовоспалительная терапия на тот период привела к длительной (более двух лет) клинико-лабораторной ремиссии.

Повторное обострение спровоцировано вакцинацией гепатита В. Второй эпизод артрита значительно отличался от дебюта. Отмечалась

лихорадка, нарастающая дистрофия, полиартрит, гепатоспленомегалия, лимфоденопатия, что позволило расценить диагноз как ЮРА, системную форму. Отмечалась высокая лабораторная активность: СОЭ 55 мм/час IgA — 530, СРБ 6,4.

Лечение стандартными противовоспалительными препаратами метотрексатом, сульфасалазином, лефлуномидом не оказало значительного улучшения, отмечалось быстрое прогрессирование рентгенологических изменений, появление эрозий.

Назначение этанерцепта позволило не только достичь клинико-лабораторного улучшения (ACRpedi 90%), но и исчезновения эрозий в области эпифиза лучевой кости. ■

Литература

1. Насонов Е.Л. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли при ревматоидном артрите: место этанерцепта // Научно-практическая ревматология. 2008; № 5, приложение: с. 1–20.
2. Никишина И.П. Растворимые рецепторы к фактору некроза опухоли (Этанерцепт) в терапии ювенильных артритов // Русский медицинский журнал. 2009, т. 17, № 3.
3. Ara R. M., Reynolds A. V., Conway P. The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK // Rheumatology. 2007; 46: 1338–1344.
4. Lovell D. J., Giannini E. H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. 2000, 16, 342 (11), 763–769.
5. Lovell D. J., Giannini E. H., Reiff A., Jones O. Y., Schneider R., Olson J. C. et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial // Arthritis Rheum. 2003; 48: 218–226.
6. Lovell D. J., Reiff A., Jones O. Y., Schneider R. et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2006; 54: 1987–1994.
7. Lovell D. J., Reiff A., Ilowite N. T., Wallace C. A. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous Etanercept therapy in patients with Juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2008; 58: 5: 1496–1504.
8. Vojvodich F. P., Hansen J. B., Andersson U., Savendahl L., Hagalberg S. Etanercept treatment improves longitudinal growth in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis // J Rheumatol. 2007; 34: 2481–2485.
9. Prince F. H. M., Twilt M., ten Cate R., van Rossum M. A. J. et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in JIA: the Dutch national register // Ann Rheum Dis. Published online 15 Apr 2008 doi: 10.1136/ard.2007.087411.
10. Horneff G., DeBock F., Foeldvari I., Girschick H. J. et al. Safety and efficacy of combination of Etanercept and Methotrexate compared to treatment with Etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA Registry // Ann Rheum Dis. Published online 15 Apr 2008; doi: 10.1136/ard.2007.087593
11. Quartier P., Taupin P., Bordeaut F., Lemelle I., Pillet P., Bost M. et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type // Arthritis Rheum. 2003; 48: 1093–1101.
12. Russo R. A., Katsicas M. M., Zelazko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis // Clin Exp Rheumatol. 2002; 20: 723–726.
13. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study // Ann Rheum Dis. 2003, 62: 245–247.
14. Twilt M., ten Cate R., van Rossum M. A. J., Wulfraat M. M. et al. Long-term follow-up of etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: The Dutch national study // Ann Rheum Dis. 2006; 65 (Suppl II): 572.
15. Giannini E. H., Ilowite N. T., Lovell D. J., Wallace C. A., Rabinovich E. C., Reiff A. O. et al. A phase 4 registry of etanercept in children with juvenile rheumatoid arthritis // Ann Rheum Dis. 2006; 65 (Suppl 2): 253.
16. Ten Cate R., van Suijlekom-Smit L. W., Brinkman D. M. et al. Etanercept in four children with therapy-resistant systemic juvenile idiopathic arthritis // Rheumatology (Oxford). 2002; 41: 228–229.

Применение диметендена малеата при различных зудящих заболеваниях кожи в детском возрасте

Е. Тёрёк
М. Катона

Детская больница *Pal Heim*, Будапешт

Ключевые слова: диметинден, Фенистил, замедленное высвобождение, открытое исследование, неконтролируемое исследование, пациент, младенец, ребенок, дерматит, крапивница, укус насекомого, ветряная оспа, заболевание кожи.

Цель: оценить пользу препарата Фенистил (диметинден) в лечении заболеваний кожи у детей.

Материал и методы

Открытое, несравнительное исследование.

Количество пациентов: 113 стационарных и амбулаторных пациентов (от одного месяца до 17 лет).

Диагноз: крапивница, дерматит, укусы насекомых, ветряная оспа, чесотка, лихеноидный экзематозный пигментный дерматит (строфулюс), розовый лишай, папулезный акродерматит.

Лекарственная форма, способ применения, режим дозирования: Фенистил капли 1 мг/мл: 10–20 капель 3 раза в сутки; Фенистил

гель: аппликации по 10 мг (контактный дерматит, укусы насекомых).

Продолжительность лечения: от 3 дней до 3 недель, в зависимости от клинических симптомов и изменения жалоб.

Метод: действие препарата Фенистил было оценено на основании объективных (расчесы, беспокойство) и субъективных (высказывания детей) симптомов. Изменения интенсивности и распространенности кожных симптомов (главным образом зуда) расценивалось как «очень хорошее» (лечение полностью успешное через 3 дня), «хорошее» (желаемый эффект получен в течение 3–6 дней) и «без изменений» (отсутствие улучшения через 6 дней).

Результаты

У 81% пациентов были получены «хорошие» и «очень хорошие» результаты. У подавляющего большинства пациентов, получавших

Контактная информация об авторах для переписки: Детская больница Pal Heim, Будапешт, Венгрия

Таблица

Эффективность различных форм препарата Фенистил при неаллергическом зуде

Диагноз	Количество пациентов	Очень хорошо	Хорошо	Без изменения
Чесотка	32	20	8	4
Атопический дерматит	24	10	11	3
Строфулюс	14	9	3	2
Контактный дерматит	12	8	2	2
Укусы насекомых	10	6	3	1
Острая крапивница	4	3	–	1
Хроническая крапивница	4	–	1	3
Искусственная крапивница	2	1	–	1
Пигментная крапивница	3	1	2	–
Розовый лишай	3	–	1	2
Папулезный акродерматит	3	–	1	2
Ветряная оспа	2	2	–	–
	113	60	32	21
	100%	53%	28%	19%
		81%		

лечение, отмечалось заметное снижение тяжести зуда. Фенистил является полезным препаратом для лечения заболеваний кожи у детей. Капли Фенистил особенно подходят в педиатрической практике (легко принимать, дозировка в зависимости от возраста). Побочные эффекты при применении обеих форм препарата Фенистил не наблюдались.

Мы провели клинические исследования антигистаминного препарата Фенистил® (действующее вещество диметинден) с участием 113 стационарных и амбулаторных пациентов в нашей детской больнице. В исследовании принимали участие младенцы и дети в возрасте от одного месяца до 17 лет.

Препарат применялся в виде Фенистил капли (1 мг/мл) для младенцев и новорожденных и назначался по схеме 10–20 капель 3 раза в сутки. Кроме того, Фенистил гель наносился местно в случаях контактного дерматита и укусов насекомых.

В зависимости от клинических симптомов и изменения жалоб продолжительность лечения варьировала от 3 дней до максимум 3 недель. У некоторых пациентов с очень сухой кожей лечение сопровождалось применением нейтральной жирной мази. В нескольких случаях с гнойными осложнениями назначались антибиотики.

Действие Фенистила было оценено на основании объективных и субъективных симптомов, а именно распространенности и интенсивности кожных симптомов, особенно зуда. Большинство старших детей ясно описывали изменения этих симптомов, а у младенцев и новорожденных заключения приходилось делать по наблюдениям за расчесами и беспокойству.

Результаты рассматривались как «очень хорошие», если лечение было полностью успешным в течение 3 дней, как «хорошие», если желаемый эффект достигался за 3–6 дней, и как «без изменений», если через 6 дней улучшения не наступало.

Никаких побочных эффектов не наблюдалось, несмотря на то, что капли, драже и таблетки назначались в относительно высоких дозах: сонливость и беспокойство не наблюдались, и потери концентрации или осторожности не было. Фенистил гель не вызвал контактной сенсибилизации или местного раздражения.

Наши результаты суммированы в приведенной таблице, из которой видно, что Фенистил является оптимальным препаратом для лечения кожных заболеваний у детей. В 81% случаев степень улучшения была высокой. Отмечалось заметное облегчение зуда у подавляющего большинства пролеченных пациентов. Мы рассматриваем Фенистил как чрезвычайно подходящее вспомогательное средство при лечении чесотки у младенцев и детей, а также при всех формах атопического дерматита, при пруриго, дисгидротической экземе и лихеноидном экзematозном пигментном дерматите (строфулюс). Контактный дерматит, буллезная крапивница и укусы насекомых также хорошо отвечают на применение Фенистил геля.

Поскольку лечение хронической крапивницы Фенистил гелем является сомнительным, количество пациентов было слишком мало, чтобы позволить сделать однозначное заключение. Однако при пигментной крапивнице субъективные симптомы могут быть удовлетворительно купированы применением капель Фенистил.

Из разных форм Фенистила капли чрезвычайно подходят в педиатрической практике, так как их дозировка удобно регулируется в зависимости от возраста и их легко принимать.

Выводы

Основным выводом, который можно сделать по результатам проведенного исследования, является то, что, помимо основных показаний к применению антигистаминного средства, препарат Фенистил показал достаточно высокую эффективность (87%) при зуде неаллергического генеза (табл.). ■



«Куда же исчез зуд?»

Фенистил гель поможет снять зуд после укусов комаров и приятно охладит кожу. Фенистил гель начинает действовать так быстро, что Ваш ребенок может так и не понять, куда же исчез этот ужасный зуд.

Ф Фенистил®
Трогательная забота Фенистил

NOVARTIS

Новartis Консьюмер Хелс
Швейцария

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

рег.уд. ЛС-001926 Реклама

Выбор рациональных методов терапии острых инфекционных ринитов у детей с аллергоанамнезом

Е. П. Карпова, доктор медицинских наук, профессор

М. В. Соколова

РМАПО, Москва

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, аллергический ринит, вазомоторный ринит, деконгестанты, фенилэфрин, Виброцил, диметиндена малаат, эффективность лечения.

За последние годы частота распространения заболеваний носа и околоносовых пазух у детей составляет 28–30% среди всех заболеваний верхнего отдела дыхательных путей [1]. Причем 50% детей, став взрослыми, продолжают болеть этими болезнями. Ежегодно число больных с воспалением околоносовых пазух увеличивается в среднем на 1,5–2%. Значительно выросло число осложнений. Так, по данным М.Р.Богомилевского, Т.И.Гаращенко (2001) синуситы у детей до 3 лет в 94,7% случаев протекают с осложнениями, 10–22% из которых составляют гнойно-септические орбитальные процессы с возможным исходом в слепоту, в 2,1% случаев при синусите у детей до 3 лет развиваются внутричерепные осложнения. Риногенные внутричерепные осложнения встречаются в 15 раз чаще отогенных. При отсутствии своевременной диагностики возможен летальный исход. По данным В.Ф.Учайкина, О.В.Шамшевой (1998) у 43,2% детей синуситы сопровождаются острой пневмонией, а у 20,3% детей диагностируется хроническая пневмония.

Рост воспалительных поражений околоносовых пазух и снижение эффективности лечения в первую очередь связаны с повышением аллергического фона населения, снижением специфической и неспецифической резистентности организма, повышением частоты эпидемий гриппа, вирулентностью патогенной микрофлоры, появлением резистентных штаммов в результате несвоевременного прекращения лечения, массового неконтролируемого применения антибиотиков.

В последние годы аллергический ринит (АР) как проблема приобретает большую значимость из-за высокого роста его распространенности среди населения (от 10% до 40%), особенно в детской популяции [6, 8]. Частота заболеваемости АР среди детей достигает 40% [1]. Распространенность АР у детей в России составляет от 9,8% до 34% в разных регионах и из года в год возрастает [1, 2]. По прогнозу профессора аллергии и респираторных заболеваний из Генуи Giorgio Walter Canonica, если за последние 5 лет заболеваемость аллергической патологией увеличилась на 5%, то к 2020 году каждый второй ребенок будет аллергиком.

Симптомы АР влияют на посещаемость учебных заведений, и аллергия является одной из основных причин пропуска школьных занятий. Так, в США с ней связано более чем 2 миллиона пропущенных учебных дней [5, 7].

У детей с недостаточно контролируемым АР снижается способность к обучению, что затрагивает их школьную деятельность [5, 14]. Дети с АР могут быть более раздражительными и сильнее уставать, быть невнимательными и с трудом концентрироваться на уроке [9, 11, 12]. Кроме того, нелеченный АР повышает риск развития бронхиальной астмы, хронических синуситов, средних отитов и других респираторных осложнений [13].

АР является причиной значительных финансовых затрат. Так, ежегодные затраты, связанные с диагностикой и лечением больных с АР, составляют в Европе 1,5–2 млрд евро, а не прямые затраты 1,5–2 млрд евро; в США на прямые затраты тратится 5,6 млрд долларов [10].

Таким образом, по степени распространенности, медико-социальной значимости, влиянию на здоровье и качество жизни пациентов проблема АР считается одной из самых актуальных.

Проблема АР находится под пристальным вниманием многих специалистов, совместная работа которых привела к созданию ряда программных документов, среди которых важную роль играет Международный консенсус, разработанный ведущими учеными Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (2001). Согласно этому документу АР — хроническое заболевание слизистой оболочки носа, в основе которого лежит Ig-опосредованное аллергическое воспаление, обусловленное воздействием различных аллергенов и проявляющееся комплексом симптомов в виде ринореи, заложенности носа, чихания и зуда в носовой полости.

АР в значительной степени способствует высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) у детей. Связь частых острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) с обострениями аллергических заболеваний давно показана. Доказано, что у детей с аллергией ОРВИ встречаются чаще, чем у детей без аллергии, находящихся в тех же условиях. Более частые ОРВИ у детей с аллергией не связаны с первичным иммунодефицитом. Для такого иммунодефицита характерны тяжелые бактериальные инфекции. У больных аллергией высокая заболеваемость ОРВИ обусловлена рядом факторов, прежде всего снижением барьерной функции слизистой оболочки дыхательных путей, что облегчает проникновение вирусов в организм. Воздействие факторов, загрязняющих воздух, — продуктов горения, выхлопных газов, формальдегида из синтетических покры-

тий, промышленных окислов углерода и азота, табачного дыма способствует как более тяжелому течению АР, так и учащению ОРВИ.

Длительно протекающие в слизистой оболочке носа воспалительные процессы приводят к вторичным иммунодефицитным состояниям и угнетению местных защитных механизмов. Следовательно, повышается вероятность развития острого воспаления среднего уха, синусита, фарингита, трахеобронхита, пневмонии.

В свете вышеизложенного понятен особый интерес практических врачей к проблеме рациональной терапии острых респираторных инфекций и их осложнений, особенно в группе детей с АР.

Основная задача лекарственной терапии АР — достижение оптимального контроля симптомов заболевания. Исходя из этого лечение строится с учетом тяжести и частоты возникновения симптомов АР. С этой целью применяются:

- глюкокортикостероидные препараты (местного, реже системного действия);
- антигистаминные препараты (системного и местного действия);
- блокаторы лейкотриеновых рецепторов;
- антихолинергические препараты (местного действия);
- сосудосуживающие препараты (местного, у лиц старше 12 лет системного действия).

Топические сосудосуживающие препараты (деконгестанты) быстро и эффективно восстанавливают носовое дыхание как при АР, так и при острых инфекционных ринитах. В связи с быстрым облегчением носового дыхания деконгестанты очень популярны у больных с проявлениями ринита. Опасность применения деконгестантов при АР заключается в том, что их бесконтрольное применение может привести к развитию тахифилаксии. Больным требуется все большая доза лекарства для достижения эффекта. Многочисленные исследования показали, что применение некоторых деконгестантов курсом более 3–7 дней у пациентов с аллергическим или вазомоторным ринитом усугубляет отек слизистой носа и приводит к развитию медикаментозного ринита [3].

Однако назначение деконгестантов возможно при выраженной заложенности носа в течение короткого промежутка времени с целью облегчения самочувствия пациента.

Вся сложность вопроса заключается в том, что группа сосудосуживающих препаратов местного действия неоднородна. Деконгестанты различаются по своим фармакодинамическим особенностям, выраженности и продолжительности действия, частоте возникновения побочных эффектов. Эти препараты при длительном применении могут вызвать развитие синдрома «рикошета». В меньшей степени это свойственно фенилэфрину, который обладает мягким вазоконстрикторным эффектом за счет высокоселективного агонизма к альфа1-адренорецепторам и не вызывает значительного снижения кровотока в слизистой оболочке носа. Одним из комплексных препаратов на основе фенилэфрина для эндоназального применения является препарат Виброцил. Помимо фенилэфрина, который избирательно стимулирует альфа1-адренорецепторы сосудистой стенки, кавернозных тел, в состав препарата Виброцил входит диметиндена малеат, который блокирует H₁-гистаминовые рецепторы. Благодаря наличию двух компонентов реализуются сосудосуживающий, противоотечный и противоаллергический эффекты.

Обладая мягким вазоконстрикторным эффектом, Виброцил не вызывает снижения кровотока в слизистой оболочке полости носа, следовательно, в меньшей степени нарушает ее функции. Виброцил уменьшает выделения из носа и способствует очищению носовых ходов. При этом препарат удовлетворяет основным

требованиям физиологического лечения слизистой оболочки носа: благодаря естественному уровню pH и изотоничности Виброцил не нарушает функцию реснитчатого эпителия слизистой оболочки и при отмене лечения не вызывает реактивную гиперемии. Поэтому Виброцил может применяться дольше большинства деконгестантов — до двух недель [4].

Препарат начинает действовать через 5 минут, к 30-й минуте назальная резистентность снижается в три раза, достигая максимального эффекта к 60-й минуте. Максимальная продолжительность действия препарата — до 6 ч.

Целью нашего исследования явилось повышение клинической эффективности лечения острого ринита при ОРВИ у детей с АР легкой и средней степени тяжести.

Задачи исследования

1. Анализ оценки пациентов (их родителей) эффективности разработанной схемы лечения острого ринита при ОРВИ у детей с АР.
2. Объективная оценка клинической эффективности разработанной схемы лечения острого ринита при ОРВИ у детей с АР.
3. Оценка безопасности применения разработанной схемы лечения острого ринита при ОРВИ у детей с АР.

Дизайн исследования

- Клиническое исследование контролируемое.
- Проспективное (параллельные группы).
- Рандомизированное.
- Моноцентровое исследование.
- Открытое.

Материалы и методы

В исследование были включены 70 детей (42 мальчика и 28 девочек) в возрасте от 3 до 15 лет (средний возраст 8,1 года). У всех детей отмечались клиничко-анамнестические и клиничко-лабораторные признаки персистирующего АР легкой и средней степени тяжести.

В исследование не включались дети, при обследовании которых были выявлены нарушения архитектоники полости носа (такие как гипертрофия носовых раковин, буллезно-измененные средние носовые раковины, деформация перегородки носа), пациенты с медикаментозным ринитом, полипозно-измененной слизистой оболочкой полости носа, наличием кистозных и полипозных процессов в пазухах, с гипертрофией аденоидных вегетаций III степени, тяжелой формой течения АР и больные бронхиальной астмой.

Критериями включения в исследование были:

- Информированное согласие родителей пациента.
- Дети в возрасте от 3 года до 15 лет, с клинически подтвержденным острым ринитом на фоне ОРВИ, с АР — то есть подтвержденным ранее лабораторными методами.
- Комплаентность участвующих лиц (соблюдение схемы применения препарата Виброцил в 1-й группе и нафазолин во 2-й группе).

Из исследования исключали больных, не соблюдавших схемы применения препарата Виброцил (в 1-й группе), самовольно/самостоятельно применявших лекарственные препараты, которые не были включены в схему лечения по протоколу исследования (в 1-й и 2-й группах), а также при нежелании пациента/родителей пациента. Никто из пациентов не нарушал схему лечения, и исключенных из исследования не было.

Пациенты были распределены на две группы (таблица).

Группа 1 (основная) — 40 пациентов получали ирригационную терапию физиологическим раствором и антигистаминный препарат (дезлоратадин согласно возрасту) в сочетании с местной тера-

Таблица

Распределение пациентов по группам исследования

Группы исследования	3–6 лет		7–10 лет		11–15 лет	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
Основная	7	5	15	9	2	2
Сравнения	5	4	11	7	1	2

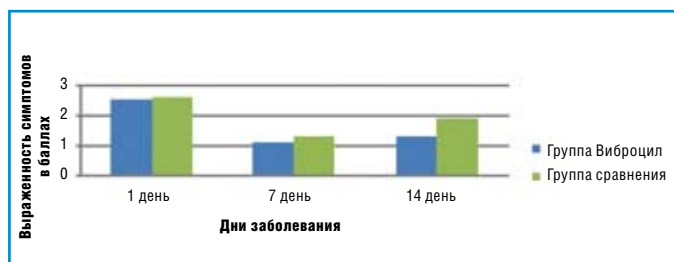


Рис. 1. Динамика выраженности затруднения носового дыхания

пией препаратом Виброцил (капли Виброцил — дети в возрасте



Рис. 2. Динамика выраженности ринореи



Рис. 3. Динамика выраженности чихания

от 3 до 6 лет — по 2 капли в каждую ноздрю 3 или 4 раза в день; дети в возрасте от 6 лет до 15 лет — по 3 или 4 капли в каждую ноздрю 3 или 4 раза в день. Курс лечения 14 дней).

Группа 2 (сравнения) — 30 пациентов получали ирригационную терапию физиологическим раствором и антигистаминный препарат (дезлоратадин согласно возрасту) в сочетании с местной терапией препаратом нафазолин (капли нафазолин 0,05%, дети от 3 лет до 6 лет — по 1–2 капли, от 6 до 15 лет — по 2 капли 1–3 раза в день. Курс лечения 7 дней).

Критерии оценки эффективности

Эффективность лечения определялась на основании субъективной оценки пациентом выраженности затруднения носового дыхания, выделений из носа, чихания и зуда в носу с помощью 3-балльной сенсорно-аналоговой шкалы (САШ), где 0 баллов — отсутствие симптома, 3 балла — максимальная выраженность симптома.

Объективная оценка эффективности лечения включала переднюю риноскопию и риноэндоскопию по степени выраженности гиперемии и отека слизистой, количеству секрета, а также акустическую ринометрию — метод, позволяющий объективно оценить носовое дыхание. Сущность метода акустической ринометрии заключается в исследовании полости носа звуковым сигналом по принципу эхолота. Звук, посылаемый датчиком прибора, отражается от стенок полости носа и в виде отраженной волны регистрируется микрофоном. Это позволяет создать картину полости носа и оценить ее общий объем (общий объем полости носа — ООПН), являющийся объективным показателем при определении степени отека слизистой оболочки полости носа и количества скопившейся слизи.

Эффект от проведенной терапии оценивали как отличный, хороший, удовлетворительный и без эффекта.

Контрольные осмотры проводились лечащим врачом через 3, 7 и 14 дней после начала лечения. Безопасность проводимого лечения оценивалась по частоте возникновения побочных эффектов.

Для сравнения результатов использовали t-критерий Стьюдента (как для зависимых, так и для независимых групп). Разница считалась статистически достоверной при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На момент включения в исследование у детей обеих групп отмечали затруднение носового дыхания ($2,5 \pm 0,27$ и $2,6 \pm 0,25$ балла), ринорею ($2,9 \pm 0,27$ и $3 \pm 0,01$ балла) и чиханье ($2,67 \pm 0,23$ и $2,69 \pm 0,4$ балла) в основной группе и группе сравнения соответственно.

При оценке клинической эффективности в обеих группах на 7-й день наблюдали статистически значимое снижение выраженности клинических симптомов: затруднения носового дыхания ($1,1 \pm 0,12$ и $1,3 \pm 0,15$ балла) (рис. 1), ринореи ($0,7 \pm 0,3$ и $1,7 \pm 0,3$ балла) (рис. 2) и чихания ($0,5 \pm 0,12$ и $0,8 \pm 0,13$ балла) (рис. 3) соответственно в основной и группе сравнения ($p < 0,05$).

Достигнутое улучшение сохранялось и на 14-й день лечения, однако в основной группе улучшение отмечалось в значительно большей степени, чем в группе сравнения. Так, выраженность затруднения носового дыхания составила $1,3 \pm 0,12$ балла в основной группе, в группе сравнения $1,9 \pm 0,05$, ринореи — $1,3 \pm 0,4$ и $2,1 \pm 0,23$ балла, чиханья — $0,7 \pm 0,03$ и $1,3 \pm 0,05$ балла соответственно ($p < 0,05$) (рис. 1–3).

Необходимо отметить, что у детей основной группы, получавших препарат Виброцил, уже на вторые сутки от начала терапии отмечали выраженный регресс симптомов заболевания, сохраняющийся на протяжении всего периода исследования.

При сравнительном анализе динамики выраженности клинических симптомов отмечали достоверное улучшение в обеих группах, однако в основной группе улучшение наступало раньше и в значительно большей степени, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$).

У всех детей отмечалось изменение показателей акустической ринометрии: увеличение ООПН на 7-й день после начала лечения у детей 1-й группы в среднем составило $3,8 \text{ см}^3$, у 2-й группы — $2,3 \text{ см}^3$ (рис. 4).

Дышать,
чтобы чувствовать

* См. Государственный реестр лекарственных средств,
зарегистрированных на территории РФ.

Виброцил Спрей – Рег. номер П № 015192/02 от 31.07.2008; Виброцил Капли –
Рег. номер П № 015192/03 от 07.08.2008; Виброцил Гель – Рег. номер П № 015192/01 от 10.10.2008

Реклама

Виброцил®

- ОТ ЗАЛОЖЕННОСТИ
- ОТ ЗУДА И ЧИХАНИЯ

Двойная формула **Виброцил®**, не имеющая аналогов*, помогает не только снять заложенность, но и устранить зуд и чихание. **Виброцил®** мягко и бережно воздействует на слизистую.



 **NOVARTIS**

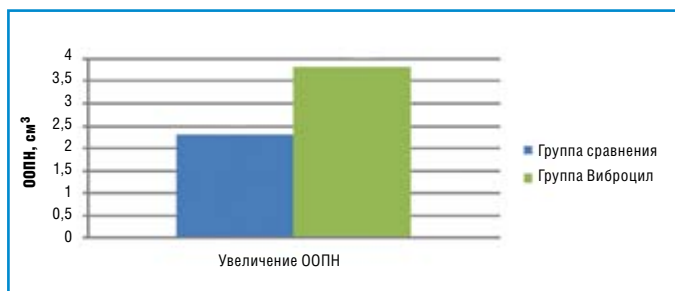


Рис. 4. Динамика увеличения общего объема полости носа

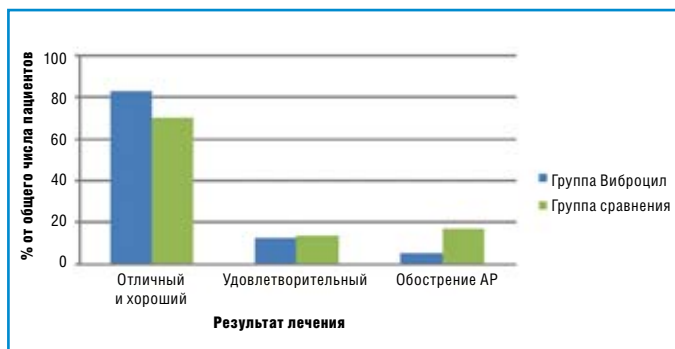


Рис. 5. Обзор результатов лечения

Риноскопическая картина имела положительную динамику в первые 3 дня наблюдения у детей обеих групп исследования. К 7-му дню при клиническом осмотре детей и проведении эндоскопического исследования у детей основной группы отмечали уменьшение отека, бледности, синюшности слизистой оболочки, уменьшение количества отделяемого и изменение его характера из вязкого слизистого или слизисто-гнояного в прозрачное слизистое отделяемое, тогда как у детей в группе сравнения вновь отмечалось усиление отека и гиперемии слизистой.

Хорошие и отличные результаты лечения родители отмечали у 33 (82,5%) пациентов основной и у 21 (70%) ребенка группы сравнения (рис. 5). Удовлетворительный результат в каждой группе соответственно у 12,5% и 13,0% детей. Обострение АР отмечалось у 2 (5%) детей в основной группе и у 5 (16,7%) детей в группе сравнения. В связи с обострением АР детям были назначены топические кортикостероиды.

Безопасность. За время проведения исследования не было отмечено побочных эффектов, связанных с применением препарата Виброцил.

Переносимость препарата Виброцил оценивалась большинством больных как «хорошо» и «очень хорошо».

Эффективность применения препарата Виброцил в комплексной терапии острого ринита при ОРВИ у детей с АР нашла отражение не только в исчезновении клинических симптомов, но и в значительном уменьшении потребления препаратов для терапии АР, системных антигистаминных препаратов 2-го поколения и топических кортикостероидов.

Заключение

Таким образом, применение схемы лечения, включающей препарат Виброцил в комплексной терапии острого ринита при ОРВИ у детей с АР способствует повышению клинического эффекта лечения и позволяет улучшить качество жизни пациентов. При пролонгированном — до 2 недель — применении препарата

Виброцил не было выявлено каких-либо побочных эффектов препарата. Это позволяет рекомендовать Виброцил в качестве препарата выбора в симптоматической терапии острого ринита при ОРВИ у детей с АР.

Выводы

- Включение препарата Виброцил в комплексную терапию острого ринита при ОРВИ у детей с АР в анамнезе способствует быстрому и выраженному ослаблению симптомов исследуемого заболевания.
- Применение препарата Виброцил позволяет уменьшить продолжительность применения системных антигистаминных препаратов второго поколения, предупредить обострение АР и, соответственно, уменьшить фармакологическую нагрузку на пациента.
- Опыт применения препарата Виброцил показал не только его клиническую эффективность, но и продемонстрировал отсутствие серьезных побочных эффектов, аллергических реакций. Все это подтверждает целесообразность использования данного препарата в комплексной патогенетической терапии острого ринита при ОРВИ у детей с АР и может быть рекомендовано к широкому применению. ■

Литература

1. Елкина Т. Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика аллергозов верхних дыхательных путей у школьников города Новосибирска: Автореф. дис... док. мед. наук. Новосибирск, 2000.
2. Ильина Н. И. Эпидемиология аллергического ринита // Российская ринология. 1999; 1: 23–24.
3. Рязанцев С. В. Современные деконгестанты в комплексной терапии острых и хронических заболеваний ЛОР-органов. 2005.
4. Adrenergic mechanisms in canine nasal venous systems MIN WANG; LUNG Mary A, Department of physiology, Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, SsRoadHK.
5. Bender B. G., Fisher T. J. Differential impacts of allergic rhinitis and allergy medications on childhood learning // *Pediatr Asthma Allergy Immunol.* 1998; 12: 1–13.
6. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC // *Lancet.* 1998; 351: 1225–1232.
7. Kay G. G. The effects of antihistamines on cognition and performance // *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 622–627.
8. Landback B. Epidemiology of rhinitis and asthma // *Clin. Exp. Allergy.* 1998; 28 (Suppl. 2): 3–10.
9. Richards W. Preventing behavior problems in asthma and allergies // *Clin Pediatr.* 1994; 33: 617–624.
10. Ross R. N. The costs of allergic rhinitis // *Am J Managed Care* 1996; 2: 285–290.
11. Settignano R. A. Complication of allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* 1999; 20: 209–213.
12. Schenkel E. J., Skoner D. P., Bronsky E. A. et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray // *Pediatrics.* 2000; 105: 22.
13. Schroeder J. T., Schleimer R. P., Lichtenstein L. M., Kreutner W. Inhibition of cytokine generation and mediator release by human basophils treated with desloratadine // *Clin Exp Allergy* In press.
14. Vignola A. M., Humbert M., Bousquet J. et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR // *Allergy.* 2004; 59: 709–717.

Исследование эффективности комплексной терапии беклометазоном и флутиказоном бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом

В. Т. Бурлачук, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Токмачев

Л. М. Вахтина

А. В. Будневский, доктор медицинских наук, профессор

ВГМА им. Н. Н. Бурденко, Воронеж

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, Беклазон Эко Легкое Дыхание, Назарел, Насобек.

Бронхиальная астма (БА) — наиболее распространенное хроническое заболевание нижних дыхательных путей неинфекционного воспалительного характера. Отсутствие контроля симптомов БА требует от врача увеличения объема существующей терапии и поиска новых терапевтических подходов [3]. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в США и Западной Европе, показали, что даже в странах с развитой системой здравоохранения уровень контроля над симптомами БА у больных в целом невысок: у 30% опрошенных, по крайней мере, 1 раз в неделю отмечались ночные симптомы БА, 29% больных в течение года пропускали работу/учебу из-за БА, а 46% опрошенных сообщили о том, что заболевание ограничивает их физическую активность [10]. Таким образом, проблема контроля над БА чрезвычайно актуальна во всем мире, несмотря на достижения современной фармакотерапии [4, 8].

Известно, что аллергический ринит (АР) нередко представляет сопряженную с астмой проблему, часто предшествуя БА или развиваясь одновременно с ней у 50–90% пациентов. При этом значимость влияния АР на степень контроля над БА среди других экзогенных и эндогенных факторов в настоящее время до конца не изучена [11].

В некоторых, хотя и не во всех, исследованиях показано, что применение интраназальных глюкокортикостероидов (ГКС), являющихся наиболее доступными в общей врачебной практике препаратами для лечения сопутствующего АР, оказывает небольшое влияние на уменьшение симптомов БА и снижение частоты осложнений [6, 7]. Антилейкотриеновые препараты, аллерген-специфическая иммунотерапия и антитела

к IgE хотя и эффективны при обоих заболеваниях (уровень доказательности А), но являются дорогостоящими методами лечения БА в сочетании с АР [5, 9, 12].

Недостаточно изученными остаются как вопросы индивидуализации терапии БА в сочетании с АР с учетом фармакоэкономических аспектов, что особенно актуально для системы первичной медико-санитарной помощи в России, так и оценка влияния различных лекарственных форм традиционно применяемых топических ГКС на контроль над астмой и аллергическим ринитом.

Таким образом, актуальность исследования заключается в необходимости изучения клинической эффективности различных вариантов терапии БА в сочетании с АР у больных в общей врачебной практике.

Цель исследования — изучение клинической эффективности применения беклометазона (Беклазон Эко Легкое Дыхание) и спрея назального дозированного флутиказона (Назарел) по сравнению с беклометазоном в форме дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) и беклометазоном в виде спрея назального дозированного (Насобек).

Материалы и методы

В сравнительное рандомизированное исследование, которое проводилось в двух параллельно набираемых группах, были включены 42 пациента (9 мужчин и 33 женщины, средний возраст $41,8 \pm 0,9$ года) с диагнозом: «БА смешанного генеза, средней тяжести, неконтролируемая в сочетании с круглогодичным АР средней тяжести».

Диагностику БА проводили в соответствии с критериями Международного соглашения «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, пересмотр 2006 года». Оценивали клинические симптомы — число дневных, ночных симптомов астмы, потребность в бронхолитиках короткого действия по дан-

ным дневников самоконтроля, уровень контроля БА по данным Asthma Control Test (ACT). Спирометрию осуществляли с использованием спирометризатора «Диамант».

Диагноз «Аллергический ринит» выставлялся в соответствии с критериями программы ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, 2001). Оценка тяжести основных четырех симптомов АР (ринорея, заложенность носа, чихание и зуд в носу) проводилась по 4-балльной шкале (0 — симптом отсутствует, 1 — слабые проявления, 2 — умеренные проявления, 3 — выраженные проявления).

Критериями исключения из исследования были легкое и тяжелое персистирующее течение БА и АР, дыхательная недостаточность II–III ст., сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) II стадии и выше, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIА и выше, наличие обострения БА, требующего госпитализации в стационар, в течение последнего месяца до включения в исследование, наличие тяжелых, неконтролируемых и/или инкурабельных сопутствующих заболеваний и их осложнений, постоянный прием системных ГКС на протяжении последнего месяца, возраст младше 18 лет и старше 60 лет, беременность/лактация, наличие лекарственной и/или алкогольной зависимости, наличие непереносимости любого компонента исследуемых лекарственных препаратов.

На первом визите (M0) пациенты подписывали информированное согласие, врачом проводилось клиническое обследование, оценка симптомов БА и АР, спирометрия с бронхолитической пробой (400 мкг сальбутамола), осуществлялось обучение технике ингаляции. Общая клинико-инструментальная характеристика больных представлена в табл. 1.

На визите M1 (через 4 недели от включения больного в исследование), после оценки симптомов БА и АР, спирометрии с бронхолитической пробой, пациентам, входившим в пер-

Таблица 1

Общая характеристика больных БА и АР первой и второй групп сравнения

Показатели	Первая группа, n = 22	Вторая группа, n = 20
Средний возраст, лет	41,3 ± 1,2	42,4 ± 1,3
Мужчины/женщины	5/17	4/16
Длительность БА, лет	9,2 ± 0,5	8,9 ± 0,6
Суточная потребность в короткодействующих бета2-агонистах (КДБА)	3,81 ± 0,28	3,90 ± 0,33
Частота обострений БА в год	1,9 ± 0,2	1,7 ± 0,2
Длительность АР, лет	11,9 ± 0,3	12,2 ± 0,4
АСТ	16,5 ± 0,3	17,1 ± 0,4
Средний балл по шкале АР	2,42 ± 0,2	2,29 ± 0,3
Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ ₁), %	68,11 ± 1,53	67,20 ± 1,95
Прирост ОФВ ₁ после пробы с бронхолитиком, мл	378,4 ± 23,9	381,1 ± 24,1

Таблица 2

Динамика дневных симптомов, ночных симптомов, потребности в бронхолитиках короткого действия

Больные БА + АР	До лечения М1	Через 8 недель терапии М3	P
Динамика дневных симптомов			
Первая группа	3,05 ± 0,24	0,50 ± 0,20	0,0000
Вторая группа	3,15 ± 0,22	0,90 ± 0,14	0,0000
Динамика ночных симптомов			
Первая группа	1,04 ± 0,16	0,27 ± 0,09	0,0003
Вторая группа	0,95 ± 0,17	0,50 ± 0,11	0,0342
Динамика потребности в бронхолитиках короткого действия			
Первая группа	3,81 ± 0,28	0,81 ± 0,16	0,0000
Вторая группа	3,90 ± 0,33	1,65 ± 0,16	0,0000

вую группу, назначали Беклазон Эко Легкое Дыхание (БЭЛД) 250 мкг 4 раза в сутки и флутиказон в виде спрея назального дозированного Назарел (100 мкг 1 раз в сутки в каждый носовой ход), больным второй группы — беклометазон в форме обычного ДАИ (250 мкг 4 раза в сутки) и беклометазон в виде спрея назального дозированного Насобек (200 мкг 2 раза в сутки в каждый носовой ход). Дополнительно при необходимости пациенты обеих групп сравнения могли принимать препараты симптоматической терапии (деконгестанты).

На визите М3 (через 8 недель терапии) оценивалась динамика клинических и инструментальных параметров, нежелательные явления. Общая продолжительность исследования составила 12 недель.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statgraphics 5.1 Plus for Windows.

Результаты и их обсуждение

Через 8 недель терапии полного контроля удалось достичь в первой группе 11 пациентам (50,00%), во второй группе — 5 (25,00%), частично контролируемым течение БА стало у 6 (27,27%) больных в первой и у 2 (10,00%) во второй группах, не удалось достичь контроля над заболеванием 5 (22,73%) пациентам, получавшим терапию БЭЛД и Назарелом, и 13 (65,00%) беклометазоном в форме ДАИ и Насобеком ($\chi^2 = 7,73$, $p = 0,0210$).

В табл. 2 представлена динамика дневных, ночных симптомов и потребности в бронхолитиках короткого действия.

Как видно из табл. 2, через 8 недель терапии в первой и второй группах достоверно снизилась частота дневных и ночных симптомов ($p < 0,05$). Различия по частоте дневных симптомов между первой и второй группами были статистически значимы в точке М3 ($p < 0,05$). Межгрупповых различий по частоте ночных симптомов в точке М3 выявлено не было ($p > 0,05$).

Потребность в бронхолитиках короткого действия уменьшилась в первой группе с $3,81 \pm 0,28$ до $0,81 \pm 0,16$ в сутки ($p < 0,05$), во второй группе — с $3,90 \pm 0,33$ до $1,65 \pm 0,16$ в сутки ($p < 0,05$). Различия между больными первой и второй групп сравнения были достоверны через 8 недель терапии ($p < 0,05$).

Динамику выраженности симптомов АР в зависимости от вида назального ГКС иллюстрирует рис.

На фоне терапии АР средней тяжести Назарелом отмечено достоверное уменьшение интенсивности всех четырех назальных симптомов ($p < 0,05$). Аналогичная динамика отмечена и у больных второй группы, получавших терапию Насобеком ($p < 0,05$). Выраженность клинической симптоматики в этой группе была несколько выше через 8 недель лечения, однако достоверных различий с больными первой группы в точке М3 выявлено не было ($p > 0,05$).

Улучшение состояния отмечалось уже к концу 1-й недели приема Назарела и Насобека, и данная тенденция сохранялась в течение 8 недель наблюдения. Использование и Назарела, и Насобека приводило к нормализации сна, восстановлению дневной активности и трудовой деятельности, что свидетельствовало об улучшении качества жизни пациентов. На фоне терапии и Назарелом, и Насобеком у всех больных первой и второй групп сравнения, до включения в исследование использовавших деконгестанты, удалось сократить потребность в их приеме, вплоть до полной отмены. В отношении зафиксированных нежелательных явлений необходимо отметить их незначительное количество и отсутствие необходимости отменить терапию назальными ГКС в обеих группах.

Таким образом, Насобек и Назарел показали сопоставимую эффективность в отношении влияния на основные назальные симптомы АР средней тяжести и отличную переносимость у больных БА в течение 8 недель терапии.

Анализ динамики спирометрических показателей позволил выявить следующие закономерности. Исходные значения ОФВ₁ на момент включения в исследование составили в первой группе — $68,11 \pm 1,53\%$ от должного; во второй группе — $67,20 \pm 1,95\%$ от должного. Через 8 недель терапии среднее значение ОФВ₁ в первой группе увеличилось до $88,12 \pm 2,11\%$ от должного, во второй группе — до $78,41 \pm 2,85\%$ от должного ($p < 0,05$). Средние значения прироста ОФВ₁ в бронхолитической пробе составили: до терапии в первой группе $378,4 \pm 23,9$ мл, во второй группе $381,3 \pm 24,1$ мл, через 8 недель терапии БЭЛД и Назарелом — $189,1 \pm 13,6$ мл, беклометазоном в форме ДАИ и Насобеком — $248,1 \pm 15,7$ мл ($p < 0,05$). Различия в точке М3 были достоверны между больными первой и второй групп сравнения в отношении средних значений ОФВ₁ и его прироста после 8 недель терапии ($p < 0,05$). Анализируя эффективность и безопасность применения указанных комбинаций препаратов, необходимо отметить, что во время исследования обострений БА, потребовавших госпитализации пациентов в стационар, зарегистрировано не было. В отношении зафиксированных нежелательных явлений необходимо отметить их незначительное количество и отсутствие необходимости отменить терапию беклометазоном.

В нашем исследовании применение комбинации БЭЛД и Назарела способствовало более выраженному снижению частоты дневных симптомов и сокращению потребности в короткодействующих бронхолитиках, чем использование комбинации беклометазона в форме ДАИ и Насобека. Успешное лечение больных БА связано с регулярным применением Беклазона Эко Легкое Дыхание, поскольку при использовании данной формы доставки препарата пациенты в подавляющем большинстве случаев

демонстрируют правильную технику ингаляции БЭЛД [2]. Таким образом, беклометазон в форме доставки Легкое Дыхание, являясь часто применяемым базисным препаратом, обладает более высокой клинической эффективностью и безопасностью по сравнению с обычными беклометазоном ДАИ и с успехом используется для лечения больных БА и АР средней тяжести.

В отношении клинической эффективности и безопасности анализируемых назальных ГКС необходимо отметить следующее. Оба препарата показали высокую клиническую эффективность в отношении контроля над симптомами АР у больных БА средней тяжести за счет уменьшения заложенности носа и восстановления нормального носового дыхания при низкой частоте побочных эффектов. Преимуществом Назарела является оптимальное содержание флутиказона в разовой дозе (50 мкг), позволяющее корректировать и минимизировать терапевтическое воздействие, и возможность однократного приема в сутки, что повышает комплаентность больных. Высокая эффективность, безопасность и низкая стоимость (по сравнению с аналогами) делают предпочтительным выбор в пользу Назарела в общей врачебной практике. Преимуществом Насобека по сравнению с аналогами является его экономическая доступность для пациентов.

Назарел и Насобек могут быть рекомендованы в качестве монотерапии больным БА и АР со среднетяжелым течением заболевания. Поскольку расходы на лечение АР в России пациент оплачивает из своих собственных средств, экономическая доступность качественного лекарственного средства имеет большое значение. Комплаентность пациента определенному виду терапии и препарату в конкретном случае зависит от эффективности, уровня безопасности, удобства применения и, конечно, стоимости. Увеличение ассортимента высокоэффективных и безопасных противоаллергических препаратов за счет генерических, какими являются Назарел (флутиказон) и Насобек (беклометазон), повышает доступность качественного лечения для большего числа пациентов с БА и АР, поскольку возможно снижение суммарного финансового бремени лечения БА в сочетании с АР за счет применения доступных, высокоэффективных и безопасных ГКС.

Выводы

Беклометазон в форме Беклазон Эко Легкое Дыхание обладает высокой клинической эффективностью и безопасностью и может быть препаратом выбора для лечения больных БА в сочетании с АР средней тяжести.

1. Назарел и Насобек показали высокую клиническую эффективность в отношении терапии АР у больных БА средней тяжести за счет уменьшения заложенности носа и восстановления нормального носового дыхания при низкой частоте побочных эффектов.

2. Высокая эффективность, безопасность и низкая стоимость (по сравнению с аналогами) делают предпочтительным выбор в пользу Назарела и Насобека в общей врачебной практике. ■

Литература

1. Ильина Н. И. Бронхиальная астма: оптимизации лечения и фармакоэпидемиологические аспекты // Consilium medicum. 2007. Т. 9, № 1. С. 26–35.
2. Лещенко И. В. Место и значение способа доставки ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии больных бронхиальной астмой // Consilium medicum. 2008. Т. 10, № 3. С. 76–79.
3. Фассахов Р. С. Новые возможности терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы // Лечебное дело. 2007. № 4. С. 41–45.
4. Цой А. Н., Архипов В. В. Контроль над бронхиальной астмой: каким он будет завтра? // Пульмонология. 2004. № 4. С. 92–104.
5. Abramson M. J., Puy R. M., Weiner J. M. Allergen immunotherapy for asthma // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. Vol. 4: CD001186.
6. Corren J., Manning B. E., Thompson S. F. et al. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study // J Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 113, № 3. P. 415–419.
7. Dahl R., Nielsen L. P., Kips J. et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma // Allergy. 2005. Vol. 60, № 7. P. 875–881.
8. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Published November 2006. <http://www.ginasthma.org>
9. Kopp M. V., Brauburger J., Riedinger F. et al. The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2002. Vol. 110. № 5. P. 728–735.
10. Rabe K. F., Vermeire P. A., Soriano J. B., Maier W. C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study // Eur. Respir. J. 2000. Vol. 16, № 5. P. 802–807.
11. Rees J. Asthma control in adults // BMJ. 2006. Vol. 332. P. 767–771.
12. Wilson A. M., O'Byrne P. M., Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and metaanalysis // Am. J. Med. 2004. Vol. 116, № 5. P. 338–344.

Современная базисная терапия аллергических ринитов:

- Быстрое устранение симптомов заболевания
- Высокое качество
- Хорошая переносимость
- Доказанная эффективность



НАЗАРЕЛ®

флутиказона пропионат, 50 мкг/доза, 120 доз
спрей назальный дозированный

Способ применения и дозы
Взрослым и детям 12 лет и старше: по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки, желательно утром. В некоторых случаях необходимо вводить по 2 дозы в каждый носовой ход 2 раза в день (максимальная суточная доза 400 мкг). После достижения терапевтического эффекта можно вводить поддерживающую дозу по 50 мкг в сутки в каждый носовой ход (100 мкг). Максимальная суточная доза не должна превышать 400 мкг (по 4 дозы в каждый носовой ход).
Детям в возрасте от 4 до 12 лет: по одной дозе (50 мкг) один раз в сутки в каждый носовой ход, желательно утром. Максимальная суточная доза не должна превышать 200 мкг в каждый носовой ход.
Показания: профилактика и лечение сезонного и круглогодичного аллергических ринитов. Взрослым и детям с 4-х лет.

Данная информация предназначена для медицинских специалистов. Перед назначением препарата ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению.

За дополнительной информацией обращайтесь:
 Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
 Россия, 119049 Москва, ул. Шаболова, д. 10, корп. 1 |
 Тел: +7 495 644 2234 | Факс: +7 495 644 2235 | www.teva.ru
 Группа компаний Тева: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |
 ООО «Ратифарм РУС» | JAVAX | PLIVA | ratiopharm

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	17.05–14.06	1 мес
Актуальные вопросы эндокринологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра эндокринологии и диабетологии, Москва	Эндокринологи, диabetологи, врачи других специальностей	18.04–29.04	0,5 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	04.05–30.06	1 мес
Актуальные вопросы дерматологии и венерологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	26.04–23.06	2 мес
Актуальные вопросы сомнологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	04.05–01.06	1 мес
Гастроэнтерология	РГМУ, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	16.05–24.06	1,5 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	12.05–08.06	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	10.05–06.06	1 мес
Кардиология	РМАПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	11.05–15.06	1, 25 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	10.05–21.06	0,5 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	24.05–21.06	1 мес
Неврология	РГМУ, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	23.05–17.06	1 мес
Неонатология	РГМУ, кафедра неонатологии, Москва	Неонатологи	16.05–24.06	1 мес
Оториноларингология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра оториноларингологии, Москва	Оториноларингологи	26.04–23.06	2 мес
Психосоматические расстройства	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра психиатрии и психосоматики, Москва	Врачи лечебных специальностей	25.04–07.06	1,5 мес
Поражение почек в практике терапевта	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Врачи лечебных специальностей	11.05–07.06	1 мес
Пульмонология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра детских болезней лечебного факультета, Москва	Пульмонологи	06.05–02.07	2 мес
Психотерапия	РМАПО, кафедра психотерапии и сексологии, Москва	Психотерапевты	18.05–15.06	1 мес
Педиатрия	РМАПО, кафедра педиатрии, Москва	Педиатры	05.05–02.06	1 мес
Ревматология	РМАПО, кафедра ревматологии, Москва	Ревматологи	03.05–31.05	1 мес
Современные вопросы ревматологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра ревматологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	16.05–27.06	1 мес
Сексология	РМАПО, кафедра психотерапии и сексологии, Москва	Сексологи	19.05–16.06	1 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, Москва	Терапевты	12.05–23.06	1 мес



Подпишитесь на электронную версию журнала "Лечащий Врач"

- ✓ Доставляется за **НЕСКОЛЬКО** минут!
- ✓ Полностью идентичен бумажной версии!
- ⚡ 60 кг сэкономленной бумаги дарят жизнь одному дереву!

Мы ждем Вас:

www.lvrach.ru (раздел "Подписка"),
тел.: +7(495) 725-4785

Реклама

The Practitioner
Лечащий Врач

Региональные представители издательства «Открытые системы»

Белгород (4722) 34-9573
Владивосток (4232) 51-9190
Волгоград (8442) 37-6843
Воронеж (4732) 59-5933
Екатеринбург (343) 216-2579
Казань (902) 711-1185
Краснодар (861) 267-0433
Красноярск (3912) 77-1111
Новосибирск (383) 251-5574
Омск (960) 986-5310
Оренбург (3532) 56-8547
Пермь (902) 834-7972
Ростов-на-Дону (863) 297-5042
Самара (846) 995-0799
Санкт-Петербург (812) 718-4133
Саратов (9272) 77-5773

belg@osp.ru
vladik@osp.ru
volga@osp.ru
vrn@osp.ru
ebg@osp.ru
kazan@osp.ru
kuban@osp.ru
kuhs@osp.ru
nsk@osp.ru
omsk@osp.ru
orb@osp.ru
perm@osp.ru
rnd@osp.ru
samara@osp.ru
spb@osp.ru
saratov@osp.ru

Омск

Томск

Новосибирск

Красноярск

Тверь (4822) 41-0964
Томск (3822) 76-0409
Тула (4872) 27-7933
Уфа (347) 253-1029
Ярославль (4852) 98-1296

tver@osp.ru
tomsk@osp.ru
tul@osp.ru
ufa@osp.ru
yar@osp.ru

Владивосток

Реклама



ЗИНАКСИН



-  Противовоспалительное средство растительного происхождения
-  Снижает интенсивность болевого синдрома
-  Восстанавливает подвижность суставов в составе комплексной терапии остеоартроза
-  Технология LipoCar обеспечивает высокую биодоступность



**Технология
направленного действия**



Реклама



Зинаксин: регистрационное удостоверение П N016143/01 от 30.11.2009 г.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ