

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 9 2011

Симпозиум



Коллоквиум



БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ. ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Воспалительные заболевания глотки
- Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей
- Буллезная эмфизема на фоне дисплазии соединительной ткани
- Бронхиальная астма и аллергический ринит
- Респираторные фторхинолоны
- Антибиотикотерапия острого синусита

ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Гипертоническая энцефалопатия
- Психозомоциональные и эректильная дисфункции у мужчин
- Алкоголь-ассоциированные состояния
- Стресс и сон
- Ургентные алкоголь-ассоциированные состояния

Страничка педиатра

- Фенилкетонурия у детей • Ювенильный артрит • Ведение детей с нарушениями ритма сердца • Лечение ринитов у детей-атопиков • Новые синбиотики в педиатрической практике

Актуальная тема

- Ксероз кожи

Новости фармрынка

- Остеопороз: залог безопасности лечения бисфосфонатами — правильная диагностика

Клинические исследования

- Ингаляции эфирными маслами • Эффективность иммуномодуляторов топического и системного действия при хроническом простом бронхите и хронической обструктивной болезни легких • Цитокиновый статус при аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекциях

ISSN 1560-5175





Bayer HealthCare



Авелокс®

Мощный импульс к выздоровлению!

АВЕЛОКС® – антибактериальный препарат последнего поколения фторхинолонового ряда

- Широкий спектр противомикробной активности – оптимальное решение для эмпирической монотерапии инфекций
- Быстрый регресс клинических симптомов
- Возможность ступенчатой терапии с быстрым переходом с парентерального применения на пероральный прием
- Единая дозировка, однократный прием в сутки
- Хорошая переносимость и высокая безопасность

Регистрационный номер: П N012034/01; П N012034/02. **Торговое название:** АВЕЛОКС®. **Международное непатентованное название:** моксифлоксацин. **Состав:** каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит моксифлоксацина гидрохлорид 436,8 мг (активное вещество), эквивалентный моксифлоксацину основанию 400 мг; 250 мл инфузионного раствора содержат в качестве активного вещества моксифлоксацина гидрохлорид моногидрат 436 мг, что эквивалентно 400 мг моксифлоксацину основанию. **Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство – фторхинолон. **Показания к применению:** для лечения у взрослых следующих инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: острый синусит; внебольничная пневмония; обострение хронического бронхита; неосложненные инфекции кожи и мягких тканей; осложненные инфекции кожи и подкожных структур; осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы; неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (в том числе сальпингиты и эндометриты). **Противопоказания:** гиперчувствительность к моксифлоксацину и любому другому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период лактации. **Побочные эффекты:** тошнота, диарея, боли в животе, рвота, симптомы диспепсии, преходящее повышение уровня трансаминаз, головокружение, головная боль, кандидозная суперинфекция, удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией. **Применение с осторожностью:** при заболеваниях ЦНС (в т.ч. заболеваниях, подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорожных припадков и снижающих порог судорожной активности; удлинении интервала QT, гипокалиемии, брадикардии, острой ишемии миокарда, при одновременном приеме с препаратами, удлиняющими интервал QT, и противомикробными средствами Ia и III классов; тяжелой печеночной недостаточности. **Способ применения и дозы:** возможна ступенчатая терапия – на начальных этапах лечения может применяться раствор Авелокса® для инфузий, затем для продолжения терапии при наличии показаний препарат может быть назначен внутрь в таблетках. Продолжительность лечения определяется тяжестью инфекции и клиническим эффектом.

Подробную информацию см. в инструкции по применению препарата.

ЗАО «БАЙЕР»

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02
www.bayerscheringpharma.ru

09.09-0573-RU

Реклама

Препарат, которому доверяет весь мир!

Авелокс®
моксифлоксацин

The Practitioner Лечащий Врач

№9/24.10.2011

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 № 1062

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все
исключительные (имущественные) права с момента получения
материалов от авторов принадлежат редакции.Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру
и сокращение текстов.Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Полное или частичное воспроизведение или
размножение каким бы то ни было способом материалов,
опубликованных в настоящем издании, допускается только
с письменного разрешения издательства «Открытые Системы».

Иллюстрации — Stock.XCHNG.

**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications**ПРЕЗИДЕНТ**

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина

ДИРЕКТОР ПО МАРКЕТИНГУ

Ольга Аралова

Уважаемые коллеги!

Наступившая осень ознаменована несколькими значительными событиями, о некоторых из них я хотела бы вам рассказать.

О позитивном: объявлены нобелевские лауреаты по медицине. Ими стали трое ученых: Брюс Бойтлер (США), Ральф Штейман (Канада) и Джулиус Хофман (Люксембург). Премия получена за исследование иммунной системы. По заявлению Нобелевского комитета: **«Лауреаты этого года произвели революцию в нашем понимании иммунитета и ключевых принципов его активации».**

Брюс Бойтлер и Джулиус Хофман награждены за исследования, касающиеся активации врожденного иммунитета. Ральф Штейман награжден за открытие дендритных клеток и их роли в адаптивном иммунитете. Данные их научных исследований помогут заставить иммунную систему противостоять развитию опухоли.

Сумма Нобелевской премии составляет 10 миллионов шведских крон или миллион евро.

Из прискорбных событий: умер основоположник Apple Стив Джобс. После долгой и мучительной борьбы (рак поджелудочной железы) он ушел из жизни в 56 лет, все же успев осуществить свою мечту: изменить окружающий мир. И мне, человеку очень далекому от рынка высоких технологий, безумно жаль, что современный мир потерял такого человека, как Стив Джобс. Потому что большинство людей принимают мир таким, каков он есть; они прекрасно знают, что сколько бы ты ни подпрыгивал на месте, а все равно не полетишь. И вот появляется человек, который говорит миру: я не хочу знать, что человеку не дано летать, отрывается от земли и... летит!!! И Стив Джобс был человеком-вызовом, вне рамок и условностей, он все же смог сделать мир интереснее, многограннее, красочнее.

Прекрасный пример для подражания, не правда ли?

**С наилучшими пожеланиями,
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, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

А. Л. Верткин, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

В. Л. Голубев, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Н. Денисов, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва

Н. А. Коровина, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва

В. Н. Кузьмин, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва

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

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

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

Г. И. Нечаева, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск

В. А. Петеркова, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

В. Н. Прилепская, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. Е. Ройтберг, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Г. А. Самсыгина, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. И. Скворцова, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

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

Г. И. Сторожаков, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

А. Г. Чучалин, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва

Н. Д. Юшук, 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. 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.

Октябрь 2011, № 9

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

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Актуальная тема

Новости фармрынка

Клинические исследования

Alma mater

Новости, события, факты	4
Возможности использования антисептических препаратов при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями глотки/ В. В. Вишняков	6
Современные режимы антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей/ А. А. Зайцев, Т. В. Пучнина, И. Ц. Кулагина	9
Лечение пациентов с буллезной эмфиземой на фоне дисплазии соединительной ткани в первичном звене здравоохранения/ М. В. Вершинина, С. Е. Говорова, Г. И. Нечаева, И. А. Ратынская	14
Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините/ И. В. Озерская, Н. А. Геппе, У. С. Малявина	17
Респираторные фторхинолоны в комплексном лечении больных с коморбидным обострением бактериального риносинусита и хронической обструктивной болезнью легких/ А. Ю. Овчинников, Г. Е. Дженжера	22
Клинические аспекты антибиотикотерапии острого синусита/ Е. В. Носуля	25
Роль нейропротекции в терапии гипертонической энцефалопатии/ В. Н. Минеев, В. И. Трофимов, Е. А. Бручкус, М. К. Зинакова, С. В. Щенникова	28
Взаимосвязь психоэмоциональных и эректильной дисфункций у мужчин, подвергшихся коронарному шунтированию/ С. А. Помешкина, Е. В. Помешкин, А. И. Неймарк, Е. В. Тавлуева, О. Л. Барбараш	32
Алкоголь-ассоциированные состояния в многопрофильном стационаре/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, А. Н. Комаровский	36
Стресс и сон/ С. П. Маркин	43
Под стекло/ В помощь практикующему врачу	48
Лечение urgentных алкоголь-ассоциированных состояний и клинических синдромов, сопряженных с употреблением этанола/ А. Л. Вёрткин, В. Г. Москвичев, А. С. Скотников	50
Фенилкетонурия у детей и ее лечение/ В. М. Студеникин, Т. Э. Боровик, Т. В. Бушуева	55
Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе. Часть 2. Алгоритм биологической терапии юношеского артрита/ Е. И. Алексеева, Т. М. Бзарова	60
Анализ наиболее распространенных проблем в диагностике, лечении и ведении детей с нарушениями ритма сердца в сети первичной медицинской помощи/ М. А. Школьников, М. С. Харлап, С. А. Арсеньева, И. В. Абдулатипова, Г. Г. Осокина	67
Подходы к лечению ринитов у детей-атопиков (выбор топических антигистаминных средств в педиатрической практике)/ В. А. Ревякина	73
Применение новых синбиотиков в педиатрической практике/ Л. В. Феклисова	76
Ксероз кожи. Часть 1: патогенез/ Ю. А. Галлямова, О. А. Баранова	79
Остеопороз: залог безопасности лечения бисфосфонатами — правильная диагностика	82
Использование ингаляций эфирными маслами в реабилитации детей с повторными заболеваниями/ Н. А. Красавина, А. Н. Биянов, С. Е. Старцева	83
Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодуляторов топического и системного действия при хроническом простом бронхите и хронической обструктивной болезни легких/ Е. И. Алтынбаева, С. Н. Теплова, Г. Л. Игнатова, О. В. Родионова, А. Н. Егоров	86
Сравнительный анализ цитокинового статуса при аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекциях/ Ю. А. Климова, А. К. Токмалаев, И. П. Балмасова	92
Последипломное образование	96

Профилактика опухолей молочной железы

В сентябре в Барнауле завершилась научно-практическая конференция «Актуальные вопросы патологии репродукции», в ходе которой ведущие медицинские специалисты обсудили широкий спектр вопросов репродукции, в том числе гормональную терапию. Эксперты рассмотрели вопрос приема гормональных препаратов с позиций пользы и риска, в том числе в отношении молочных желез, контроль состояния которых является одним из самых важных при инициации и проведении гормонотерапии.

Рак молочной железы по-прежнему остается растущей проблемой в России и на сегодняшний день является наиболее часто диагностируемым видом рака у женщин. Ежегодно в стране регистрируется свыше 50 тысяч новых случаев этого заболевания, более 22 тысяч пациенток погибают от злокачественных новообразований.

К факторам риска рака молочной железы относятся возраст, неблагоприятная наследственность и ряд обстоятельств, связанных с изменением гормонального фона организма и увеличивающих влияние на молочную железу половых гормонов. Роль пролактина в развитии рака молочной железы до конца не изучена. Возможно, существует связь между увеличением риска этого заболевания и умеренным повышением уровня пролактина, не сопровождающимся подавлением эстроген-продуцирующей функции яичников.

Ирина Кузнецова, д.м.н., профессор, гинеколог-эндокринолог (кафедра акушерства и гинекологии РМАПО, г. Москва): «Действительно, прием гормональных препаратов может стать причиной повышения уровня пролактина в крови. Риск рака молочной железы при этом не стоит переоценивать, так, к примеру, прием контрацептивных гормональных средств никак не влияет на риск рака, а заместительная гормональная терапия незначительно увеличивает этот риск в зависимости от вида терапии, ее длительности и возраста, в котором начат прием гормонов. Но есть и другая сторона проблемы — переносимость гормонотерапии. Болезненное нагрубание молочных желез часто становится поводом для отказа от гормонов, хотя, если оно обусловлено повышением секреции пролактина, этот побочный симптом можно легко устранить. Одновременно устраняется вероятный фактор риска избыточной пролиферации и рака молочной железы. Кроме того, нормализация уровня пролактина улучшает условия функционирования репродуктивной системы и уменьшает риск развития некоторых хронических заболеваний (например, остеопороза) и даже опухолевых процессов. Если у пациентки обнаружена гиперпролактинемия, основным способом терапии является медикаментозное лечение при помощи агонистов дофамина».

Как считают специалисты, ранняя диагностика может помочь предотвратить риск раз-

вития рака молочной железы, заболеваемость которым за последние 10 лет выросла на 70%.

«Как показывает практика, своевременное выявление эндокринных заболеваний и их лечение снижают риск возникновения рака молочной железы на 50%. Рак молочной железы можно предотвратить, если вовремя обращаться к врачу», — говорит профессор Ирина Кузнецова.

Современные подходы к лечению хронической почечной недостаточности

6–7 октября 2010 года в Москве прошел научно-практический семинар «Современные методы лечения хронической почечной недостаточности».

В нашей стране около двух тысяч детей страдают хронической почечной недостаточностью (ХПН). Пациентам с этим тяжелым заболеванием необходимо проведение диализа — очищение крови с помощью специального аппарата «искусственная почка». До недавнего времени было невозможно оказать такую медицинскую помощь всем, кому она требовалась. В 2008 году только 586 детей с ХПН проходили процедуру диализа. А 1142 ребенка с ХПН фактически были обречены на медленное угасание, получая лишь консервативное лечение.

В 2010 году ситуация начала кардинально улучшаться благодаря тому, что по инициативе Фонда помощи и защиты детей и подростков «МЫ ВМЕСТЕ» в различных регионах страны начали открываться новые детские диализные центры. За это время создано 50 центров, что позволяет решать проблему оказания гемодиализной помощи детям.

Детские диализные центры позволяют оказывать детям с ХПН высококачественную медицинскую помощь в соответствии с европейскими стандартами. Эти медицинские учреждения оснащены самым современным оборудованием от ведущего мирового производителя — Fresenius Medical Care (Германия). Аппараты «искусственная почка» последнего поколения дают возможность осуществлять полный компьютерный контроль проведения процедур.

Первые итоги работы новых детских диализных центров, открытых в регионах, были подведены на семинаре «Современные методы лечения хронической почечной недостаточности».

Семинар открыл главный нефролог Минздрава РФ, д.м.н., проф., зав. кафедрой нефрологии и гемодиализа ФППОВ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Е. М. Шилов; зав. центром гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДГКБ Святого Владимира, главный специалист Департамента здравоохранения г. Москвы по детскому гемодиализу, к.м.н., доцент Д. В. Зверев; зав. отделением нефрологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, д.м.н., проф. А. Н. Цыгин.

Проект Фонда «МЫ ВМЕСТЕ» объединил усилия представителей органов власти, бизнес-сообщества и врачей. Благодаря этому появилась возможность полностью обеспечить диализом всех российских детей, которые нуждаются в данном виде медицинской помощи.

Новый план действий

Москва, 11 октября 2011. На проходящем на этой неделе в Москве «Форуме ЦРТ-6 в Восточной Европе и Центральной Азии» Европейское региональное бюро Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) представило новый план действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ) в Европейском регионе ВОЗ на 2011–2015 гг. Этот план был разработан Региональным бюро ВОЗ в консультации с государствами-членами, партнерскими организациями и сообществами. Он был утвержден Европейским региональным комитетом ВОЗ 15 сентября 2011 г. на сессии, которая проходила в Баку (Азербайджан).

«Новый комплексный план действий разработан в условиях беспрецедентно широкого консультативного участия всех заинтересованных сторон, включая пациентов и сообщества, в которых распространена эта инфекция», — сказал Ханс Клюге, специальный представитель Регионального директора по М/ШЛУ-ТБ в ЕРБ ВОЗ. — Проблема имеет искусственное происхождение — результат неправильного лечения или плохого контроля воздушно-капельной передачи инфекции, и нам необходимо широкое участие всех для того, чтобы преодолеть ущерб, нанесенный самим человеком».

План предусматривает применение новых диагностических методик, моделей оказания помощи, ориентированных на пациента, и развития соответствующих служб, с учетом требований и запросов конкретных групп населения. Он включает бюджеты, целевые показатели и календарные сроки; шесть стратегических направлений, таких как сотрудничество по разработке более эффективных препаратов, вакцин и диагностических тестов, а также семь областей вмешательства, таких как улучшение доступа к услугам диагностики и лечения. Страны примут на себя обязательство разработать национальные планы действий по борьбе с МЛУ туберкулеза, обеспечить наличие необходимых структурных мощностей, повышать уровень общественной осведомленности, используя Интернет и связи с гражданским обществом, а также проводить работу по различным секторам.

Области вмешательства Европейского плана действий находятся в полном соответствии с целями Глобального плана «Остановить туберкулез» на 2011–2015 гг. и с резолюцией Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA62.15, призывающей страны добиваться

всеобщего доступа к услугам диагностики и лечения М/ШЛУ-ТБ. Европейские целевые показатели, которые необходимо достичь к концу 2015 г., следующие:

- снизить на 20% долю случаев МЛУ-ТБ среди ранее леченных пациентов;
- добиться выявления по меньшей мере 85% от общего расчетного числа случаев МЛУ-ТБ;
- обеспечить успешное лечение не менее 75% от общего числа зарегистрированных пациентов с МЛУ-ТБ.

Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией дал высокую оценку плану действий и готов предоставить финансовую поддержку тем государствам, которые со своей стороны также повысят уровень финансовой приверженности.

Восемь российских ученых стали лауреатами первого конкурса научных работ в области химии, биологии и фармацевтики «Авангард Знаний»

На Фестивале науки наградили авторов лучших научных работ в области кардиологии и онкологии и обсудили возможности частно-государственного партнерства для инновационного развития российской науки.

7 октября 2011 года на IV Всероссийском Фестивале науки прошла церемония вручения премий победителям первого всероссийского конкурса «Авангард Знаний». Четыре исследовательские работы в области онкологии и четыре в области кардиологии были признаны экспертным жюри наиболее перспективными с научной точки зрения. Их авторы получили денежную премию от организаторов, а также возможность продолжить начатые исследования в партнерстве с российскими институтами развития.

Награждение победителей прошло в рамках интерактивной дискуссии «Частно-государственное партнерство: бизнес и наука», в которой приняли участие представители российского научного сообщества, государства, бизнеса, а также российских институтов развития — «Сколково», «РВК» и «Роснано». Участники дискуссии обсудили различные модели эффективных частно-государственных партнерств, стимулирующих инновационное развитие российской науки. В качестве примеров были взяты области исследований, затронутые в работах победителей, — биоинформатика, использование стволовых клеток, персонализированная медицина и системы направленной доставки терапевтических агентов.

Александр Тюкавин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, заведующий НИЛ системного кровообращения Института

экспериментальной медицины Федерального научного центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова, победитель конкурса «Авангард Знаний 2011» по направлению «Кардиология»: «Инновационные исследования и разработки в таких социально-значимых областях, как кардиология и онкология, — важнейшая задача, которая стоит сегодня перед современной медициной в России и в мире. Так, в России от болезней сердечно-сосудистой системы ежегодно умирает 1 млн 300 тысяч человек, и именно новые эффективные способы лечения этих заболеваний способны снизить эти ужасающие показатели смертности. Компания «АстраЗенека», которая проводит конкурс «Авангард Знаний», предлагает реальную помощь ученым в осуществлении инновационных исследований. Благодаря такой поддержке мы можем продолжить начатую работу и внести значительный вклад в решение проблемы высокой смертности от социально-значимых заболеваний в России».

Международная школа «Лучевая диагностика заболеваний головы и шеи»

Москва, Россия. 4 октября в ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (МОНИКИ) при поддержке компании Philips прошла Международная школа «Лучевая диагностика заболеваний головы и шеи» с участием американского профессора С. К. Мукхерджи (Suresh K. Mukherji) и доктора медицинских наук, профессора В. М. Свиштушкина. Научные доклады и семинары были посвящены новейшим тенденциям в области диагностики заболеваний челюстно-лицевой зоны, новым возможностям хирургического лечения с использованием точных диагностических данных. В школе приняли участие более 250 врачей-рентгенологов и специалистов клинического профиля Центрального федерального округа РФ. «Я очень рад, что у меня есть возможность в аудитории российских врачей говорить о важной проблеме. Диагностика заболеваний головы и шеи — непростой предмет, но от этого напрямую зависят жизни наших пациентов», — комментирует профессор Суреш К. Мукхерджи.

Значительная доля рентгенологических исследований приходится на область головы и шеи. Современные диагностические методы, уровень визуализации, достигаемый с помощью оборудования последнего поколения, раскрывают перед врачами новые возможности и в то же время требуют тщательного изучения, обсуждения в научных кругах, практического опыта.

«На Западе, — отмечает заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, д.м.н., про-

фессор, академик РАМН Терновой С. К., — к лучевой диагностике заболеваний головы и шеи уже многие годы относятся с большим вниманием. Специалисты ежегодно обсуждают эту проблему в рамках Конгресса Европейского общества по лучевой диагностике головы и шеи, Европейского конгресса радиологии в Вене, также отдельная секция по лучевой диагностике этой области работает на Конгрессе Общества радиологов Северной Америки (ОРСА) в Чикаго. Сегодня с помощью современных методов можно успешно диагностировать как онкологические заболевания в области головы и шеи, так и воспалительные процессы. Главное — грамотная трактовка диагностических данных. Я нахожу очень важным то, что МОНИКИ принимает у себя Международную школу, которая призвана подготовить профессиональные кадры в этой области». По словам член-корр. РАМН, профессора Васильева А. Ю., очень важно, чтобы о новых методах лечения заболеваний головы и шеи узнавали не только столичные, но и региональные специалисты. «Сегодня высокий уровень оказания медицинской помощи — это государственный приоритет в области здравоохранения. Он может быть обеспечен, в том числе, благодаря таким международным конференциям, где западные специалисты демонстрируют свой подход к проблематике, а российские врачи делятся своим опытом», — говорит профессор.

«Голова и шея — место расположения многих жизненно важных органов, отвечающих за ключевые функции человеческого организма. Одновременно они могут быть подвержены самым различным заболеваниям и рискам. Еще несколько лет назад было намного сложнее проводить диагностику заболеваний именно этой локализации, — утверждает д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики М. В. Вишнякова. — Появление томографов последнего поколения позволило говорить о новом уровне диагностики и лечения заболеваний этой области. Одновременно с ростом информативности диагностических исследований изменились и возможности хирургии: специалисты-клиницисты теперь имеют в своем «арсенале» более широкий спектр методов эффективного лечения, в частности, малоинвазивные и эндоскопические операции, проводящиеся под контролем высокоточных средств визуализации».

«Потенциал новейших технологических разработок в области диагностического оборудования раскрывается в полной мере, когда специалисты — представители разных школ, как сегодня, обсуждают перспективы их клинического применения, делятся практическим опытом, предлагая свое видение использования тех или иных методов во благо пациента», — добавляет Владимир Габриелян, глава сектора Philips «Здравоохранение», Россия, Украина, Белоруссия, Кавказ и Центральная Азия.



Возможности использования антисептических препаратов при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями глотки

В. В. Вишняков, доктор медицинских наук, профессор
МГМСУ, Москва

Ключевые слова: фарингит, назофарингит, местные антисептические препараты, Себедин, хлоргексидин, бензидамин, Стрепсилс, болевой синдром в глотке.

Воспалительные заболевания глотки — одна из наиболее частых причин обращения к врачу. В общей структуре воспалительных заболеваний глотки фарингит занимает одно из ведущих мест. Фарингит — воспаление слизистой оболочки глотки. Различают острый и хронический фарингит. В ряде случаев, когда удается установить преимущественное поражение слизистой оболочки той или другой части глотки, выделяют назофарингит, т. е. воспаление слизистой оболочки носовой части глотки — носоглотки, и мезофарингит — наиболее распространенную форму фарингита, при которой поражается слизистая оболочка ротовой части глотки, хорошо обозримой через зев.

Острый фарингит может быть самостоятельным заболеванием, а также

развиваться при острых респираторных заболеваниях дыхательных путей. Развитию острого фарингита могут способствовать прием горячей и холодной пищи (питья), вдыхание холодного воздуха, а также воздуха, содержащего вредные примеси или производственную пыль. При остром воспалении слизистой оболочки глотки может возникать инфильтрация мелкоклеточными элементами, появляется ее отечность и гиперемия, слизистые железы увеличивают продукцию секрета, лимфоидные гранулы могут отекают и увеличиваться в размерах.

При остром фарингите больной сначала жалуется на ощущение резкой сухости, жара в глотке, боль при проглатывании пищи и слюны. В дальнейшем вследствие повышенного отделения слизи отмечается учащение и резкая болезненность глотательных движений.

Хронический фарингит может быть как самостоятельным заболеванием,

так и одним из проявлений хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, нарушения обмена веществ, воздействия профвредностей, злоупотребления алкоголем и курением.

Клинические проявления хронического фарингита весьма разнообразны. При всех формах хронического фарингита у больных возникает ощущение сухости, наличия инородного тела в глотке, стойкая умеренная боль в этой области.

В комплексное лечение острого и хронического фарингита включают местные антисептические препараты. Наиболее известные и часто назначаемые препараты: Себедин — таблетки для рассасывания. Основным действующим веществом является хлоргексидин. Анальгезирующий эффект обеспечивается наличием тетракаина. Назначается детям 3–14 лет по 2–3 таблетки в сутки, интервал между приемами 4–6 ч, детям старше 14 лет и взрослым — по 4 таблетки

в сутки, интервал между приемами 4 ч, продолжительность курса лечения 7–10 дней, рассасывать, не разжевывая. Гексорал в виде аэрозоля для местного применения в основе своей имеет антисептик гексетидин. Флаконы по 200 мл. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также грибов, обладает гемостатическим действием. Орошать или полоскать глотку три раза в день после еды.

Гексетидин содержит также препарат Стопангин. Он представляет собою аэрозоль во флаконах по 30 и 45 мл. Для полоскания предназначена лекарственная форма во флаконах по 100 мл. Кроме гексетидина в состав препарата входят метилсалицилат, эфирные масла. Обладает антисептическим действием. Аэрозоль впрыскивают в полость рта при задержанном дыхании по 1 дозе вправо и влево 2–3 раза в день, интервал между процедурами составляет 6 ч. Неразбавленным раствором у взрослых полощут полость ротоглотки 3–4 раза в день после еды, у детей смазывают слизистую оболочку с интервалом не менее чем 4 ч. Продолжительность лечения не более 7 дней. В Тантум Верде действующим средством является бензидамин. Он обладает противовоспалительным, анальгезирующим действием. Стабилизирует клеточные мембраны, ингибирует синтез простагландинов. Назначается детям до 6 лет в виде спрея по 1 дозе на каждые 4 кг массы тела с интервалом в 3 ч, детям 6–12 лет — по 2 дозы вправо и влево каждые 3 ч, взрослым — по 4–8 доз каждые 3 ч. Йокс активен в отношении грибов, вирусов, простейших. Обладает противомикробным и противовоспалительным действием. Выпускается в виде аэрозоля для орошения полости рта. Флаконы для полоскания по 50 и 100 мл. Активное вещество повидон-йод. Аэрозоль впрыскивают в полость рта по 1 дозе вправо и влево 2–4 раза в день с интервалом в 4 ч. Раствор перед употреблением следует разбавить: 1/2 чайной ложки на 100 мл воды. Полоскание полости ротоглотки проводят 2–4 раза в день. Препарат Нео-ангин, таблетки для рассасывания. Действующая основа его — 2,4-дихлорбензилэтанол, ментол, п-пентил-м-крезол. Антисептическое действие в отно-



шении грамположительных и грамотрицательных бактерий, вызывающих инфекционные заболевания полости рта, глотки, гортани. Назначается детям старше 6 лет и взрослым по 1 таблетке до 6 таблеток в сутки. Таблетки рассасывают, повторяя прием их с интервалом в 3 ч. Применять не более 5 дней.

В нашей клинике проводилось исследование, направленное на сравнение эффективности применения

различных лекарственных форм при болевом синдроме в глотке. При использовании лекарственных форм в виде спрея часть лекарства проглатывается и происходит наименьший контакт со слизистой оболочкой глотки, быстро вымывается слюной, активные компоненты из-за недостатков формы выпуска не могут действовать на труднодоступные участки слизистой оболочки полости рта и глотки. У лекарственных средств

КАШЕЛЬ НЕ ВОВРЕМЯ? ВОТ НЕЗАДАЧА...

НАШИ СИРОПЫ - ВАША УДАЧА!

БРОНХОЛИТИН® и БРОНХИТУСЕН®

Сиропы от кашля с антисептическим действием

Эффективны при лечении:

- острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей
- острых хронических бронхитов
- бронхиальной астмы и коклюша

РЕКЛАМА

ИЗВЕСТНЫ В РОССИИ УЖЕ БОЛЕЕ 30 ЛЕТ

Рег. удостоверение: П-8-242 Н 008563/07.07.2004 г.



в виде раствора для полосканий наименьший контакт со слизистой оболочкой глотки и самая небольшая по времени среди всех форм выпуска продолжительность действия активных компонентов. Таблетки для рассасывания действуют сразу после начала применения. Лекарственная форма в виде таблетки для рассасывания в отличие от других форм выпуска позволяет действующему веществу эффективно воздействовать на всю поверхность слизистой оболочки глотки, включая даже труднодоступные участки. У таблеток для рассасывания самая большая по времени продолжительность действия активных компонентов среди всех форм выпуска (рис. 1 и 2).

В нашей клинике проводились исследования по сравнению эффективности таблеток для рассасывания Стрепсилс и Стрепсилс Плюс при купировании болевого синдрома в глотке, а также чтобы определить показания к применению для каждого препарата по степени выраженности болевого синдрома и скорости купирования воспаления в глотке. Исследование проводилось с июня 2010 по сентябрь 2010 г. на базе клиники и поликлиники кафедры ЛОР-болезней МГМСУ.

В проводимое нами исследование включались пациенты с болью в глотке, которым было показано симптоматическое лечение таблетками для рассасывания. В эту группу вошли пациенты с различными формами фарингита. Пациенты не принимали никаких лечебных препаратов за 6 часов до начала исследования и не получали антибиотиков после начала исследования. С каждого пациента было получено информированное согласие.

Степень воспалительных изменений в глотке определяли по 4-балльной шкале (от 0 — отсутствие до 3 — тяжелое).

Проводилось 5-дневное исследование. Пациенты получали два типа таблеток для рассасывания Стрепсилс или таблетки для рассасывания Стрепсилс Плюс, брошюру пациента.

В первый день вначале пациентам было необходимо оценить степень дискомфорта в глотке, используя 9-балльную шкалу (от 0 — «отсутствует» до 8 — «очень сильный»). Сразу после этого пациенты принимали таблетку для рассасывания Стрепсилс Плюс в качестве первой дозы до медленного растворения ее в полости рта. Дальнейшая оценка пациентами дискомфорта в глотке проводилась с 15-минутными интервалами в течение 90 минут. В каждый момент оценки пациенты отмечали время и степень облегчения боли, используя 5-балльную шкалу (от 0 — «нулевое» до 4 — «отличное»). Согласно протоколу через 90 минут в качестве второй дозы принимались таблетки Стрепсилс. Пациенты могли принимать до восьми раз в день любую таблетку для рассасывания, которая им понравилась. В 17 часов вечера каждый день пациенты отмечали степень дискомфорта в глотке, количество таблеток для рассасывания Стрепсилс Плюс и Стрепсилс, принятых с момента последнего обследования, и таблетки для рассасывания, которые они предпочитали принимать в этот день.

После первого приема таблеток для рассасывания разрешался прием анальгетиков и антибиотиков, но их использование отмечалось.

Вечером пятого дня исследования пациенты оценивали общую эффективность таблеток для рассасывания, используя пятибалльную шкалу (0 — «очень плохо» до 4 — «очень хорошо»), и рассказывали врачу о побочных реакциях. Тяжесть воспалительных изменений в глотке у каждого пациента оценивалась в сравнении с начальной картиной и фиксировалась. Кроме того, отмечалось количество оставшихся таблеток для рассасывания каждого типа, детали изменения приема препаратов, побочные реакции и причины отмены. ■

Литература

1. Benrimoj S. I., Langford J. H., Homan H. D. et al. // Fund Clin Pharmacol. 1999; 13: 189.
2. Burke P. // Practitioner. 1993; 237: 854–856.
3. Butler C. C., Rollnick S., Pill R. et al. // Br Med J. 1998; 317: 637–642.
4. Butler C. C., Rollnick S., Kinnersley P. et al. // Br J General Pract. 1998; 48: 1865–1870.
5. Christian J., Largey P. M., Shaw H. et al. // Pharmacol Res. 1999; 39: 104.
6. Battist N. The evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of flurbiprofen mouth wash and 100 mg tablets in oral medicine // Minerva Stomatol. 1994, 43: 4: 141–144.
7. Benrimoj S. I., Langford J. H., Homan H. D. et al. Efficacy and safety of the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg in the treatment of sore throat. Fundament // Clin. Pharmacol. 1999, 13: 189.
8. Benrimoj S. I., Langford J. H., Christian J. et al. Efficacy and tolerability of the anti-inflammatory throat lozenge Flurbiprofen 8.75 mg in the treatment of sore throat // Clin. Drug Invest. 2001, 21: 3: 183–193.
9. Bulter C. C., Rollnick S., Pill R. et al. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients prescriptions of antibiotics for sore throats // BMJ. 1998, 3: 17: 637–642.
10. Critchley I. A., Sahm D. F., Thornsberry C. et al. Antimicrobial susceptibilities of Streptococcus pyogenes isolated from respiratory and skin tissue infectious: United States LIBRA surveillance date from 1999 // Diagnostic microbiology and infectious disease. 2002, 42, 129–135.
11. Dagnelie C. F., Toun-Otten F., Kuyvenhoven M. M. et al. Bacterial flora in patients presenting with sore throat in Dutch general practice // Fam. Pract. 1993, 10: 3, 371–177.
12. Del Mar C. B., Glasziou P. P. Do antibiotics shorten the illness of sore throat. Oxford: Cochrane Collaboration, 1997.
13. Gossel T. A. Sore throat // U. S. Pharmacist. 1985, 10: 24–29.

Современные режимы антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей

А. А. Зайцев, кандидат медицинских наук

Т. В. Пучнина

И. Ц. Кулагина

Госпиталь им. Н. Н. Бурденко, Москва

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибиотики, антибактериальная терапия, внутривенные цефалоспорины III, амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны.

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) являются одними из наиболее распространенных заболеваний человека и до настоящего времени занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней. Так, в отношении заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП) известно, что ежегодно общее число взрослых больных ВП в пяти европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3 млн человек, в США регистрируется порядка 5–6 млн случаев заболевания, а в РФ расчетные данные говорят о 1,5 млн заболевших в год [1–3]. Хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в странах Евросоюза и Северной Америки страдают от 4% до 10% взрослого населения [4]. При этом в структуре общей смертности среди лиц старше 45 лет ХОБЛ занимает 4-е место, уступая только сердечно-сосудистым, цереброваскулярным заболеваниям и пневмонии, ежегодно становясь причиной смерти более 2,75 млн человек [5]. Кроме всего прочего, эксперты ВОЗ прогнозируют, что к 2020 г. общемировая распространенность ХОБЛ переместится с 12-го места на 5-е, а смертность от этого заболевания к 2030 г. удвоится [6].

Этиология ИНДП

В этиологии ВП преимущественное значение имеют *Streptococcus pneumoniae*, выявляемый в 30–50% случаев заболевания [7], и «атипичные» микроорганизмы, на долю которых приходится от 8% до 30% — *Chlamydophila pneumoniae*,

Mycoplasma pneumoniae и *Legionella pneumophila* [8]. *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* встречаются реже (3–10%). Гемофильная палочка выявляется чаще всего у больных ВП с сопутствующей хронической бронхолегочной патологией, у курильщиков. Клиническое значение *K. pneumoniae*, *S. aureus* и *P. aeruginosa* возрастает при наличии таких факторов риска, как алкоголизм, проживание в домах престарелых, наличие сопутствующих заболеваний, длительная терапия пероральными кортикостероидами и частые/повторные курсы антибактериальной терапии [9, 10]. *P. aeruginosa* выделяется, как правило, у больных с бронхоэктатической болезнью, муковисцидозом.

Основными возбудителями инфекционного обострения ХОБЛ являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, удельный вес которых, по данным различных исследователей, составляет 13–46%, 7–26% и 9–20% соответственно [11–13]. Реже из образцов мокроты больных ХОБЛ выделяют *Haemophilus parainfluenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и представителей семейства Enterobacteriaceae [14, 15]. Удельный вес «атипичных» возбудителей — *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae* в развитии обострений составляет порядка 5%, однако точная распространенность данных инфекций пока неизвестна. Так, в одних исследованиях маркеры острой хламидийной инфекции выявляются в 5–10% случаев [16], а в других отсутствуют [17]. Порядка 30% обострений ХОБЛ имеют вирусную природу [18, 19]. Чаще всего выявляют риновирусы — 20–25%, реже вирусы гриппа — 3–10% [13, 20]. Кроме всего прочего, доказано, что вирусная инфекция служит неким «проводни-

ком» развития обострения в более чем 50% случаев [21].

Антибиотикорезистентность основных возбудителей ИНДП

Существенную проблему представляет растущая во всем мире резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину. Так, по данным многоцентрового исследования Alexander Project, распространенность резистентных штаммов пневмококка варьирует от 0% до 56% [22]. При этом устойчивость *S. pneumoniae* к пенициллину часто ассоциируется с резистентностью к другим группам антибиотиков (макролиды, тетрациклины). Данные о резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* в Российской Федерации в 2006–2009 гг. представлены в табл. 1. Они свидетельствуют о том, что уровень устойчивости пневмококков к пенициллину в нашей стране остается стабильным и не превышает 10%, при этом в большинстве случаев выявляются умеренно резистентные штаммы [23]. В то же время к основному антибиотику, применяемому в амбулаторной практике, — амоксициллину частота умеренно резистентных штаммов не превышает 0,4%. Уровень устойчивости *H. influenzae* к аминопенициллинам в России также остается низким, составляя 4,7% [24].

Современные режимы антибактериальной терапии ВП

Алгоритм эмпирической антибиотикотерапии ВП представлен в табл. 2. Целесообразно выделять группы пациентов с ВП, различающиеся по степени тяжести заболевания, наличию сопутствующей патологии и предшествующему приему антибактериальных препаратов, что в свою очередь позволяет актуализировать круг потенциальных возбудителей заболевания и, соответ-

Таблица 1

Частота (%) умеренно резистентных и резистентных *Streptococcus pneumoniae* в России в 2006–2009 гг. (данные Пегас-III) [23]

Антибиотики	Лекарственно-устойчивые <i>S. pneumoniae</i>	
	Умеренно резистентные, %	Резистентные, %
Пенициллин	9,1	2,1
Амоксициллин	0,4	0
Амоксициллин/клавуланат	0,4	0
Цефтриаксон	0,4	0,6
Азитромицин	0,9	6,4
Кларитромицин	1,6	5,7
Спирамицин	1,0	5,3
Клиндамицин	0,2	4,3
Левифлоксацин	0	0
Моксифлоксацин	0	0
Гемифлоксацин	0	0
Тетрациклин	3,1	21,5
Ко-тримоксазол	22,4	16,6

Таблица 2

Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у взрослых [1]

Группа	Антибактериальная терапия	Примечание
Лечение в амбулаторных условиях		
Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие в течение последних 3 месяцев антибиотики	Амоксициллин или макролид*	Прием антибиотиков внутрь
Больные с сопутствующими заболеваниями или принимавшие в течение последних 3 месяцев антибиотики	Амоксициллин/клавуланат ± макролид или новые фторхинолоны**	
Лечение в условиях стационара		
Отделение общего профиля	Бета-лактамы*** + макролид (в/в или внутрь) или новые фторхинолоны**** в/в	Предпочтительна ступенчатая терапия
Отделение интенсивной терапии	Бета-лактамы + макролид (в/в) или новые фторхинолоны + цефалоспорины*****	

Примечание: * азитромицин, кларитромицин, рокситромицин; ** левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин; *** бензилпенициллин, амоксициллин/клавуланат, цефотаксим, цефтриаксон; **** левофлоксацин, моксифлоксацин; ***** цефотаксим, цефтриаксон.

ственно, определить направления антибактериальной терапии. В соответствии с данным подходом выделяют пациентов с ВП нетяжелого течения, не требующих госпитализации и наблюдающихся в амбулаторных условиях, пациентов с ВП, требующих госпитализации, и больных с тяжелым течением ВП [1].

В отношении амбулаторных пациентов с нетяжелой ВП можно также провести разделение на две группы, которые различаются между собой по этиологической структуре и тактике антибактериальной терапии. В первую группу включены пациенты без сопутствующих заболеваний, не принимавших в последние 3 месяца антибактериальные препараты. В качестве

средств выбора рекомендуются амоксициллин или «современные» макролидные антибиотики (азитромицин, кларитромицин). Макролидам следует отдавать предпочтение при непереносимости бета-лактамов антибиотиков или при подозрении на атипичную этиологию заболевания (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*). В то же время использование «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) у пациентов без сопутствующей патологии и/или при отсутствии факторов риска инфицирования лекарственно-устойчивыми пневмококками не приветствуется, так как широкое использование препаратов данной группы может привести к селек-

ции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [3].

Во вторую группу включены пациенты, получавшие в последние 3 месяца антибактериальные препараты, и больные сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, дефицит массы тела, курение). Учитывая вероятность участия в этиологии заболевания полирезистентных пневмококков¹, грамотрицательных микроорганизмов² (в том числе обладающих некоторыми механизмами антибиотикорезистентности), а также ко-инфекции, пациентам данной группы рекомендовано проведение комбинированной терапии — «защищенный» аминопенициллин + макролид. Альтернативой может быть применение «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин). Режимы дозирования препаратов представлены в табл. 3.

Рекомендуемый режим приема антибактериальных препаратов при нетяжелой ВП — пероральный. Парентеральное введение антибиотиков при нетяжелой ВП должно применяться лишь в единичных случаях (например, предполагаемая низкая комплаентность больного). В таких случаях применяются цефалоспорины III поколения (желательно, цефтриаксон). Антибактериальная терапия при нетяжелой ВП может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела (< 37,5 °C) в течение 3–4 дней. При таком подходе средняя продолжительность терапии составляет 7–10 дней. В случае наличия клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной или хламидийной этиологии ВП продолжительность терапии составляет 14 дней.

У пациентов с ВП, требующей госпитализации, стартовая терапия предполага-

¹ Факторы риска антибиотикорезистентных *S. pneumoniae*: возраст > 65 лет, терапия бета-лактамами в течение последних 3 месяцев, хронический алкоголизм, иммунодефицитные заболевания/состояния (включая терапию системными глюкокортикоидами).

² Факторы риска грамотрицательных энтеробактерий: обитатели домов престарелых, сопутствующие сердечно-сосудистые (например, застойная сердечная недостаточность) и бронхолегочные (например, ХОБЛ) заболевания, проводимая антибактериальная терапия.

ет использование парентеральных антибиотиков, при этом предпочтительным является использование ступенчатой терапии. Рекомендованными режимами терапии являются парентеральные бета-лактамы (бензилпенициллин, ампициллин, «ингибиторозащищенные» аминопенициллины, цефалоспорины III поколения) в комбинации с «современными» макролидами (азитромицином либо кларитромицином) для перорального приема. Доказано, что наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания пациентов в стационаре [1, 3]. Кроме того, комбинированная терапия «бета-лактамы + макролид» характеризуется более низкой частотой неэффективности терапии по сравнению с монотерапией [25, 26]. Альтернативным режимом лечения является ступенчатая терапия «респираторными» фторхинолонами (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Режим терапии в случае тяжелой ВП у госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) пациентов должен быть направлен против *S. pneumoniae*, *Legionella* spp., представи-

телей рода *Enterobacteriaceae*. В этой связи препаратами выбора для лечения ВП в ОРИТ являются внутривенные цефалоспорины III поколения или «ингибиторозащищенные» пенициллины (амоксиклав/клавуланат) в комбинации с макролидами для внутривенного введения (эритромицин, кларитромицин, спирамицин и азитромицин). Альтернативой является парентеральное использование «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) в комбинации с цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). В случае тяжелой ВП, вызванной *P. aeruginosa*³, препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем), ципрофлоксацин. Все вышеуказанные препараты можно применять в моноте-

рапии либо в комбинации с аминогликозидами II—III поколения (нетилмицин, амикацин). При подозрении на аспирацию рекомендовано применение амоксициллина/клавуланата, амоксициллина/сульбактама, цефоперазона/сульбактама, тикарциллина/клавуланата, пиперациллина/тазобактама, карбапенемов.

Обострение ХОБЛ

Классическими признаками, характеризующими обострение заболевания, являются критерии, предложенные Anthonisen N. и соавт. [27]: появление или усиление одышки; увеличение объема отделяемой мокроты и усиление гнойности мокроты. Наличие всех трех вышеуказанных критериев описывается как I тип, двух из них — как II тип, одного — как III тип обострения заболевания. Наибольший эффект от применения антибиотиков наблюдается при наличии всех трех признаков [28], а также у лиц с выраженной бронхообструкцией [29]. Напротив, отсутствие гнойной мокроты является надежным предиктором небактериальной этиологии обострения, что делает назначение антибиотиков нецелесообразным [30]. Показаниями к назначению антимикробных препаратов при обострении ХОБЛ являются [31]:

³ Факторы риска *P. aeruginosa*: «структурные» заболевания легких (например, бронхоэктазия), системная терапия глюкокортикоидами (преднизолон > 10 мг/сут), терапия антибиотиками широкого спектра действия свыше 7 дней в течение последнего месяца, истощение.

ВАРИАНТОВ МНОГО ...



КОД к здоровому иммунитету ОДИН



- Инновационный иммуномодулятор
- Эффективность доказана в многочисленных исследованиях (более 60 клинических исследований в Европе, 7 исследований в России)
- Действует только на поврежденные звенья иммунитета¹
- Применяется как для профилактики частых респираторных инфекций, так и в острой стадии
- Позволяет значительно снизить число эпизодов инфекций верхних и нижних дыхательных путей^{2,3}

ИМУНОРИКС (ПИДОТИМОД)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-005105/07. АКТИВНЫЙ ИНГРЕДИЕНТ: Пидотимод 405,0 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Иммунокорректирующая терапия бактериальных, грибковых и вирусных инфекций верхних и нижних дыхательных и мочевыводящих путей, в составе комплексной терапии. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 3 лет. Применять с ОСТОРОЖНОСТЬЮ у пациентов с синдромом гипериммунного ответа и с ранее встречавшимися аллергическими реакциями. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: Возможно развитие аллергических реакций. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Взрослым по 800 мг, детям старше 3 лет по 400 мг дважды в сутки или приема пищи в течение 15 дней. Дозы и длительность приема препарата могут быть скорректированы в зависимости от степени тяжести заболевания. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

¹ Catteda F., Vettori V., Corsini A. – Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 1994, 44, 1485 – 89.
² Catteda F. and multi-center study group. – Pidotimod activity against chronic bronchitis exacerbation. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 1994, 44, 1516 – 20.
³ Rossi P., Garcia M., Marek P. – Pidotimod: a respiratory. *Int. J. Immunopharmacol. Pharmacol.* 2009 Apr-Jun; 22(2): 255–62.



ООО «Эбботт Продактс»
 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 24
 Тел.: +7 (495) 411 69 11
 Факс: +7 (495) 411 69 10
www.abbott-products.ru

Произведено компанией «Позитив С.А.», Люсьенбург. Эксклюзивные права на маркетинг и распространение в странах СНГ принадлежат компании «Эбботт Продактс».

Таблица 3

Режим дозирования основных антибактериальных препаратов при ИНДП

Препараты	Внутрь	Парентерально	Примечания
Бензилпенициллин	—	2 млн ЕД 4–6 раз в сутки	
Амоксициллин	0,5–1 г 3 раза в сутки	—	Внутрь – независимо от приема пищи
Ампициллин	Не рекомендуется	1–2 г 4 раза в сутки	Низкая биодоступность при приеме внутрь
Амоксициллин/клавуланат	0,625 г 3 раза в сутки или по 1 г 2 раза в сутки	1,2 г 3–4 раза в сутки	Во время еды
Цефуроксима аксетил	—	0,75–1,5 г 3 раза в сутки	
Цефотаксим	—	1–2 г 2–3 раза в сутки	
Цефтриаксон	—	1–2 г 1 раз в сутки	
Цефепим	—	1–2 г 2 раза в сутки	
Азитромицин	0,5 г 1 раз в сутки	0,5 г 1 раз в сутки	За 1 ч до еды
Кларитромицин	0,5 г 2 раза в сутки	0,5 г 2 раза в сутки	Независимо от приема пищи
Левифлоксацин	0,5 г 1 раз в сутки	0,5 г 1 раз в сутки	Независимо от приема пищи. Одновременный прием антацидов, препаратов Mg, Ca, Al ухудшает всасывание
Моксифлоксацин	0,4 г 1 раз в сутки	0,4 г 1 раз в сутки	
Гемифлоксацин	320 мг 1 раз в сутки	—	

Таблица 4

Эмпирическая антибактериальная терапия при инфекционном обострении ХОБЛ [31, с изменениями]

Обострение ХОБЛ	Вероятные возбудители	Антибиотики выбора
Простое	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Амоксициллин Современные макролиды (азитромицин, кларитромицин) Цефуроксима аксетил
Осложненное*	+ <i>Klebsiella</i> spp. Другие Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas</i> spp.	«Респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) Амоксициллин/клавуланат

Примечание: * - наличие ≥ одного признака (возраст ≥ 60 лет; ОФВ₁ < 50%; ≥ 4 обострения в год; сопутствующие заболевания; оксигенотерапия на дому; длительный прием стероидов внутрь; госпитализация по поводу предшествующего обострения ХОБЛ за последние 12 месяцев).

- обострение ХОБЛ I типа;
- обострение ХОБЛ II типа при наличии гнойной мокроты;
- любое обострение ХОБЛ, требующее проведения неинвазивной или искусственной вентиляции легких.

Алгоритм антибактериальной терапии пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ представлен в табл. 4. Антибиотиками выбора у пациентов с простым/неосложненным обострением ХОБЛ (нечастые (< 4) обострения заболевания в течение 12 месяцев, возраст до 60 лет, отсутствие серьезной сопутствующей патологии, незначительные или умеренные нарушения бронхиальной проходимости — объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) ≥ 50% от должных значений) являются амоксициллин, «современные» макролиды (азитромицин, кларитромицин) и цефуроксима аксетил.

Напротив, в группе пациентов, переносящих осложненное обострение ХОБЛ (возраст пациента ≥ 60 лет, и/или выраженные нарушения вентиляционной функции легких — ОФВ₁ < 50% от должных значений, и/или наличие серьезных сопутствующих заболеваний — сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени и почек с нарушениями их функции и др., и/или ≥ 4 обострения в течение 12 месяцев, и/или госпитализации по поводу обострения в предшествующие 12 месяцев, и/или использование системных глюкокортикоидов или антибиотиков в предшествующие 3 месяцев), рекомендуется применение «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) или ингибиторозащитных пенициллинов. Присутствие же факторов риска синегнойной инфек-

ции (ОФВ₁ < 35% от должных значений, хроническое отделение гнойной мокроты, наличие бронхоэктазов, предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты) определяет выбор в пользу левофлоксацина.

Продолжительность антибактериальной терапии составляет, как правило, не менее 7 дней. Путь введения антибиотиков выбирается исходя из степени тяжести обострения. Режимы дозирования препаратов представлены в табл. 3. Для амбулаторных пациентов предпочтительным является пероральный прием антимикробных препаратов, в случае тяжелого обострения возможно назначение парентеральных антибиотиков. В случае клинической неэффективности, рецидива или возникновения очередного обострения ХОБЛ в течение трех месяцев после проведения курса антибактериальной терапии целесообразно назначать препарат, обладающий клинической и микробиологической эффективностью в отношении потенциального возбудителя обострения, но относящийся к другому классу антибиотиков. ■

Литература

1. Чучалин А. Г., Синопольников А. И., Козлов Р. С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Москва: 2010. 82 с.
2. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // Eur Respir J. 2005; 26: 1138–1180.
3. Mandell L. A., Wunderink R. G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Доступно на: <http://www.thoracic.org/sections/publications/statements/pages/mtpi/idsaats-cap.html>.
4. Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease // Rev Prat. 2004; 54 (13): 1408–1413.
5. World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Annex table 3. 2000 World Health Organization. Geneva, Switzerland.
6. Lopez A. D., Murray C. The global burden of disease 1990–2020 // Nat Med. 1998; 4: 1241–1243.
7. Jokinen C., Heiskanen L., Juvonen H. et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in Eastern Europe // Clin Infect Dis. 2001; 32: 1141–1154.
8. Marrie T. J., Peeling R. W., Fine M. J. et al. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course // Am J Med. 1996; 101: 508–515.
9. Paganin F., Lilienthal F., Bourdin A. et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor // Eur Respir J. 2004; 24: 779–785.
10. Arancibia F., Bauer T. T., Ewig S. et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and

- prognosis // Arch Intern Med. 2002; 162: 1849–1858.
11. Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // The Proceedings of the American Thoracic Society. 2004; 1: 109–4.
 12. Murphy T., Parameswaran G. Moraxella catarrhalis, a human respiratory tract pathogen // Clin Infect Dis. 2009; 49 (1): 124–131.
 13. Sethi S., Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease // N Engl J Med. 2008; 359: 2355.
 14. Murphy T., Brauer A., Eschberger K. et al. Pseudomonas aeruginosa in chronic obstructive pulmonary disease // Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177 (8): 853–860.
 15. Donaldson G., Seemungal T., Bhowmik A. et al. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 2002; 57: 847–852.
 16. Sethi S. Infectious exacerbations of chronic bronchitis: diagnosis and management // J Antimicrob Chemother. 1999; 43 (Suppl. A): 97–105.
 17. Diederens B., van der Valk P., Kluytmans J. et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Eur Respir J. 2007; 30: 240–244.
 18. Sethi S., Murphy T. F. Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in 2000: a State-of-the-Art Review // Clinical Microbiology Reviews. 2001; 14 (2): 336–363.
 19. De Serres G., Lampron N., La Forge J. et al. Importance of viral and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations // J Clin Virol. 2009; 46 (2): 129–33.
 20. Seemungal T., Harper-Owen R., Bhowmik A. et al. Rhinovirus infects the lower respiratory tract during COPD exacerbation // Thorax. 1999; 54 (Suppl 3): Abstract.A70.
 21. Kherad O., Rutschmann O. Viral Infections as a Cause of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbation // Praxis. 2010; 99 (4): 235–240.
 22. Jacobs M. R., Felmingham D., Appelbaum P. C. et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infections to commonly used antimicrobial agents // J Antimicrob Chemother. 2003; 52: 229–246.
 23. Козлов П. С., Сивая О. В., Кречикова О. И., Иванчик Н. В. с соавт. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2010; 12 (4): 329–341.
 24. Решеда Г. К., Козлов П. С. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. И. Козлова. М., 2007; с. 32–47.
 25. Menendez R., Torres A., Zalacain R. et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome // Thorax. 2004. Vol. 59. P. 960–965.
 26. Arancibia F., Ewig S., Martinez J. et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. Vol. 162. P. 154–60.
 27. Anthonisen N., Manfreda J., Warren C. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Ann Intern Med. 1987; 106: 196–204.
 28. Ram F., Rodriguez-Roisin R., Granados-Navarrete A. et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst Rev. 2006; (2): CD004403.
 29. Allegra L., Blasi F., de Bernardi B. et al. Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study // Pulm Pharmacol Ther. 2001; 14: 149–155.
 30. Stockley R., O'Brien C., Pye A. et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD // Chest. 2000; 117: 1638–1645.
 31. Чучалин А. Г., Синопольников А. И., Козлов П. С., Романовских А. Г., Рачина С. А. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. 2005. 37 с. Доступно на: <http://www.antibiotic.ru/files/pdf/copd-2005-project.pdf>.



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ
реклама

ПРОСТУДЕ И ГРИППУ ДОСТУПА НЕТ



РУ № ПН012 103/01

НЕ ДАЙТЕ ИНФЕКЦИИ ПРОНИКНУТЬ В ОРГАНИЗМ

IPR®19 — Иммуномодулирующий Респираторный Спрей — активизирует все звенья местного иммунитета в «воротах инфекции» против вирусов и бактерий.

Быстрый лечебный эффект с первых дней заболевания. Надежная профилактика респираторных инфекций на 3-4 месяца. Дополнительный эффект элиминации патогенов.

Разрешен к применению у взрослых и детей с 3-х месяцев

IPR® 19 (лизатов бактерий смесь)
Регистрационный номер в России: ПН №012103/01, Спрей назальный, Фармакологическая группа: Иммуностимулирующий препарат на основе бактериальных лизатов. Показания к применению: Профилактика хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов. Лечение острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов, таких как ринит, синусит, ларингит, фарингит, тонзиллит, трахеит, бронхит и др. Восстановление местного иммунитета после перенесенных гриппа или других вирусных инфекций. Подготовка к плановому оперативному вмешательству на ЛОР-органах и послеоперационный период. Противопоказания: Повышенная чувствительность к компонентам препарата, аутоиммунные заболевания. Применение во время беременности. Использование препарата во время беременности не рекомендуется. Способ применения и дозы: IPR® 19 применяется интраназально путем аэрозольного введения. 1 доза = 1 короткое нажатие пульверизатора. В целях профилактики взрослым и детям с 3 мес.: по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 2 нед. Для лечения: детям с 3 мес. до 3 лет: по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день до исчезновения симптомов инфекции. Детям старше 3 лет и взрослым: по 1 дозе в каждый носовой ход 2 – 5 раз в день до исчезновения симптомов инфекции. Побочное действие: возможны эритемоподобные и экземоподобные реакции, крапивница, ангионевротический отек; приступы астмы и кашель, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, повышение температуры тела (>39°C), в единичных случаях – тромбоцитопеническая пурпура и узловатая эритема. В начале лечения может наблюдаться ринофарингит, синусит, ларингит, бронхит. Особые указания: В начале лечения могут иметь место кратковременное чиханье и усиление выделений из носа. Если эти реакции примут тяжелое течение, следует уменьшить кратность введения препарата или отменить его. В начале лечения в редких случаях возможно повышение температуры тела > 39°C, требующее отмены препарата. У пациентов с бронхиальной астмой возможно учащение приступов, требующее прекращения лечения. Передозировка: До настоящего времени о случаях передозировки не сообщалось. Условия хранения: в строго вертикальном положении при температуре не выше 25°C, не замораживать, в недоступном для детей месте. Условия отпуска из аптек: без рецепта. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация предназначена для медицинских работников, не для пациентов.

www.prostude.net
www.abbott-products.ru
119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
тел.: (495) 411 6911, факс: (495) 411 6910



Abbott
A Promise for Life

Лечение пациентов с буллезной эмфиземой на фоне дисплазии соединительной ткани в первичном звене здравоохранения

М. В. Вершинина*, кандидат медицинских наук, доцент

С. Е. Говорова*, доктор медицинских наук, профессор

Г. И. Нечаева*, доктор медицинских наук, профессор

И. А. Ратынская**

***ОмГМА, **ФГУ «Западно-Сибирский медицинский центр ФМБА России», Омск**

Ключевые слова: спонтанный пневмоторакс, дисплазия соединительной ткани, буллезная эмфизема.

Спонтанный пневмоторакс (СП) — состояние, возникающее в результате скопления воздуха в плевральной полости вследствие возникновения патологического сообщения плевральной полости с воздухоносными путями, не связанное с травмами или лечебными воздействиями [1]. По мнению большинства авторов, непосредственной причиной СП является буллезная эмфизема с прогрессирующим истончением стенок и разрывом субплеврально расположенных эмфизематозных булл и субплевральных пузырей [3, 6, 9].

В современной литературе исследователи рассматривают буллезную эмфизему легких и СП как одно из многочисленных проявлений прогрессивного системного процесса, обусловленного наследственным поражением соединительной ткани. Не вызывает сомнения и отражена в соответствующих диагностических алгоритмах высокая вероятность развития буллезной эмфиземы и спонтанного пневмоторакса при относительно редко встречающихся генетических синдромах, например, синдроме Марфана и Элерса—Данло [10]. Однако гораздо большее практическое значение имеет высокий риск возникновения СП при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани (ДСТ), признаки которой широко распространены в популяции и являются предметом изучения специалистов самого разного профиля.

В работах, посвященных ДСТ, есть сообщения о высокой частоте встречаемости случаев спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста. Так, в наблюде-

ниях Г.И. Нечаевой у пациентов в возрасте 18–35 лет с признаками ДСТ распространенность спонтанного пневмоторакса составила около 10% [7], С.М. Гавалов и В.В. Зеленская, наблюдая детей с бронхиальной астмой на фоне ДСТ, зарегистрировали развитие СП у 5% пациентов, причем в половине случаев осложнение не было связано с тяжелым приступом удушья [4]. Г.П. Василенко и Г.Н. Верещагина использовали термин «диспластическое легкое», основным проявлением которого считали спонтанный пневмоторакс, причем отмечали склонность к рецидивирующему течению и большой вероятности послеоперационных осложнений [2]. Имеются данные, подтверждающие значение генетически обусловленной «слабости» соединительной ткани в развитии буллезной эмфиземы. Так, В.И. Нечаев указывает, что генетические маркеры ДСТ среди больных с буллезной эмфиземой встречаются в 8,9 раз чаще, чем среди практически здоровых лиц [5]. По нашим данным среди пациентов с первичным СП признаки ДСТ диагностируются в 75% случаев. Доминирующими являются признаки, связанные с нарушениями формирования костного скелета, которые характеризуются как костно-суставной синдром. Почти 70% пациентов имеют астенический тип конституции, более чем в половине случаев диагностируются нарушения осанки за счет деформации позвоночника, у трети пациентов наблюдаются различные варианты деформации грудной клетки, а также гипотония и гипотрофия мышц [8].

Задачи по восстановительному лечению пациентов с ДСТ после перенесенного первичного СП и профилактике прогрессирования буллезных изменений в легких не могут быть решены в полной мере, если во внимание не будет принято

наличие других проявлений системного диспластического процесса, требующих индивидуального дифференцированного подхода.

Пациентам с ДСТ после перенесенного эпизода первичного СП проводится программа реабилитации, рассчитанная на два 12-недельных курса при посещении занятий 3 раза в неделю. Комплексное восстановительное лечение включает образовательные программы, дозированные физические нагрузки, респираторную гимнастику, рациональную психотерапию. Для коррекции вегетативной дисфункции, стабилизации синтеза коллагена и других компонентов соединительной ткани, стимуляции метаболических и коррекции биоэнергетических процессов пациентам с ДСТ проводится метаболическая терапия по следующим направлениям: стимуляция коллагенообразования (аскорбиновая кислота, витамины группы В, препараты меди, цинка, магния, кальция, антигипоксанта); коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов (хондроитинсульфат (Хондроксид), глюкозамина сульфат (ДОНА)), стабилизация минерального обмена (витамин D₂ и его активные формы, препараты кальция); коррекция уровня свободных аминокислот крови (метионин, глутаминовая кислота, глицина); улучшение биоэнергетического состояния организма (Рибоксин, Милдронат и Мексидол).

Назначение препаратов магния у пациентов с буллезной эмфиземой легких на фоне признаков ДСТ имеет важное значение для достижения сбалансированной активности коллагеназ и эластаз, а также биосинтетических ферментов гликозаминогликанов с целью уменьшения прогрессирования буллезных изменений в легких.

Магнерот® — препарат магния. Действующее вещество магния оротат. В состав препарата входит оротовая кислота, которая способствует росту клеток, участвует в процессе обмена веществ. Оротовая кислота (которую называют также витамином В₁₃), помимо участия в обмене магния, обладает собственной метаболической активностью: соединение является одним из метаболических предшественников пиримидиновых нуклеотидов, что необходимо для нормального хода анаболических процессов. Магнерот® назначается пациентам по 2 таблетки 3 раза/сутки в течение 7 дней, затем — по 1 таблетке 2–3 раза/сутки ежедневно. Продолжительность курса лечения — не менее 4–6 недель.

Для оценки эффективности восстановительного лечения с использованием препарата Магнерот® проведено проспективное сравнительное исследование, в которое включено 45 пациентов с ДСТ после перенесенного эпизода первичного СП (39 мужчин и 6 женщин, средний возраст 22 (19–26) года). В качестве группы сравнения были привлечены результаты обследования 34 пациентов с буллезной эмфиземой и ДСТ после эпизода СП, по каким-либо причинам отказавшихся от реабилитационных мероприятий. Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по полу, возрасту и характеру хирургического пособия.

У пациентов с ДСТ после перенесенного первичного СП, которые прошли комплексную программу реабилитации, реже наблюдались жалобы на ограничение физической активности и значительно уменьшилась одышка по шкале MRS (табл. 1).

Как следует из табл. 2, у пациентов основной группы после восстановительного лечения значительно увеличились скоростные и объемные показатели функции внешнего дыхания (жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), отношение ОФВ₁ к форсированной ЖЕЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ), мгновенная объемная скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС_{50%}) и средняя объемная скорость середины выдоха (СОС_{25–75%})) и статистически значимо превышали аналогичные показатели контрольной группы.

У пациентов после прохождения восстановительного лечения статистически значимо увеличились показатели силы дыхательных мышц по сравнению с группой сравнения (табл. 3).

Как видно из рис. 1, после курса реабилитации улучшились показатели гемодинамики малого круга кровообращения: уменьшилось систолическое давление

Таблица 1

Оценка одышки по шкале MRC у пациентов обследуемых групп, n (%)

Степень	Основная группа (n = 45)		Группа сравнения (n = 34)
	До лечения	После лечения	
0 (нет)	14 (31,1)*	39 (86,7)^	18 (52,9)
1 (легкая)	16 (35,6)*	6 (13,3)^	14 (41,2)
2 (средняя)	14 (31,1)	0	2 (5,9)
3 (тяжелая)	1 (2,2)	0	0
4 (очень тяжелая)	0	0	0

* $p < 0,05$ при сопоставлении данных основной группы до и после проведения комплексной программы реабилитации.

^ $p < 0,05$ при сопоставлении данных основной группы после лечения и в группе сравнения.

Таблица 2

Оценка показателей функции внешнего дыхания у пациентов исследуемых групп, Me (LQ-HQ)

Показатели ФВД	Основная группа (n = 45)		Группа сравнения (n = 34)	Статистическая достоверность 1–2	Статистическая достоверность 2–3
	До лечения	После лечения			
ЖЕЛ	74 (67–78)	86 (80–88)	79 (75–82)	$Z = 5,84$; $p < 0,05$	$U = 339,5$; $p < 0,05$
ОФВ ₁	80 (76–82)	92 (88–98)	85 (82–87)	$Z = 5,78$; $p < 0,05$	$U = 212$; $p < 0,05$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	83 (78–86)	88 (87–92)	84,5 (80–86)	$Z = 4,32$; $p < 0,05$	$U = 283,5$; $p < 0,05$
МОС _{75%}	80 (76–82)	83 (79–86)	81,5 (78–84)	$Z = 2,25$; $p > 0,05$	$U = 592,5$; $p > 0,05$
МОС _{50%}	73 (68–76)	79 (75–82)	76 (72–79)	$Z = 4,26$; $p < 0,05$	$U = 466$; $p < 0,05$
МОС _{25%}	69 (65–72)	71 (68–76)	70 (67–75)	$Z = 1,87$; $p > 0,05$	$U = 624$; $p > 0,05$
СОС _{25–75%}	71 (68–74)	76 (70–76)	75 (70–75)	$Z = 4,11$; $p < 0,05$	$U = 562,5$; $p > 0,05$

Таблица 3

Динамика силы дыхательных мышц у пациентов исследуемых групп, Me (LQ-HQ)

Показатели, в % от д.в.	Основная группа (n = 45)		Группа сравнения (n = 34)	Статистическая достоверность 1–2	Статистическая достоверность 2–3
	До лечения	После лечения			
MEP	82 (79–85)	87 (84–89)	80 (76–82)	$Z = 5,84$; $p < 0,05$	$U = 160,5$; $p < 0,05$
MIP	86 (83–89)	91 (88–95)	84 (81–87)	$Z = 5,84$; $p < 0,05$	$U = 150,5$; $p < 0,05$
SNIP	75 (72–78)	79 (77–84)	73,5 (71–77)	$Z = 5,84$; $p < 0,05$	$U = 249,5$; $p < 0,05$

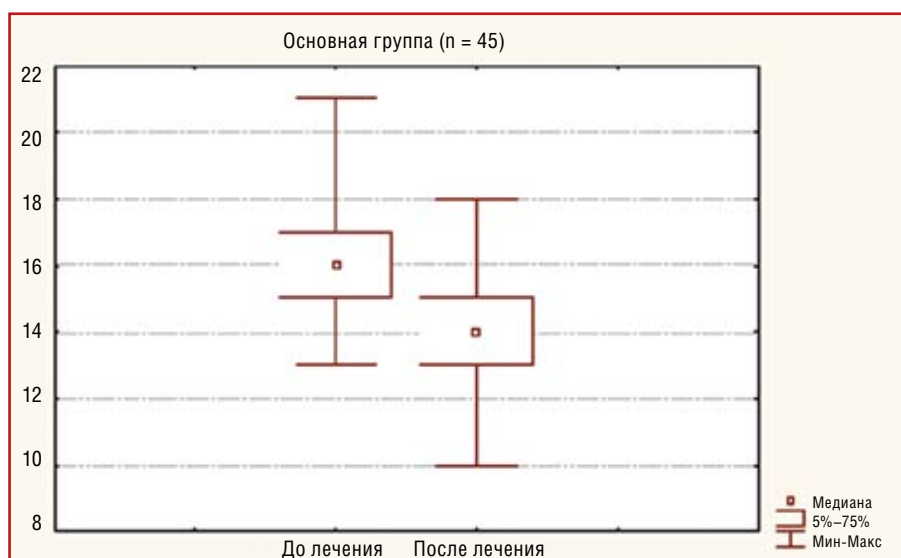
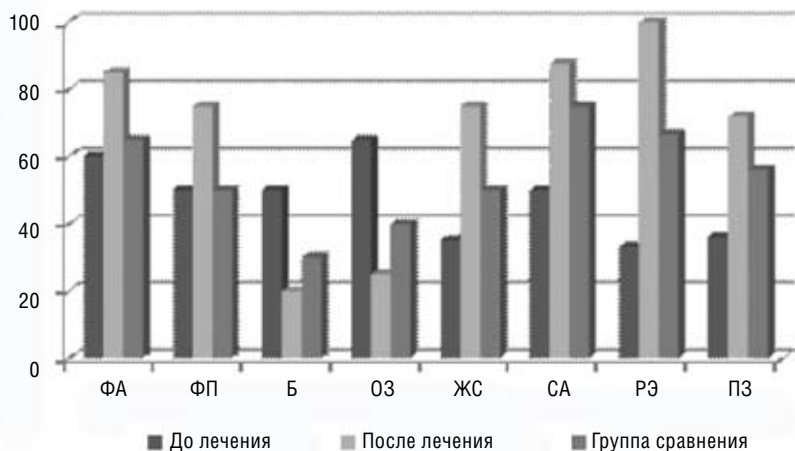


Рис. 1. Динамика систолического давления в легочной артерии в основной группе до и после лечения



ФА — физическая активность, ФП — роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, Б — боль, ОЗ — общее здоровье, ЖС — жизнеспособность, СА — социальная активность, РЭ — роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, ПЗ — психологическое здоровье

Рис. 2. Сравнительная характеристика качества жизни в исследуемых группах

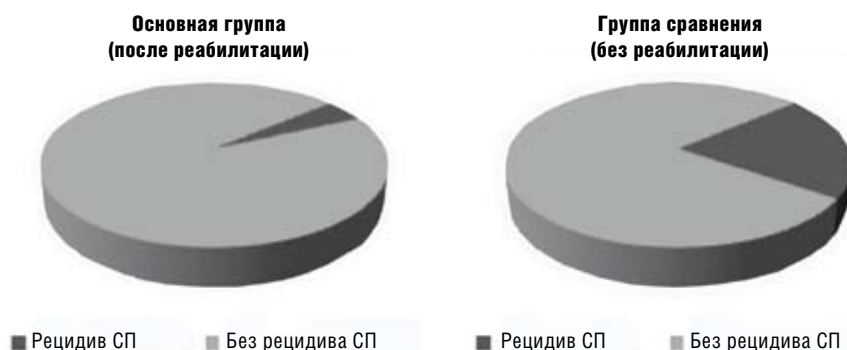


Рис. 3. Частота рецидивов первичного спонтанного пневмоторакса в исследуемых группах

в легочной артерии (СДЛА) в основной группе ($Z = 5,54$; $p < 0,05$). У пациентов, которые не участвовали в программе реабилитации, СДЛА достоверно не изменилось ($Z = 1,153$; $p = 0,249$). При сравнении СДЛА в основной группе после лечения и в группе сравнения разница статистически достоверная ($U = 380$; $p < 0,05$).

У пациентов, которые прошли комплексную программу реабилитации, не произошло прогрессирование буллезных изменений в легких по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. В группе сравнения увеличилось количество пациентов с двусторонней локализацией буллезной эмфиземы легких с 55,9% до 73,5%, также увеличались размеры булл. В основной группе снизилось число пациентов с участками фиброза по данным КТ органов грудной клетки, в группе сравнения количество таких пациентов увеличилось с 41,2% до 50%.

Как следует из рис. 2, у пациентов после перенесенного спонтанного пнев-

моторакса снижен уровень качества жизни по всем показателям опросника SF-36. После прохождения программы реабилитации степень выраженности жалоб у пациентов меньше выражена по сравнению с теми, кто отказался от участия в программе.

Основным показателем, позволяющим оценить эффективность программы реабилитации, являлся риск возникновения рецидивов в течение года наблюдения в сопоставимых по методам хирургического лечения группах больных (рис. 3).

В основной группе за год наблюдения произошло два рецидива первичного СП, в группе сравнения семь рецидивов, разница между основной группой и группой сравнения по общему числу рецидивов была статистически достоверной ($p = 0,034$).

У пациентов основной группы и группы сравнения не произошло ни одного рецидива пневмоторакса на стороне, где было проведено радикальное хирургиче-

ское лечение. Однако у пациентов, которые не участвовали в программе, было два эпизода спонтанного пневмоторакса на контрлатеральной стороне. У пациентов, которым не проводилось хирургическое лечение, в основной группе произошло два рецидива пневмоторакса на той же стороне, а в группе сравнения у четырех пациентов был рецидив спонтанного пневмоторакса на той же стороне и у одного пациента рецидив на противоположной стороне.

Таким образом, сочетание физической реабилитации, психокоррекционных методов восстановления, физиотерапии и метаболической терапии дает отчетливое улучшение клинического, вегетативного и психологического состояния. Повышение уровня толерантности к физическим нагрузкам при создании новых, экономически более выгодных условий деятельности сердца и системы дыхания у пациентов с ДСТ находит закономерное отражение в положительной динамике клинических показателей, уменьшении прогрессирования буллезных изменений в легких и снижении количества рецидивов у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом. ■

Литература

1. Авдеев С. Н. Пневмоторакс // Consillium medicum. 2005. № 10, том 7. С. 874–882.
2. Василенко Г. П., Верещагина Г. Н., Долганова Д. Н. Спонтанный пневмоторакс как проявление диспластического легкого // Сибирский консилиум. 2000. № 1 (11). С. 33–36.
3. Высоцкий А. Г. Буллезная эмфизема легких. Донецк: «Східний видавничий дім», 2007. 277 с.
4. Гавалов С. М., Зеленская В. В. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани // Педиатрия. 1999. № 1. С. 49–52.
5. Нечаев В. И., Хованов А. В., Крылов В. В. Современный взгляд на проблему спонтанного пневмоторакса // Проблемы туберкулеза. 2002. № 4. С. 50–53.
6. Филатова А. С., Гринберг Л. М. Эмфизема и воздушные кисты легких // Пульмонология. 2008. № 5. С. 80–86.
7. Яковлев В. М., Нечаева Г. И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск, 1994. 215 с.
8. Vershinina M. V., Govorova S. E., Netchaeva G. I. Spontaneous pneumothorax and Marfanoid phenotype // Eur. Resp. J. European Respiratory Journal. Abstracts 21 st Annual Congress. Amsterdam, The Netherlands 24–28 September. 2011. P. 2431.
9. Kolekar S., Sandaram P. Bullous lungs: diverse aetiology // Postgrad Med J. 2002. Vol. 78. P. 689–692.
10. Rigante D., Segni G., Bush A. Persistent spontaneous pneumothorax in an adolescent with Marfan's syndrome and pulmonary bullous dysplasia // Respiration. 2001. Vol. 68, № 6. P. 621–624.

Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините

И. В. Озерская

Н. А. Геппе, доктор медицинских наук, профессор

У. С. Малявина, кандидат медицинских наук

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: мукоцилиарный клиренс, мукоцилиарная недостаточность, частота биения ресничек, цилиарная дискинезия, аллергический ринит, бронхиальная астма, сахариновый тест.

Мукоцилиарная система (МЦС) является важной составной частью врожденной защитной системы респираторного тракта от повреждающего действия поллютантов, аллергенов и патогенных микроорганизмов [1, 2]. Мукоцилиарный клиренс (МЦК) — естественный процесс очищения дыхательных путей. В патогенезе бронхолегочных заболеваний важное место отводится нарушениям МЦК, что обуславливает мукоцилиарную недостаточность (МЦН). Проблема МЦН при различных заболеваниях респираторного тракта изучена неполно и не всегда привлекает должное внимания исследователей и клиницистов. Правильное понимание механизмов развития МЦН и индивидуальный подход к пациенту позволят адекватно определить лечебную тактику и выбрать комплексную терапию, направленную на коррекцию МЦН [3]. Дисфункция МЦС является характерной чертой хронических заболеваний респираторного тракта [1]. Нарушение МЦК — одно из ведущих звеньев в патогенезе многих бронхолегочных заболеваний [3].

МЦС состоит из трех функционально связанных компонентов: реснитчатого эпителия, перилиарного слоя секрета и собственно слизи [1]. Движение ресничек происходит в перилиарном слое. Выпрямляясь во время удара, реснички своими верхушками погружаются в слизь и проталкивают ее вместе с прилипшими к ней инородными частицами. В норме реснички движутся координировано с соседними, формируя однонаправленное передвижение слизи. Движение реснички мерцательной клетки состоит из двух фаз: быстрого эффек-

Частота биения ресничек слизистой оболочки носа человека в норме

Таблица

Источник	ЧБР, Гц	Комментарии
Rutland, 1982	13,1 ± 1,9	ННР
Chilvers, 2000	13,2	ННР, от 3 до 38 лет, 37 °С
Low, 1984	14,3	37 °С
Shaari, 2006	12,6 ± 2,9	Взрослые, 37 °С
de longh, 1995	9,6–15,3	от 1 до 76 лет
Sisson, 1995	9,4 ± 0,4 9,8 ± 1,1	Взрослые, 37 °С
Chilvers, 2003	12,8	6 мес — 18 лет, ННР, 37 °С
Chilvers, 2003	11,5	18–45 лет, ННР, 37 °С
Jorissen, 1998	7 ± 2,6	1–76 лет
Шиленкова В. В., 2008	3,19 ± 1,71	7–17 лет, ННР
	6,95 ± 2,36	7–17 лет, СНР
J. Yager, 1978	11 ± 1,3	23 °С
	13,8 ± 1,8	37 °С
Di Benedetto, 1989	7,3 ± 0,4	20–35 лет, 22,5 °С, ННР
	7,8 ± 0,4	2–15 лет, 22,5 °С, ННР
Косяков С. Я. и соавт., 2008	8,2	Взрослые, СНР
	7,1	ННР

Сокращения: ННР — нижняя носовая раковина, СНР — средняя носовая раковина.

тивного удара и медленного возвратного движения [4].

Эффективный МЦК осуществляется при эффективной координированной работе ресничек и адекватной продукции слизи как по количеству, так и по составу [2].

Направление тока слизи, передвигаемого ресничками, отличается в разных отделах респираторного тракта: на передних концах нижних носовых раковин оно направлено ко входу в нос, в более глубоких отделах полости носа слизь направляется в сторону ротоглотки, из бронхов и трахеи слизь также направляется к ротоглотке. В околоносовых пазухах движения ресничек ориентированы в сторону естественных соустьев [5].

Эпителий дыхательных путей является многоядным мерцательным. На 80% он

состоит из реснитчатых клеток, а также имеются бокаловидные клетки, продуцирующие слизь, и базальные недифференцированные клетки. В норме клетки обновляются каждые 4–8 недель.

На свободной поверхности каждой реснитчатой клетки расположены около 200 ресничек. Размеры ресничек составляют около 5–7 мкм в длину и 0,2 мкм в толщину. Несмотря на свои малые размеры они способны продвигать слизь со скоростью до 0,5 мм/сек (что составляет около 3 см в минуту) [6, 7].

Впервые ультраструктура ресничек была описана Fawcett и Porter в 1954 г. и дополнена Afzelius в 1959 г. Реснички представляют собой выросты клетки, центральную их часть занимает аксонома, состоящая из 9 дублетов микротрубочек, в центре расположены две

отдельные микротрубочки (формула $9 + 2$). Вдоль всей длины микротрубочек расположены динеиновые ручки — внутренние и внешние, которые участвуют в преобразовании химической энергии АТФ в механическую. Радиальные спицы между дублетами и центральной парой микротрубочек обеспечивают структурную устойчивость [4, 8–10].

Ключевую роль в осуществлении МЦК, помимо координированной работы ресничек, играет частота биения ресничек (ЧБР) [11]. По данным разных авторов, ЧБР респираторного тракта человека в норме составляет от 3 до 15,5 Гц, у детей ЧБР по данным большинства авторов находится в пределах 9–15 Гц. По-видимому, такая неоднородность данных связана с применяемыми методами исследования и условиями среды. Значения ЧБР по данным разных авторов приведены в таблице.

Большинство исследователей указывают на то, что с возрастом ЧБР изменяется: у детей ЧБР выше, чем у взрослых [13]. Однако в некоторых работах было показано, что ЧБР не зависит от возраста [12]. В периферических дыхательных путях ЧБР ниже, чем в полости носа, трахее и крупных бронхах [14]. Понижение температуры приводит к замедлению движения ресничек. Максимальная двигательная активность ресничек в эксперименте наблюдалась при 37 °C [15].

МЦН возникает при различных повреждениях работы мукоцилиарного аппарата. Они могут быть врожденными (например, при первичной цилиарной дискинезии) или вторичными на фоне действия повреждающих агентов (например, инфекции), и в этом случае они обратимы. Приобретенные или врожденные ультраструктурные дефекты ресничек проявляются либо полной неподвижностью ресничек, либо снижением ЧБР, либо изменением паттерна биения ресничек. При первичной цилиарной дискинезии это приводит к рецидивирующим синуситам и бронхитам, образованию бронхоэктазов.

Вторичная цилиарная дискинезия — это нарушение работы ресничек, ассоциированное с их ультраструктурными дефектами после перенесенного заболевания (например, инфекции). Изменения в этом случае локальны и полностью обратимы. Характерно, что ультраструктурные дефекты исчезают после культивирования эпителия (в отличие от дефектов при первичной цилиарной дискинезии). Наиболее часто встречаются дефекты перифери-

ческих микротрубочек. Для реализации нарушений функции ресничек могут иметь значение не только ультраструктурные дефекты, но также и метаболические нарушения. Вторичные ультраструктурные дефекты могут сохраняться до 12 недель после перенесенной острой респираторной инфекции [13, 16].

Система мукоцилиарного аппарата играет большую роль в формировании и поддержании аллергического воспаления дыхательных путей. МЦК является одним из основных механизмов очищения дыхательных путей от неспецифических триггерных факторов и аллергенов, а также продуктов гиперсекреторной деятельности клеток слизистой оболочки и подслизистых желез. При аллергическом рините (АР) происходят довольно выраженные изменения структуры и функции слизистой оболочки: метаплазия бокаловидных клеток, слущивание эпителия, в соскобе слизистой носа снижено количество клеток с подвижными ресничками, потеря ресничек эпителиальными клетками, инфильтрация слизистой клетками воспаления, утолщение базальной мембраны, патологические изменения сосудов. Выраженность патологических изменений напрямую зависит от длительности АР [17]. Ультраструктурные изменения ресничек при АР неспецифичны [18]. Наиболее частым морфологическим признаком при АР является потеря ресничек (облысение эпителия) [19]. Изменение структуры слизистой оболочки носа неизменно ведет к нарушению функции мерцательного эпителия и МЦК, нарушая таким образом защиту всего респираторного тракта.

Было показано, что при АР снижается ЧБР и нарушается их координированная работа, а также изменяются свойства и объем слизи. Наиболее выраженные изменения наблюдаются у больных с персистирующим среднетяжелым/тяжелым АР [20].

Интересно изучение МЦК у больных бронхиальной астмой (БА). Было показано, что даже в состоянии клинической ремиссии сохраняются нарушения МЦК, что ставит под сомнение саму возможность полной ремиссии при БА. Степень МЦН коррелирует с активностью воспалительного процесса, тяжестью течения и является существенным фактором бронхиальной проходимости [21].

При БА происходят гиперплазия бокаловидных клеток, что ведет к нарушению соотношения бокаловидных и реснитчатых клеток, к замещению реснитчатых клеток. Интересно, что повреждения

эпителия выявляют даже у больных с легкой астмой [22]. Усилено слущивание эпителия, а при его восстановлении происходит неадекватная реакция организма, что может проявляться ремоделированием стенки бронхов [23].

В настоящее время большое внимание уделяется роли эпителия в патогенезе БА [24]. Важно отметить, что функциональные и морфологические изменения эпителия возникают гораздо раньше клинических проявлений. Уменьшается количество ресничек и реснитчатых клеток, нарушается ориентация ресничек, они имеют разную длину, утраченные реснички замещаются цитоплазматическими выростами [25].

Большую роль в патогенезе астмы играют метаболиты арахидоновой кислоты, в т.ч. цистеиновые лейкотриены. Они способствуют не только бронхоконстрикции, но и нарушению МЦК вследствие снижения активности реснитчатого эпителия, усиления секреции слизи и нарушения координированной работы ресничек [26].

Изучать состояние МЦК можно различными методами. К ним относятся: сахариновый тест, угольный тест, тест с окрашенными полимерными пленками, радиоаэрозольный метод, непосредственное изучение двигательной активности мерцательного эпителия в соскобах слизистых оболочек.

Наиболее доступным источником получения образцов мерцательного эпителия является слизистая оболочка носа. Материал можно получить с помощью цитологической щеточки, но удобнее выполнять соскоб с помощью специальной пластиковой одноразовой ложечки (например, RhinoPro[®], производство Arlington scientific, США). К ее преимуществам относятся: нетравматичность, возможность забора материала без анестезии, возможность получения материала из конкретного участка слизистой (диаметр рабочей поверхности всего 2 мм), получение достаточного количества клеток, получение более цельных пластов эпителия. Благодаря способности цилиарного эпителия к автономному существованию, возможно его изучение *ex vivo*.

В настоящее время на кафедре детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова проводится работа по изучению состояния МЦА верхних дыхательных путей у детей с БА и АР. Некоторые предварительные результаты будут приведены ниже.

Было обследовано 30 детей от 6 до 17 лет с БА в сочетании с АР. БА

легкого течения была у 21 ребенка, среднетяжелого течения — у 9 детей. АР легкого течения был у 19 детей, среднетяжелого — у 11 детей, ремиссия АР была отмечена у 14 детей, обострение — у 16 детей.

В ходе проводимого исследования был апробирован цифровой видеокомплекс для регистрации, просмотра и хранения видеороликов движения ресничек мерцательного эпителия для последующей оценки функционального состояния мерцательного эпителия. Цифровой видеокомплекс состоит из медицинского светового микроскопа Биомед-6 с тринокулярной насадкой, цифровой высокоскоростной видеокамеры для микроскопа (BMR0440-НС-UF, Россия), персонального компьютера с достаточной мощностью процессора и видеокартой и специального программного обеспечения.

Соскобы мерцательного эпителия производились ложечкой RhinoPro® с нижней носовой раковины, отступая около 1 см от ее переднего конца. Полученный материал немедленно помещали в пробирку с физиологическим раствором при температуре 22–24 °С. Полученный материал переносили на предметное стекло, добавляли несколько капель физиологического раствора и покрывали покровным стеклом. Исследование проводилось в течение первых 15–30 минут. Микроскопирование нативных неокрашенных соскобов проводили в светлом поле с затемнением при увеличении $\times 400$. Интересующие области записывали в архив в виде видеороликов длительностью 2 секунды.

Алгоритм оценки функционального состояния мерцательного эпителия следующий: проводится оценка общей картины движения ресничек: число подвижных клеток в поле зрения, характер их расположения — единичные, группы, пластами. Проводится подсчет средней ЧБР и определение максимальной ЧБР. Проводится оценка синхронности движения ресничек и оценка амплитуды движения ресничек. Оценивается характер движения (ундулирующий, маятникообразный, спастический). Дальнейший более детальный анализ (например, длина ресничек, количество ресничек на клетке, угол их отклонения, размер клеток и т. д.) может быть проведен с помощью специальных программ, позволяющих провести морфометрический анализ.

Кроме того, проводился сахаринный тест. Таблетку пищевого сахарина разделяли на 4 части, придавали

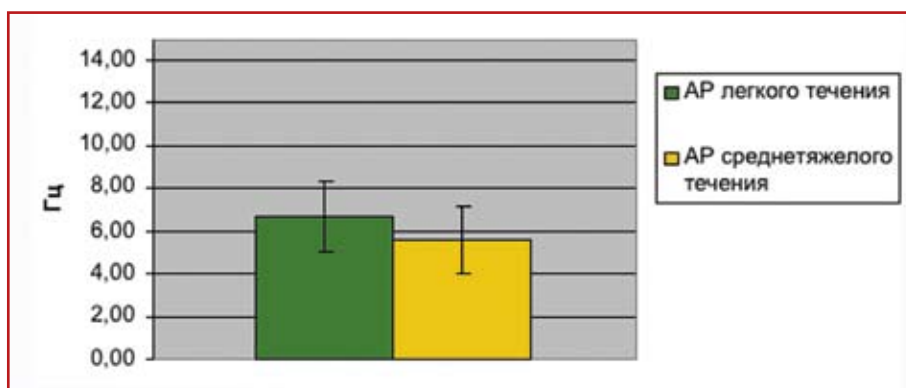


Рис. 1. Средняя ЧБР при АР легкого и среднетяжелого течения

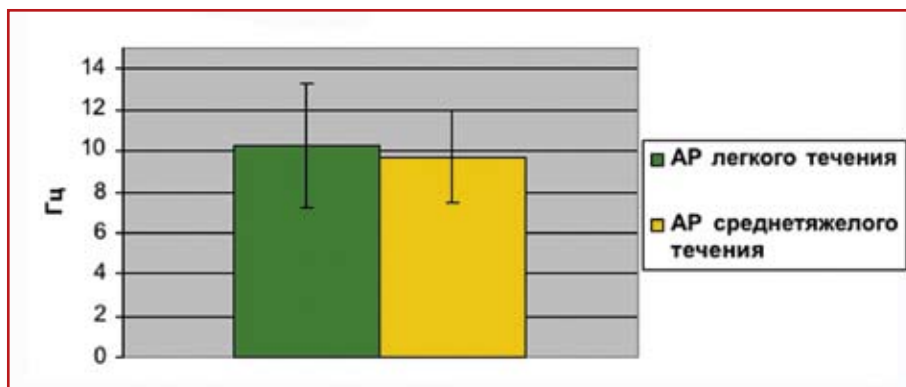


Рис. 2. Максимальная ЧБР при АР легкого и среднетяжелого течения

кусочкам сахарина округлую форму. Кусочек сахарина помещали на нижнюю носовую раковину, отступая около 1 см от ее переднего конца. Ребенку предлагали не сморкаться, по возможности не чихать, периодически сглатывать слюну. Засекали время до появления сладкого ощущения во рту. По данным разных авторов в норме у детей сахаринное время составляет от 10 до 15 минут.

По данным сахаринного теста время МЦК у подавляющего большинства детей с БА и АР было в пределах нормы и даже ускорено. В среднем этот показатель оставил $5,7 \pm 3$ мин. Отмечалась тенденция к сокращению времени сахаринного теста до 1–2 минут, что может быть связано с наличием жидкого водянистого секрета, смывающего сахарин в ротоглотку.

Средняя ЧБР у детей с БА легкого течения составила $6,02 \pm 1,25$ Гц, максимальная ЧБР $9,95 \pm 2,37$ Гц. При БА среднетяжелого течения показатели были соответственно $6,72 \pm 2,13$ Гц и $9,7 \pm 3,35$ Гц. Статистически значимых различий показателей у детей с БА легкого и среднетяжелого течения не выявлено.

Средняя ЧБР у детей с БА и сопутствующим АР легкого течения составила

$6,72 \pm 1,63$ Гц, у детей с АР среднетяжелого течения $5,53 \pm 1,58$ Гц. Различия статистически недостоверны (рис. 1). Также значимо не отличалась и максимальная ЧБР в этих двух группах: $10,28 \pm 3,02$ Гц и $9,7 \pm 2,28$ Гц соответственно (рис. 2).

При сравнении ЧБР в стадии ремиссии и обострения АР также не было выявлено существенных различий. В стадии ремиссии АР средняя ЧБР составила $7,00 \pm 1,89$ Гц, в стадии обострения $5,58 \pm 1,09$ Гц (рис. 3). Максимальная ЧБР соответственно $11,29 \pm 2,75$ Гц и $8,86 \pm 2,19$ Гц (рис. 4).

Полученные данные позволяют предположить, что даже в стадии ремиссии АР не происходит полного восстановления морфофункциональных свойств цилиарного эпителия. Тяжесть течения АР существенно не влияет на ЧБР. Даже при АР легкого течения имеются достаточно выраженные нарушения структуры и функции цилиарного эпителия.

Характерными особенностями цилиарного эпителия у детей с БА и АР в нашем исследовании были следующие:

- отсутствие подвижных ресничек более чем в 50% полей зрения;
- большое количество слущенного эпителия;

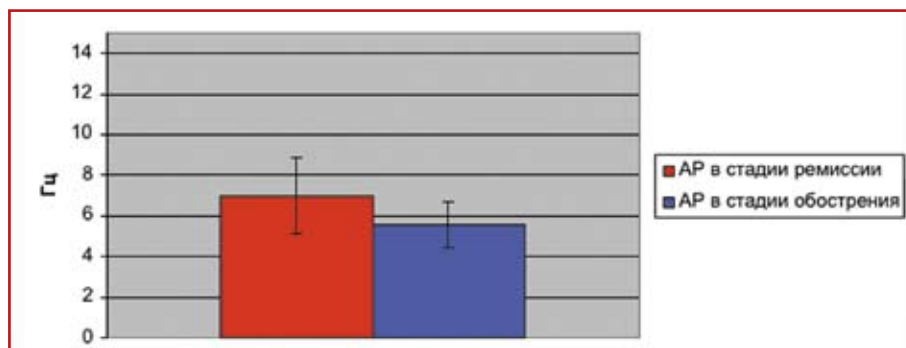


Рис. 3. Средняя ЧБР при АР в стадии ремиссии и обострения

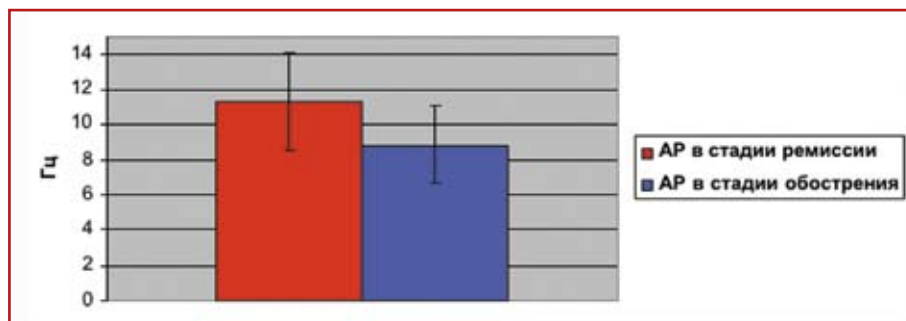


Рис. 4. Максимальная ЧБР при АР в стадии ремиссии и обострения

- большое количество частично или полностью «оголенного» эпителия без ресничек («лысеющий» эпителий);
- часто встречаются конгломераты клеток в виде глобулы с оголенным эпителием (слущенный эпителий, свернувшийся в виде клубка);
- относительно синхронное движение ресничек в пласте клеток сохранено лишь в отдельных участках, их не более 10%;
- в большинстве полей зрения движение ресничек лишь местами (отдельные подвижные клетки или группы клеток);
- часто патологический характер движения ресничек (маятникообразный, спастический или пульсирующий);
- асинхронное движение ресничек как на соседних клетках, так и ресничек одной клетки;
- амплитуда движения ресничек снижена;
- ритм движения сбивается.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу выраженных изменений структуры и функции мерцательного эпителия слизистой оболочки носа у детей с БА в сочетании с АР. ■

Литература

1. Mall M.A. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models // J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2008, Mar; 21 (1): 13–24.

2. Stannard W., O'Callaghan C. Ciliary function and the role of cilia in clearance // J Aerosol Med. 2006, Spring; 19 (1): 110–115.
3. Кобылянский В. И., Окунева Е. Ю. Коррекция мукоцилиарной недостаточности: возможности и перспективы // Терапевтический архив, 2006, № 3, с. 74–84.
4. Teff Z., Priel Z., Ghebery L. A. Forces Applied by Cilia Measured on Explants from Mucociliary Tissue // Biophysical Journal. 2007, March, vol. 92, 1813–1823.
5. Козлов В. С., Шиленкова В. В., Азатян А. С., Крамной А. И. Мукоцилиарный транспорт и двигательная активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа у больных хроническим полипозным риносинуситом // Вестник оториноларингологии. 2008, № 2, с. 10–13.
6. Sleight M. A. Movement and coordination of tracheal cilia and the relation of these to mucus transport // Cell Motil Suppl. 1982. 1: 19–24.
7. King M., Gilboa A., Meyer F. A., Silberberg A. On the transport of mucus and its rheologic stimulants in ciliated systems // Am. Rev. Respir. Dis. 1974, 110: 740–745.
8. Plesec T. P., Ruiz A., McMahon J. T., Prayson R. A. Ultrastructural Abnormalities of Respiratory Cilia: A 25-Year Experience // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2008. November.
9. Tamalet A., Clement A. et al. Abnormal Central Complex Is a Marker of Severity in the Presence of Partial Ciliary Defect // Pediatrics. 2001; 108; e86.
10. Fawcett D. W., Porter K. R. A study of the fine structure of ciliated epithelia // J Morphol. 1954, 94: 221–281.
11. Braiman A., Priel Z. Efficient mucociliary transport relies on efficient regulation of ciliary beating // Respir Physiol Neurobiol. 2008, Nov 30; 163 (1–3): 202–207.
12. Jorissen M., Willems T., Van der Schueren B. Nasal ciliary beat frequency is age independent // Laryngoscope. 1998, Jul; 108 (7): 1042–1047.
13. Chilvers M. A., Rutman A., O'Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults // Thorax. 2003; 58: 333–338.
14. Rutland J., Griffin W. M., Cole P. J. Human ciliary beat frequency in epithelium from intrathoracic and extrathoracic airways // Am Rev Respir Dis. 1982. Jan; 125 (1): 100–105.
15. Yager J., Chen T. M., Dulfano M. J. Measurement of frequency of ciliary beats of human respiratory epithelium // Chest. 1978; 73: 627–633.
16. Bertrand B., Collet S., Eloy P., Rombaux P. Secondary ciliary dyskinesia in upper respiratory tract // Acta Otorhinolaryngol Belg. 2000; 54 (3): 309–316.
17. Liu Y. H., Tao Z. Z. Effect of intranasal glucocorticoid on the pathological change of nasal mucosa in rats with allergic rhinitis // Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2009, Nov; 44 (11): 935–940.
18. Maurizi M., Paludetti G., Todisco T. et al Ciliary ultrastructure and nasal mucociliary clearance in chronic and allergic rhinitis // Rhinology. 1984, Dec; 22 (4): 233–240.
19. Yang P. C. Investigation of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis with SEM and TEM // Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. 1990; 25 (2): 95–96, 126.
20. Kirtsreesakul V., Somjareonwattana P., Ruttanaphol S. The correlation between nasal symptom and mucociliary clearance in allergic rhinitis // Laryngoscope. 2009, Aug; 119 (8): 1458–1462.
21. Оууп Л. Ю. Мукоцилиарный клиренс и бронхиальная проходимость при стандартной базисной терапии у больных бронхиальной астмой. Дисс. ... к.м.н. Благовещенск, 2004.
22. Steven R. White, Delbert R. Dorscheid. Corticosteroid-Induced Apoptosis of Airway Epithelium // Chest. 2002; 122; 278 S–284 S.
23. Davies D. E. The bronchial epithelium in chronic and severe asthma // Curr Allergy Asthma Rep. 2001, Mar; 1 (2): 127–133.
24. Holgate S. T. Epithelium dysfunction in asthma // J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 1233–1244.
25. Загорюлько А. К., Аскара Т. А., Загорюлько А. А. и др. Комплексная электронно-микроскопическая оценка изменений ультраструктуры эпителия бронхиол при бронхиальной астме в эксперименте // Украинский пульмонологический журнал. 2002, № 2, с. 51–53.
26. Одиурев А. Н. Клинико-морфофункциональные особенности мукоцилиарной системы у больных бронхиальной астмой при базисной противовоспалительной терапии. Дисс. к.м.н. Благовещенск, 2004.



1*

Тевакомб –
наиболее доступная комбинация
флутиказона и салметерола для
непрерывной базисной терапии
бронхиальной астмы и хронической
обструктивной болезни легких¹.

1	Действующие вещества: салметерол + флутиказона пропионат	2	Форма выпуска: аэрозоль для ингаляций дозированный, 120 доз в баллоне
3	Базисная и поддерживающая терапия бронхиальной астмы и ХОБЛ	4	Рекомендован: взрослым и детям с 4-х лет

Комбинация эффективна в достижении:

- контроля бронхиальной астмы
- уменьшения частоты обострений²

Из инструкции по применению препарата.

Тевакомб применяется в виде аэрозоля для ингаляций.

При бронхиальной астме для взрослых и подростков старше 12 лет. Тевакомб применяется в дозах по 25/50 мкг, 25/125 мкг, 25/250 мкг по 2 ингаляции в день.

У детей от 4 до 12 лет. Тевакомб применяется в дозах по 25/50 мкг по 2 ингаляции в день.

Препарат назначают в минимально эффективной дозе, позволяющей добиться контроля симптомов заболевания. При достижении контроля при двукратном применении целесообразно снизить кратность

применения до 1 раза в сутки или перейти на меньшую дозировку.

Беременность и лактация. Беременным и кормящим женщинам препарат может быть назначен, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Особые указания. Для наилучшего эффекта препарат Тевакомб необходимо использовать ежедневно даже при отсутствии симптомов. Как и при использовании других ингаляционных препаратов, содержащих глюкокортикостероиды, после применения препарата Тевакомб следует тщательно прополоскать рот и горло водой.

1. Согласно данным государственного реестра предельных отпускных цен на ЖНВЛП по состоянию на 1.05.2011

2. GOAL study, Bateman E. et al, ARJCCM 2004, Vol. 107, P. 836 - 844. Исследование GOAL, Бэйтман И. и соавт., Американский Журнал Респираторной и Экстренной Медицинской Помощи, 2004, Том 107, Стр.836-844

* Первый зарегистрированный генерик оригинального препарата в России (по данным Фармэксперт по состоянию на 01. 05. 2013)

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ВЕРСИЕЙ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

За дополнительной информацией обращаться:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049 Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 |
Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

Мы делаем здоровье
доступным во всём мире



Респираторные фторхинолоны

в комплексном лечении больных с коморбидным обострением бактериального риносинусита и хронической обструктивной болезнью легких

А. Ю. Овчинников, доктор медицинских наук

Г. Е. Дженжера, кандидат медицинских наук

РГМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Ключевые слова: консервативное лечение, антибиотики, респираторные фторхинолоны, синусит бактериальный.

Инфекции являются одной из ведущих причин смерти в странах с различным уровнем экономического развития. Несмотря на появление в распоряжении врачей в середине XX века лекарственных средств для этиотропного лечения инфекционных заболеваний, проблема антимикробной терапии остается и будет оставаться принципиально важной и в текущем столетии. Эффективная борьба с инфекционными заболеваниями осложняется глобальным ростом резистентности микроорганизмов к антимикробным средствам. В наибольшей степени эта проблема актуальна в лечебно-профилактических учреждениях (устойчивость возбудителей госпитальных инфекций к антибактериальным средствам).

Такие возбудители, как метициллинорезистентные стафилококки, ванкомицинорезистентные энтерококки, карбапенеморезистентная синегнойная палочка, широко распространены в отделениях интенсивной терапии стационаров и обычно характеризуются также устойчивостью ко многим другим группам антимикробных средств.

Устойчивость микроорганизмов, ранее считавшаяся актуальной только для стационаров, в последние годы становится все более значимой в популяции. В 90-е годы прошлого столетия широко обозначилась проблема устойчивости пневмококков к пеницилинам, макролидам, тетрациклинам, пиогенного стрептококка — к макролидам, шигелл — к аминопенициллинам, тетрациклину, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу, гонококков — к пенициллину. Проблема резистентности во многом обусловлена широким и часто нерациональным использованием антимикробных средств. Необоснованное назначение антибактериальных препаратов, как в амбулаторной практике, так и в стационаре, по самым скромным подсчетам, может достигать 50%. Широко распространена практика назначения антибиотиков при респираторных инфекциях вирусной этиологии, антимикотиков — для профилактики кандидоза при проведении антибиотикотерапии. Исследования показывают, что ограничение использования отдельных групп антибактериальных препаратов позволяет снизить рост устойчивости микроорганизмов, элиминировать устойчивые штаммы и даже частично восстановить чувствительность некоторых

возбудителей. Вместе с тем создание и внедрение в клинику новых антимикробных средств происходит достаточно медленно и связано с большими финансовыми затратами. Таким образом, разумное и бережное отношение к имеющимся антимикробным средствам — одна из важнейших задач современной антимикробной химиотерапии.

Уже давно не вызывает сомнения тот факт, что инфекционно-воспалительный процесс, поражающий верхние дыхательные пути (ВДП), способен вызывать и поддерживать легочные заболевания, например бронхиальную астму, а в ряде случаев и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

ХОБЛ заслуживает особого внимания. Это заболевание характеризуется ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью. Ограничение скорости воздушного потока является прогрессирующим и связано с патологическим воспалительным ответом легких. ХОБЛ регистрируется более чем у 5% взрослого населения и на данный момент времени занимает 4-е место в мире как причина смерти [7]. Распространенность данного заболевания неуклонно растет, и к 2020 году ХОБЛ как причина смерти, вероятно, займет 3-е место [6]. Одним из ведущих факторов риска является курение: 85% пациентов с ХОБЛ курят. Однако только у 15% всех курильщиков развивается хронический бронхит и у еще меньшего количества развивается ХОБЛ, следовательно, табачный дым не является единственным и основным фактором развития и прогрессирования ХОБЛ.

Известно, что одним из факторов, способствующих развитию, прогрессированию и обострению ХОБЛ служит инфекция, в частности локализуемая в верхнем отделе дыхательного тракта, т. е. верхние и нижние отделы дыхательных путей (НДП) имеют тесные анатомо-физиологические связи и, по сути, представляют собой единое целое.

Механизм подобного патогенного влияния может быть объяснен, во-первых, токсическим влиянием самого гнойного воспалительного процесса в пазухах на другие структуры организма. Кроме того, аспирация отделяемого из полости носа и пазух, особенно во сне, оказывает непосредственное влияние не только на патогенез ХОБЛ, но и на другие бронхолегочные заболевания [1, 8]. Во-вторых, отсутствие нормального носового дыхания отрицательно сказывается на состоянии бронхолегочной системы. В-третьих, под влиянием гнойного воспаления происходит снижение иммунитета и дополнительная сенсibilизация организма.

Таким образом, проблема воспалительных заболеваний околоносовых пазух (ОНП) выходит далеко за рамки оториноларингологии и тесно связана с бронхолегочной патологией и изменениями в местном и гуморальном иммунитете. Данный факт, безусловно, необходимо учитывать при лечении больных с сочетанной патологией ВДП и НДП.

В настоящее время в литературе имеются немногочисленные сведения, указывающие на взаимосвязь между ХОБЛ и воспалительными заболеваниями слизистой оболочки носа и ОНП. По данным различных исследований с использованием анкет 40–88% пациентов с ХОБЛ предъявляют те или иные жалобы со стороны носа [4, 5]. Группа ученых из Академического медицинского центра города Амстердама установила на примере 1145 пациентов старше 40 лет с хронической бронхиальной обструкцией, что диагноз риносинусита в данной группе встречается значительно чаще (12,4%), чем в группе случайно отобранных пациентов старше 40 лет [9]. Затрудненное носовое дыхание, диагностированное с помощью риноманометрии, пропорционально связано с уровнем обструкции дыхательных путей, измеренным с помощью спирометрии [3].

В 2004 году проведено исследование, в котором оценивалось влияние заболеваний носа и ОНП на качество жизни 65 пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения. Было выявлено, что у 88% пациентов присутствуют те или иные симптомы заболеваний носа или ОНП и чем они выражены, тем сильнее их влияние на качество жизни [4]. В проспективном исследовании в течение 24 месяцев обследовали 107 пациентов с ХОБЛ. В результате была выявлена зависимость между эпизодами риносинусита и частотой обострений ХОБЛ [2]. В другом исследовании 150 пациентов с ХОБЛ в течение 1047 дней заполняли дневник, в котором указывали пиковую объемную скорость форсированного выдоха, респираторные и назальные жалобы. Выяснилось, что у пациентов, у которых частота обострений ХОБЛ превышала среднее значение, значительно чаще возникали респираторные инфекции ВДП [4].

В связи с тем, что в настоящее время достоверных сведений о взаимосвязи ХОБЛ и бактериального риносинусита явно недостаточно, мы поставили перед собой задачу подробно изучить этиологию и распространенность воспалительной патологии носа и ОНП у пациентов с ХОБЛ. С этой целью обследовано 94 пациента (58 мужчин, 36 женщин), находившихся на амбулаторном или стационарном лечении по поводу инфекционного обострения ХОБЛ в терапевтических отделениях Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Средний возраст пациентов составил $65,0 \pm 6,63$ года. Распределение больных по стадиям заболевания было следующим: I стадия ХОБЛ — 17 (15,9%) пациентов, II — 47 (44,2%), III — 22 (20,6%) и IV стадия — 8 человек (7,5%). Всем пациентам наряду со стандартным оториноларингологическим обследованием проводили компьютерную томографию (КТ) или рентгенографию ОНП. Выполнено количественное бактериологическое исследование биологического материала (мокроты и мазков из полости носа), результаты исследования считали значимыми в случае выявления потенциального патогена в титре не менее 10^6 КОЕ/мл.

В результате проводимого исследования выявлено, что у 57 больных с ХОБЛ (60%) имели место типичные симптомы риносинусита (затруднение носового дыхания, скудное отделяемое в полости носа, стекание слизи по задней стенке глотки).

Крайне важным представляется тот факт, что 15% пациентов обращали внимание на нарастание симптомов бактериального риносинусита в период обострения ХОБЛ.

При проведении лучевой диагностики у 31 человека (33% от общего числа пациентов) обнаружены рентгенологические

признаки различных форм синусита: у 7 (23%) определялся уровень жидкости в верхнечелюстных пазухах, а у 24 (77%) пристеночное утолщение слизистой оболочки. Стоит отметить, что у 4 (4,2%) человек, с характерными для синусита рентгенологическими изменениями в ОНП, не было отмечено клинических симптомов данного заболевания.

Среди 63 (67%) пациентов, у которых не были зарегистрированы рентгенологические отклонения со стороны носа и ОНП, нами выделено две группы больных: 1-я группа — 30 (32%) человек с характерными для риносинусита симптомами, при микробиологическом обследовании мазка из среднего носового хода у которых определен рост микрофлоры в концентрации $\geq 10^6$ КОЕ/мл у 21 человек (22,3%), а $< 10^6$ КОЕ/мл у 9 (9,5%); 2-я группа представлена 33 (35%) больными, у которых рентгенологические, микробиологические и клинические признаки риносинусита отсутствовали.

В результате микробиологического исследования материала выявлено: в мокроте — 1 *Haemophilus influenzae* — 24%, *Streptococcus pneumoniae* — 17%, *Moraxella catarrhalis* — 2%, Enterobacteriaceae — 11%, *H. parainfluenzae* — 3%, *Pseudomonas aeruginosa* — 6%, *Staphylococcus aureus* 20% и др. (в 23% определялась микст-инфекция); в мазке из среднего носового хода высевалась сходная по качественному и количественному составу патогенная флора — *H. influenzae* — 10%, *S. pneumoniae* — 21%, Enterobacteriaceae — 3%, *Proteus mirabilis* — 4%, *P. aeruginosa* — 3%, *S. aureus* 17% и др., в 32% — определялись бактериальные микст-инфекции.

Мы выделили своеобразное, скрытое, или «латентное», течение риносинусита, которое можно диагностировать в условно образованной нами группе из 25 (26%) пациентов, составленной из 4 человек с изменениями в ОНП, но без симптомов риносинусита, и 21 человека, у которых при микробиологическом обследовании мазка выявлен рост микрофлоры в концентрации $\geq 10^6$ КОЕ/мл, но отсутствуют рентгенологические изменения в ОНП, а также характерные жалобы.

У 27 (28%) пациентов диагностировано клинически выраженное течение заболевания, характеризующееся наличием симптомов воспалительного заболевания слизистой оболочки полости носа и ОНП, а также рентгенологическими изменениями в ОНП. Подобная картина была расценена нами как обострение хронического риносинусита. Этим пациентам проведена диагностика методом полимеразной цепной реакции соскоба слизистой оболочки среднего носового хода — в 7% случаев выявлена *S. pneumoniae*.

Хронические воспаления верхних и НДП имеют сходную этиологию в связи с тем, что слизистая оболочка воздухоносных путей от носовой полости до средних бронхов имеет сходное анатомическое и гистологическое строение. Доказанная взаимосвязь между флорой НДП и ВДП, при наличии постназального затека, возможно, раскрывает механизм появления новых штаммов микроорганизмов в НДП при обострении ХОБЛ, тем самым способствуя прогрессированию заболевания.

Выявление сочетанного клинического течения обострений бактериального риносинусита и ХОБЛ потребовало от нас поиска комплексного подхода к лечению.

С учетом единой этиологии инфекционного обострения риносинусита и ХОБЛ наше внимание привлек представитель класса респираторных фторхинолонов — моксифлоксацин (Авелокс). Нам показалась крайне привлекательной его антибактериальная активность в отношении всех (!) клинически значимых возбудителей воспаления как верхнего, так и нижнего отдела дыхательного тракта. В основу исследования положены данные обследования и лечения 27 (28%) пациентов, у которых диагностировано клинически выраженное течение заболевания.



Рис. 1. Динамика клинических симптомов риносинусита в баллах



Рис. 2. Динамика клинических симптомов ХОБЛ

Средний возраст больных составил 64 ± 7 лет, из них 19 мужчин и 8 женщин. Распределение больных по стадиям заболевания было следующим: I стадия ХОБЛ — 4 (15%) пациента, II — 11 (41%), III — 9 (33%) и IV стадия — 3 человека (11%). Все пациенты наравне с антибактериальной терапией — моксифлоксацин (Авелокс) 400 мг 1 раз в сутки, перорально, в течение 10 дней, получали интраназальные деконгестанты 2 раза в сутки (ксилометазолин), а также пульмонологическую базовую терапию, в зависимости от стадии ХОБЛ включавшую b2-агонисты, холинолитики, муколитики, ингаляционные и системные кортикостероиды. Эффективность лечения оценивали, анализируя динамику характерных клинических симптомов, как ринологических (ринорея, отек и гиперемия слизистой оболочки полости носа), так и пульмонологических (кашель, одышка, выделение мокроты). Регистрировались и объективные признаки: функция верхнего дыхания, исследование которой проводилось в 1-й и 30-й день исследования, лучевые методы диагностики ОНП. Для объективной и субъективной оценки эффективности лечения использовалась визуально аналоговая балльная шкала: 0 баллов — отсутствие признака, 1 балл — минимальное проявление признака, 2 балла — умеренное проявление признака, 3 балла — максимальное проявление признака.

В результате проведенного лечения на 10-й день зарегистрировано минимальное отделяемое в полости носа у 14 пациентов (рис. 1). Таким образом, количество выделений уменьшилось на 78%. Минимальный отек слизистой полости носа отмечался у 18 пациентов, а умеренный отек сохранился у 2 больных.

В итоге во всей исследуемой группе, к завершению курса терапии, отек сократился на 57%, а гиперемия слизистой оболочки в целом уменьшилась на 33%.

При осмотре на 30-й день наблюдения у 15 (55%) больных сохранялось минимальное слизистое отделяемое в полости носа, у 22 (81%) — минимальный отек слизистой оболочки полости носа, у всех 27 пациентов (100%) при осмотре определялась незначительная гиперемия слизистой оболочки (рис. 1).

В целом суммарная оценка выраженности клинических симптомов риносинусита уменьшилась на 60%.

Следует подчеркнуть, что в течение 3 месяцев динамического наблюдения признаков обострения хронического риносинусита и ХОБЛ нами не отмечено ни в одном случае.

Со стороны бронхолегочной системы также отмечалась устойчивая положительная динамика у всех пациентов. На 10-й день лечения кашель уменьшился на 44%, через 30 дней — на 58%. Одышка через 10 дней уменьшилась на 50%, через 30 на 56%. Количество мокроты на 10-й день сократилось на 48%. Таким образом, выраженность характерной для обострения ХОБЛ симптоматики на 30-й день сократилось на 54% (рис. 2). Однако, невзирая на проведенное лечение, минимально выраженные признаки — кашель, одышка и мокрота, не выходящие за пределы суточной вариабельности стабильного течения, отмечались у всех пациентов.

Таким образом, в течение 3 месяцев признаков обострения хронического риносинусита и ХОБЛ не выявлено. В процессе обследования и лечения отмечено уверенное уменьшение клинических проявлений и положительная динамика объективных критериев заболевания в группе. Предполагаемая микробиологическая эрадикация достигнута приблизительно в 100% случаев.

Заключение. Хроническая обструктивная болезнь легких в 55% случаев протекает коморбидно с бактериальным риносинуситом. В 15% обострение риносинусита сопровождается манифестацией клинических признаков ХОБЛ. Больные подобной категории нуждаются в комплексном наблюдении оториноларинголога и пульмонолога.

Также на основании проведенной работы можно сделать вывод, что моксифлоксацин высокоэффективен в отношении респираторных патогенов и является обоснованным выбором для терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей. ■

Литература

1. Chung K. F., Pavord I. D. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough // *Lancet*. 2008, Apr 19; 371 (9621): 1364–1374.
2. Dewan N. A., Rafique S., Kanwar B. et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome // *Chest*. 2000; 117: 662–671.
3. Hurst J. R., Kuchai R., Michael P. et al. Nasal symptoms, airway obstruction and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease // *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006; 26: 251–256.
4. Hurst J. R., Wilkinson T. M., Donaldson G. C., Wedzicha J. A. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Respir. Med.* 2004; 98: 767–770.
5. Kim J. S., Rubin B. K. Nasal and sinus involvement in chronic obstructive pulmonary disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2008, Mar; 14 (2): 101–104.
6. Murray C. J., Lopez A. D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study // *Lancet*. 1997; 349: 1498–1504.
7. Pauwels R. A., Rabe K. F. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Lancet*. 2004; 364: 613–620.
8. Pratter M. R. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest*. 2006, Jan; 129 (1 Suppl): 63S–71S.
9. Van Manen J. G., Bindels P. J., IJzermans C. J. et al. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40 // *J Clin Epidemiol*. 2001; 54: 287–293.

Клинические аспекты антибиотикотерапии острого синусита

Е. В. Носуля, доктор медицинских наук, профессор

РМАПО, Москва

Ключевые слова: воспалительные заболевания носа, синусит, эндоскопическое обследование, слизистая оболочка, эндоскопия носа, антибиотикорезистентность, антибактериальная терапия, пневмококки, антибиотики, Аугментин СР.

Острые воспалительные заболевания носа, околоносовых пазух (ОНП) являются актуальной проблемой современной оториноларингологии и клинической медицины в целом. Во многом это связано с высоким уровнем распространенности этих заболеваний и их активной ролью в формировании тяжелых осложнений, диагностика и лечение которых зачастую требуют междисциплинарного подхода [1]. Одним из наиболее частых вариантов неблагоприятного развития синусита является возникновение орбитальных осложнений, частота которых достигает от 0,8–1,5% до 3,5% с тенденцией к нарастанию в последние годы [2, 3]. Сообщается и о более высоких показателях встречаемости орбитальных риносинусогенных осложнений, которые диагностируются у 3–5% взрослых с воспалительными заболеваниями ОНП и у 0,8–8% детей [4]. По другим данным, этот показатель при воспалительных заболеваниях ОНП достигает 6,6–12,4%, не обнаруживая заметной тенденции к снижению [5, 6].

Обращает на себя внимание высокая частота диагностических ошибок при обследовании таких больных, в связи с чем более 70% пациентов с риносинусогенными осложнениями не получают своевременной адекватной терапии, а при госпитализации у них определяются показания к экстренному хирургическому вмешательству [7–9].

Наряду с анатомо-физиологическими предпосылками важное значение в формировании синусита имеет характер возбудителя. Наиболее распространенными патогенами при этом заболевании является так называемое «адское трио» — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [10]. Реже при остром синусите определяются *S. pyogenes*, *S. aureus* [11].

Ключевыми этапами развития инфекционного процесса в полости носа и ОНП является адгезия возбудителя к респираторному эпителию, нарушение барьерных функций слизистой оболочки с последующей эпителиальной инвазией патогенов. На этом фоне происходит активация гуморальных и клеточных факторов антиинфекционной защиты, запускается каскад воспалительных изменений, проявляющихся достаточно характерной локальной и общей симптоматикой.

Несомненную актуальность в этих случаях приобретает своевременное эндоскопическое обследование таких пациентов, в ходе которого можно не только уточнить выраженность воспалительных изменений слизистой оболочки, но и оценить состояние внутриносовых анатомических структур. Стойкие нарушения вентиляции носа и ОНП, угнетение мукоцилиарного транспорта в местах контакта противлежащих участков слизистой оболочки не только облегчают возникновение патологического процесса в ОНП на фоне острого респираторного заболевания (ОРЗ), но и создают реальные предпосылки к затяжному и/или осложненному течению

синусита. При этом на фоне угнетения местной и общей противомикробной защиты продолжается снижение барьерной функции слизистой оболочки носа и ОНП, изменение микроэкологии верхних дыхательных путей, что способствует трансэпителиальной миграции бактерий, дальнейшему проникновению микроорганизмов и токсинов в лимфу и кровь. Таким образом, нарушение локальных механизмов защиты и микробная контаминация слизистой оболочки носа и параназальных синусов является важным условием формирования и распространения системной воспалительной реакции.

Выраженность воспалительных изменений лежит в основе определения тяжести течения синусита. По сути, речь идет об оценке интенсивности инфекционного воздействия на организм. Однако не следует забывать, что обычно при этом анализируются неспецифические признаки заболевания — заложенность носа, слизистые, слизисто-гнойные или гнойные выделения из носа, головная боль, ощущение тяжести в носовых областях, повышение температуры тела, недомогание, слабость, в равной степени характерные как для синусита, так и для острой респираторной инфекции.

Поэтому важным разделом диагностического обследования и определения степени тяжести заболевания является анализ характера и распространенности патологического процесса в параназальных синусах — наличие пристеночных отечных изменений слизистой оболочки ОНП, гомогенного снижения прозрачности и/или уровня жидкости в пазухе, деструкции костных стенок ОНП, локализации воспаления в одной (моносинусит), нескольких (полисинусит) или во всех (пансинусит) пазухах.

Эти данные могут представлять определенную ценность с точки зрения оценки риска осложненного течения синусита. Как показали наши наблюдения, риногенные орбитальные осложнения несколько чаще возникают у пациентов с двусторонней локализацией воспалительного процесса в ОНП. При этом наиболее характерны в этих случаях сочетания этмоидита и верхнечелюстного синусита. В частности, двусторонний верхнечелюстной синусит с этмоидитом имел место у 44,7% больных с риногенными орбитальными осложнениями, односторонний верхнечелюстной синусит с этмоидитом — у 21%, двусторонний верхнечелюстной синусит с односторонним этмоидитом — у 2,6%. С учетом этих обстоятельств важное значение приобретают вопросы диагностики синусита, в частности рентгенография/компьютерная томография (КТ) ОНП, позволяющие верифицировать наличие, характер и распространенность процесса в околоносовых пазухах. Особое значение визуализация ОНП приобретает при нечеткой клинической симптоматике, неясном болевом синдроме.

Таким образом, диагностика и оценка тяжести течения синусита должны базироваться не только на данных клинического обследования (анализ жалоб и анамнестических сведений), но и результатах специальных методов — эндоскопии носа, рентгенографии/КТ ОНП. В известной степени это противоречит современным рекомендациям об отсутствии необходимости проводить рентгенологи-

ческое обследование или компьютерную томографию придаточных пазух в «обычных» ситуациях¹. Не преувеличивая возможности рентгенологического/КТ-исследования в плане дифференциальной диагностики вирусного и бактериального синусита, следует подчеркнуть высокую информативность этого метода с точки зрения распознавания синусита, планирования объемов и характера лечения воспалительного процесса в ОНП.

С точки зрения лечения острого синусита ключевое значение имеет проблема антибактериальной терапии. Представляя собой вполне закономерный этап эволюции взглядов на способы и методы лечения синусита, антибактериальная терапия до настоящего времени не теряет своей актуальности и является предметом дискуссий. Судя по всему, известный вопрос: «Что, сколько, когда и куда?» применительно к антибактериальной терапии острого синусита все еще далек от своего решения.

Несмотря на обилие публикаций, нет полной ясности в сроках начала антибактериальной терапии. Рекомендации начинать антибактериальную терапию острого синусита спустя 5–7 дней после появления первых симптомов ОРЗ, когда более вероятно бактериальная природа воспаления в ОНП, весьма условны, так как четкие клинические критерии вирусной/бактериальной этиологии синусита отсутствуют. Следует признать, что участие бактериальной инфекции (в виде монофлоры, микробных или вирусно-микробных ассоциаций) в развитии воспалительного процесса в ОНП нельзя исключить на любом этапе заболевания. Как известно, более чем у трети (38,5%) больных клинические проявления орбитального/внутричерепного осложнения развиваются уже через несколько дней после появления первых признаков ОРЗ (О.В.Дерюгина, Ф.И.Чумаков, 2001). Поэтому при наличии достаточных оснований для диагностики синусита вопрос о начале антибактериального лечения следует решать индивидуально, исходя из конкретной клинической ситуации.

В практическом отношении необходимо учитывать и растущие масштабы резистентности этиологически значимых возбудителей острого синусита к антибиотикам [12, 13]. Именно это обстоятельство часто является определяющим при выборе антибиотика, его дозировки и путей введения. В настоящее время антибиотикорезистентность рассматривается в качестве основной причины недостаточной эффективности антибактериальной терапии острого синусита. Значительные изменения в профиле микробной резистентности отмечаются у *S. pneumoniae*. Устойчивость пневмококков к бета-лактамам антибиотикам связана с изменением пенициллиносвязывающих белков, которые являются ферментами, обеспечивающими строительство клеточной стенки бактерий.

Ситуация усугубляется тем, что пенициллинорезистентные пневмококки часто демонстрируют одновременную устойчивость к макролидам, ко-тримоксазолу, тетрациклам и в отдельных случаях — к цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). Только за период с 1994 по 1999 год резистентность пневмококков к макролидам выросла в США почти в три раза. Рост резистентности пневмококков к макролидам объясняют, в первую очередь, наличием гена *mefE*, обуславливающего эффлюкс (активное выведение) макролидов из клетки. В четырех исследованиях, опубликованных в 90-х гг., показано, что более 30% штаммов *S. pneumoniae* отличались умеренной устойчивостью к пенициллину, по сравнению с 0,02% в 1979 по 1987 гг. [14].

Отмечается высокий уровень (в общей сложности 72,4% обследованных) колонизации пневмококком верхних дыхательных

путей детей дошкольного возраста. При этом пенициллинрезистентные штаммы *S. pneumoniae* обнаруживаются у 36,3% детей, а пневмококки с множественной лекарственной устойчивостью — у 34,1% [16].

В ретроспективном исследовании «случай-контроль», целью которого было определение факторов риска у детей с пневмонией, вызванной относительно или полностью резистентными к пенициллину штаммами *S. pneumoniae*, показано, что устойчивые к пенициллину штаммы пневмококка статистически чаще изолируются у пациентов, получавших антибиотики в течение месяца до заболевания [15].

Использование пневмококковой вакцины хотя и сопровождается снижением высеваемости серотипов *S. pneumoniae*, включенных в вакцину, но не отражается на уровне колонизации пневмококком верхних дыхательных путей (носоглотки) или частоте обнаружения пенициллинрезистентных штаммов этого микроба. Подчеркивается, что 20% выделенных штаммов *S. pneumoniae* были устойчивы к трем и более антибиотикам [17].

Схожая ситуация наблюдается и в отношении распространенности антибиотикорезистентных штаммов *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [12, 18, 19].

Совершенно очевидно, что лечение острого синусита предполагает использование комплекса мероприятий, среди которых важное место занимает антибактериальная терапия. Многолетний опыт применения антибиотиков при лечении острого синусита, обобщенный в систематическом Кокрейновском обзоре (2000 г.), свидетельствует о достоверно большей эффективности антибиотиков в сравнении с плацебо [20]. При неосложненном течении острого синусита препаратом выбора является Амоксициллин, который активен в отношении этиологически значимых возбудителей острого синусита, включая и умеренно-устойчивые штаммы *S. pneumoniae*.

К сожалению, антибактериальная активность этого препарата при остром синусите ограничивается штаммами *H. influenzae* или *M. catarrhalis*, продуцирующими бета-лактамазы. В этих случаях препаратом выбора является амоксициллин/клавуланат. В последние годы перечень традиционных антибактериальных средств пополнился высокодозными и/или пролонгированными формами антибиотиков (Аугментин СР и Аугментин ЕС). Целесообразность их применения хорошо иллюстрируется результатами применения высоких доз амоксициллина/клавуланата (90 мг/кг/сут по амоксициллину) в течение 5 дней у детей с носительством резистентного пневмококка. При этом наблюдалась более высокая бактериологическая эффективность лечения, чем при 10-дневном применении амоксициллина по 40 мг/сут [21]. Применение препарата Аугментин СР при эмпирической терапии у взрослых пациентов (с 16 лет) позволяет достигать высокой бактериологической эффективности не только при лечении заболеваний дыхательных путей, вызванных микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазы, но также резистентными штаммами пневмококка.

Клиническая эффективность амоксициллина/клавуланата в форме с замедленным высвобождением (Аугментин СР) у взрослых пациентов с пневмонией, вызванной резистентными штаммами, составляет 97,7% и 93,1% — у больных пневмонией, вызванной чувствительными штаммами. В общем итоге эффективность препарата при лечении внебольничной пневмонии превышала 87% [22].

Таким образом, являясь составной частью комплексной терапии острого синусита, антибиотики вносят существенный вклад в повышение эффективности лечения этого заболевания. Очевидно, что высокодозная форма амоксициллина/клавуланата с улучшенной фармакокинетикой, содержащей 1 г амоксициллина/62,5 мг клавуланата в 1 таблетке (по 2 табл. 2 раза в день или 4 г амоксициллина/250 мг клавуланата в сутки) для пациентов старше 16 лет позволяет рассматривать этот антибио-

¹ Рекомендации Американской коллегии врачей/Американского общества по внутренним заболеваниям (ACP/ASIM) и Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) (Ann. Intern. Med. 2001. 134. 479–486).

тик в качестве эффективного средства лечения острого синусита. В детской практике (у детей с 3 мес. до 12 лет/40 кг веса) применима высокодозная форма Аугментин ЕС 600/42,9 мг амоксициллина/клавуланата в 5 мл при режиме применения 90 мг/кг/сут по амоксициллину в 2 приема. Применение современных высокодозных форм амоксициллина/клавуланата, в свою очередь, сохраняет перспективы дальнейшего использования бета-лактамов антибиотиков при воспалительных заболеваниях ОНП в эру антибиотикорезистентности. ■

Литература

- Gallagher R. M., Gross C. W., Phillips C. D. Suppurative intracranial complications of sinusitis // Laryngoscope. 1998. 108 (1 Pt 1). 1635. P. 1642.
- Сырланов А. Р. Хирургические методы лечения риногенных орбитальных осложнений у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2002.
- Госан А. О., Кубанова А. А., Узденова Р. К. Риносинусогенные орбитальные осложнения: распространенность и принципы лечения // Вестн. оторинолар. 2010. 4. С. 64–67.
- Stojanovic J., Ilic N., Belic B., Zivic L. Orbital complications of rhinosinusitis // Acta. Chir. Jugosl. 2009. 56 (3). P. 121–125.
- Пискунов С. З., Тарасов И. В., Медведкова И. Г. Лечебная тактика при риногенных орбитальных осложнениях // Российская ринология. 1995. № 2. С. 48–49.
- Дерюгина О. В., Чумаков Ф. И. Орбитальные и внутричерепные осложнения воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух у взрослых и детей. М.: МОНИКИ, 2001.
- Добромыльский Ф. И., Шербаков И. И. Придаточные пазухи носа и их связь с заболеваниями глазницы и слезоотводящих путей. М., 1961.
- Гарашенко Т. И., Денисова О. А. Возрастные особенности хирургического лечения риносинусогенных орбитальных осложнений у детей // Российская ринология. 2003. 2. 70.
- Денисова О. А., Гарашенко Т. И. Значение эндоскопии в хирургическом лечении риносинусогенных осложнений у детей / Мат. XVIII съезда оториноларингологов России. т. 1. СПб, 2011. 214–216.
- Van Cauwenberge P. B., Vander Mijnsbrugge A. M., Ingels K. J. The microbiology

of acute and chronic sinusitis and otitis media: a review // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 1993. 250. Suppl. 1. S. 3–6.

- Страчунский Л. С., Богомыльский М. Р. Антибактериальная терапия синусита у детей. Актуальные вопр. Оториноларингологии детского возраста в фарматерапии болезней ЛОР-органов. М., 2001. С. 17–21.
- Jacobs M. R. Respiratory tract infection: epidemiology and surveillance // J. Chemother. 1997. 9. Suppl 3. 10–17.
- Leggiadro R. J. Antibiotic therapy for otitis media // Seminars in Pediatric Infectious Diseases 1998. 9. 310–313.
- Bluestone C. D. Otitis media. In: Johnson J. T., Yu V. L., editors, Infections diseases and antimicrobial therapy of the ears, nose and throat. W.B. Saunders Company, 1997.
- Tan T. Q., Mason E. O. Jr, Kaplan S. L. Penicillin-resistant systemic pneumococcal infections in children: a retrospective case-control study // Pediatrics. 1993. 92 (6). 761–767.
- Korona-Glowniak I., Niedzielski A., Malm A. Upper respiratory colonization by Streptococcus pneumoniae in healthy pre-school children in south-east Poland // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2011. Sept 20. [Epub ahead of print].
- Finkelstein J. A., Huang S. S., Daniel J., Rifas-Shiman S. L. et al. Antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae in the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine era: predictors of carriage in a multicommunity sample // Pediatrics. 2003. 112 (4). 862–869.
- Tudose C., Bumbacea D., Bogdan M., Grupul B. Antibiotic resistance of S. pneumoniae and H. influenzae strains isolated from patients with community acquired respiratory tract infections. (BACTRO multicenter, multidisciplinary study) // Pneumologia. 2011. 60 (1), 30–35.
- Zhanell G. G., Palatnick L., Nichol K. A., Low D. E., Hoban D. J. CROSS Study Group. Antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis respiratory tract isolates: results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002 // Antimicrob. Agents. Chemother. 2003. 47 (6). 1875–1881.
- Сидоренко С. В., Гучев И. А. Антибактериальная терапия синусита: современный взгляд на проблему // Consilium medicum. Инфекции и антимикробная терапия. 2004. Т. 06. № 1.
- Nasrin D., Collignon P. J., Roberts L., Wilson E. J., Pilotto L. S., Douglas R. M. Effect of lactam anti-biotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study // BMJ. 2002. 324. 28.
- Riley L. Amoxicillin-clavulanate may be suitable for CAP // Infectious Diseases News. 2005. 28.

Аугментин СР и Аугментин ЕС. Современные лекарственные формы - новые расширенные возможности в лечении бактериальной инфекции



**Аугментин 2 раза в день -
надёжная защита
от бактериальной инфекции,
её осложнений и рецидивов**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АУГМЕНТИН®

Состав: антибиотик амоксициллин + клавулановая кислота. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые оболочкой (250 мг/125 мг, 500мг/125 мг, 875 мг/125 мг), Аугментин СР (таблетки с модифицированным высвобождением) 1000 мг/62,5мг; порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 125мг/31,25мг, 200мг/31,25мг, 400мг/31,25мг, 500мг/31,25мг, 600мг/42,9мг и 5 мл. **Показания к применению:** Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, мочеполового тракта, кожи и мягких тканей, вызываемые чувствительными микроорганизмами, гонорея, Аугментин СР: инфекции дыхательных путей и профилактики инфекций после хирургического вмешательства в стоматологии у взрослых старше 16 лет. Аугментин ЕС: инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей у детей старше 3 месяцев. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к бета-лактамам антибиотикам и другим компонентам препарата в анамнезе. Предшествующие эпизоды желтухи или нарушения функции печени в результате применения амоксициллина/клавулановой кислоты в анамнезе. Фенилкетонурия (для суспензии). **С осторожностью:** Пациентам с нарушениями функции печени или печеночной недостаточности. Во время приема высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез. **Применение при беременности и лактации препаратов Аугментин, Аугментин СР:** Препарат при пероральном и парентеральном приеме у животных не вызывал тератогенных эффектов, не рекомендуется применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда по мнению врача это необходимо. Применение во время грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** Режим дозирования устанавливается в зависимости от возраста, массы тела, функции почек пациента, а также от степени тяжести инфекции. Аугментин рекомендуется принимать в начале еды. Минимальный курс антибактериальной терапии составляет 5 дней. **Дети от рождения до 3 месяцев:** 30 мг/кг/сут в два приема в виде суспензии 4:1 (125 мг/31,25 мг в 5 мл); **дети в возрасте от 3 месяцев до 12 лет (максимально допустимые дозы):** 40 мг/кг/сут (суспензия 4:1 (125 мг/31,25 мг в 5 мл) x 3 раза в сутки); 45 мг/кг/сут (суспензия 7:1 (200 мг/28,5 мг в 5 мл или 400 мг/57 мг в 5 мл) x 2 раза в сутки). **Взрослые и дети старше 12 лет или с массой тела более 40 кг:** таблетки - Аугментин 250мг/125мг 3 раза в сутки; Аугментин 500мг/125мг 2 раза в сутки; Аугментин СР 1000мг/62,5мг 2 раза в сутки; Аугментин 250мг/125мг 2 раза в сутки; Аугментин СР 2000мг/125мг 2 раза в день в течение 7-10 дней. **Аугментин ЕС:** для детей в возрасте от 3 месяцев и старше с массой тела менее 40 кг - 90 мг/6,4 мг/кг/сут., в два приема в течение 10 дней. Лечение не должно продолжаться более 14 дней без пересмотра клинической ситуации. **Особый режим дозирования требуется для пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушением функции почек, находящихся на гемодиализе, пациентов с нарушениями функции печени.** **Побочное действие.** Сверхинфекция: часто: кандидоз кожи и слизистых оболочек, генитальный монилиаз. Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: редко: обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения; очень редко: обратимый агранулоцитоз и гемолитическая анемия, увеличение времени кровотечения и протромбинового времени. Эозинофилия, тромбоцитоз, анемия. Со стороны иммунной системы: иногда: кожная сыпь, зуд, крапивница; редко: мультиформная эритема; очень редко: ангионевротический отек, анафилактические реакции, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез. Со стороны ЦНС: иногда: головная боль, головокружение, слабость; очень редко: обратимая гиперпектичность, судороги (могут проявляться у пациентов с нарушениями функции почек при приеме высоких доз препарата). Бессонница, возбуждение, тревога, изменение поведения, обратимая гиперпектичность. Со стороны ЖКТ: очень часто: диарея; часто: тошнота, рвота, диспептические расстройства, абдоминальные боли (для Аугментин СР); очень редко: колит (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит), гастрит, стоматит, черный «волосатый» язык, изменение окраски поверхностного слоя зубной эмали. Со стороны печени и желчевыводящих путей: иногда: умеренное повышение АСТ и АЛТ; очень редко: гепатит и холестатическая желтуха (отмечались при сопутствующей терапии другими пенициллинами и цефалоспорины), повышение уровня щелочной фосфатазы и/или билирубина. Со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко: интерстициальный нефрит, кристаллурия, гематурия. **Передозировка:** Могут возникнуть желудочно-кишечные расстройства и нарушения водно-электролитного баланса. Описаны амоксициллиновые кристаллурия, случаи интерстициального нефрита, иногда с развитием почечной недостаточности. Препарат Аугментин выводится из крови с помощью гемодиализа. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Не рекомендуется совместное назначение с пробенецидом, аллопурином, комбинированными пероральными контрацептивами. Возможны ложноположительные результаты при определении глюкозы в моче. При необходимости одновременного назначения с непрямыми антикоагулянтами протромбиновое время или МНО должны мониторироваться. **Особые указания:** Перед началом лечения Аугментином необходимо собрать анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие аллергены. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение препаратом Аугментин. В случае подозрения на инфекционный мононуклеоз препарат Аугментин не следует применять. Длительное лечение Аугментином иногда приводит к чрезмерному размножению резистентных к амоксициллину микроорганизмов. Также при длительной терапии Аугментином рекомендуется периодически оценивать функцию почек, печени и кроветворения. Препарат Аугментин следует осторожно применять у пациентов с нарушениями функции печени. При развитии диареи на фоне лечения Аугментином следует исключить диагноз «псевдомембранозный колит». **Препарат Аугментин не влияет на способность управлять автомобилем и/или другими механизмами.** **Регистрационные номера:** П №015030/01; П №015030/05; П №011997/01; П №015030/02; ЛСР-001522; ЛСР-003616/10. Более подробная информация о препарате Аугментин представлена в полной версии Инструкции. Пожалуйста, перед назначением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по применению.

Более подробную информацию можно получить в ЗАО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг» по адресу: 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес-парк «Крылатские Холмы», тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01. Дата выхода рекламного материала - октябрь 2011. На правах рекламы



Роль нейропротекции в терапии гипертонической энцефалопатии

В. Н. Минеев*, доктор медицинских наук, профессор

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

Е. А. Бручкус*

М. К. Зинакова*, кандидат медицинских наук

С. В. Щенникова**

**СПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург*

***ООО «Герофарм», Москва*

Ключевые слова: нейропротекция, гипертоническая энцефалопатия, Кортексин, психометрические шкалы, опросник САН, тест Спилбергера, шкала Цунга, тест связи чисел.

Хорошо известно, что длительно существующая, особенно неконтролируемая, артериальная гипертензия обуславливает в связи с хроническим нарушением кровообращения в мозге развитие гипертонической энцефалопатии. При этом закономерно при отсутствии лечения присоединяется атеросклероз мозговых артерий, что способствует дальнейшему ухудшению кровоснабжения головного мозга и прогрессированию гипертонической энцефалопатии.

Гипертоническая энцефалопатия — это распространенное состояние, которое является важнейшей медико-социальной проблемой, учитывая, что оно приводит к различным неврологическим, психоэмоциональным и когнитивным нарушениям, вследствие этого больные теряют трудоспособность, социальную адаптацию, становятся зависимыми от окружающих.

Задача врача, как невролога, так и терапевта, кардиолога, семейного врача, — оказать профилактическое воздействие на развитие гипертонической энцефалопатии или замедлить темп ее прогрессирования. Особое место занимают вопросы сохранения трудоспособности, качества жизни, профилактики и лечения когнитивных нарушений. В этой связи привлекают внимание препараты с нейропротекторным влиянием, среди которых важное место занимает отечественный препарат Кортексин.

К настоящему времени накопилось достаточно много убедительной инфор-

мации об эффективности Кортексина — препарата пептидной структуры, разработанного в Военно-медицинской академии. Наиболее полно результаты клинических исследований ведущих отечественных ученых по применению Кортексина в неврологической практике представлены в сборнике научных статей под редакцией действительного члена РАМН, профессора А. А. Скоромца и профессора М. М. Дьяконова [1]. Что касается интернистов, то в их практике Кортексин применяется гораздо реже, хотя проблема гипертонической энцефалопатии по понятным причинам является междисциплинарной [2]. Именно это обстоятельство определило интерес интернистов к проблемам, связанным с лечением такого распространенного состояния, как гипертоническая энцефалопатия у больных с АГ.

Цель исследования: оценка эффективности Кортексина за 10-дневный период применения по показателям психометрических тестов у больных с гипертонической энцефалопатией.

Материалы и методы. Тип исследования — открытое сравнительно-контролируемое исследование. Общее количество больных гипертонической болезнью, находящихся на лечении в кардиологическом отделении, — 79 человек, из них 51 человек — основная группа (пациенты, принимающие Кортексин 10 мг, — 21 человек, пациенты, принимающие Кортексин 20 мг, — 30 человек). Курс лечения — 10 дней.

Больные контрольной группы (28 человек) не получали Кортексин и другие ноотропные препараты.

Критерии включения: пациенты с гипертонической болезнью и при-

знаками гипертонической энцефалопатии; мужчины и женщины в возрасте от 50 до 70 лет; пациенты на протяжении всего исследования и на протяжении одного месяца до включения в исследование получали стандартную терапию гипертонической болезни в неизменных дозах; пациенты, способные заполнять психометрические анкеты, шкалы, опросники и, по мнению исследователя, способные пройти весь период исследования.

Критерии исключения: пациенты со стенозирующим атеросклерозом сонных и позвоночных артерий; пациенты с сердечной недостаточностью IV функционального класса; пациенты с постоянной формой мерцательной аритмии; пациенты с сахарным диабетом; пациенты с хроническим алкоголизмом.

Методы исследования включали: оценку неврологического статуса консультантом-неврологом, проведение тестирования с помощью психометрических шкал: оценки «качества жизни» при помощи стандартизованного опросника САН, применение опросников Спилбергера для выявления тревоги и депрессии, тест связи чисел.

Клиническое обследование включало: сбор анамнеза, объективное обследование, оценку индекса массы тела (ИМТ), лабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования (билирубин общий, непрямо́й, прямой; АЛТ, калий, натрий, глюкоза, креатинин, общий белок, холестерин общий, у отдельных больных — липидограмма с определением коэффициента атерогенности). Проводили ЭКГ-исследование.

Все пациенты осматривались неврологом, который принимал решение

Таблица

Эффективность Кортексина за 10-дневный период по показателям психометрических тестов

Показатели психометрических тестов			Визит 1	Визит 2	Значение p	Значение p (критерий Wilcoxon)
Тест САН (баллы)	Самочувствие	Контрольная группа (n = 28)	46,25 ± 2,058	48,39 ± 2,070	0,316	0,387
		10 мг (n = 21)	38,52 ± 3,408	40,90 ± 3,771	0,288	0,157
		20 мг (n = 30)	44,53 ± 2,433	52,20 ± 2,309	0,001	0,001
	Активность	Контрольная группа (n = 28)	48,61 ± 1,605	47,82 ± 2,408	0,655	0,797
		10 мг (n = 21)	43,57 ± 3,444	43,52 ± 2,824	0,983	0,615
		20 мг (n = 30)	47,70 ± 1,891	49,03 ± 2,071	0,328	0,452
	Настроение	Контрольная группа (n = 28)	50,86 ± 1,870	51,64 ± 1,916	0,685	0,939
		10 мг (n = 21)	44,90 ± 3,523	46,19 ± 3,282	0,521	0,219
		20 мг (n = 30)	51,77 ± 2,015	55,00 ± 2,313	0,138	0,024
Тест Спилбергера (баллы)	Личностная тревожность	Контрольная группа (n = 28)	35,54 ± 0,896	34,25 ± 0,993	0,226	0,235
		10 мг (n = 21)	36,38 ± 1,054	34,52 ± 0,885	0,087	0,092
		20 мг (n = 30)	35,20 ± 0,935	34,23 ± 0,841	0,277	0,317
	Ситуационная тревожность	Контрольная группа (n = 28)	31,32 ± 1,862	29,93 ± 1,927	0,552	0,580
		10 мг (n = 21)	29,81 ± 2,015	30,57 ± 2,050	0,727	0,304
		20 мг (n = 30)	32,30 ± 1,486	29,90 ± 1,212	0,059	0,029
Шкала Цунга (баллы)		Контрольная группа (n = 28)	39,79 ± 1,649	38,75 ± 1,599	0,379	0,453
		10 мг (n = 21)	42,10 ± 2,090	40,57 ± 1,808	0,315	0,338
		20 мг (n = 30)	42,03 ± 1,626	41,40 ± 1,563	0,588	0,524
Тест связи чисел (сек)		Контрольная группа (n = 28)	55,14 ± 5,500	46,11 ± 5,286	0,005	0,003
		10 мг (n = 20)	62,60 ± 8,406	51,55 ± 8,005	0,004	0,002
		20 мг (n = 30)	62,10 ± 6,167	59,90 ± 6,632	0,001	0,191

о включении в комплексную терапию Кортексина.

Для статистической обработки полученных данных применяли компьютерную программу SPSS (Statistical Package for the Social Science) [3].

Результаты и обсуждение. Сравнимые группы обследованных больных существенно ($p > 0,05$) не отличались по возрасту, полу, ИМТ, а также по стадиям гипертонической болезни, функциональным классам ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности, а также по комплексной стандартной терапии.

Во всех обследованных группах больных (контрольной и основных) за 10-дневный период наблюдения в клинике отмечается статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение симптоматики как со стороны субъективных общемозговых симптомов (головная боль, головокружение, общая слабость, мелькание мушек перед глазами, шаткость походки, снижение памяти), так и со стороны основных показателей гемодинамики (снижение систолического и диастолического давления, а также уменьшение частоты пульса, за исключением больных, получающих 10 мг Кортексина). Несомненно, что подобный результат отражает эффективность стандартного лечения в специализированной клинике (кардиологическом отделении), направленного на устране-

ние тех жалоб, которые больные предъявляли на момент поступления.

В таблице представлены данные по эффективности Кортексина за 10-дневный период по показателям психометрических тестов. Из таблицы видно, что ко второму визиту отмечается статистически достоверное улучшение самочувствия (тест САН) только у больных, получающих 20 мг Кортексина, причем только у этих больных достигнута по шкале «Самочувствие» высокая оценка (> 50).

Достоверное улучшение концентрации внимания (тест связи чисел) ко второму визиту отмечается во всех обследованных группах.

Что касается теста Спилбергера, то в целом отмечается некоторое уменьшение тревожности во всех обследованных группах, наиболее существенное в группе больных, получающих 20 мг Кортексина (ситуационная тревожность, $p = 0,059$), а также в группе больных, получающих 10 мг Кортексина (личностная тревожность, $p = 0,087$), но указанное уменьшение тревожности не достигает должного уровня статистической значимости.

В связи с этим, принимая во внимание тот факт, что в биомедицинских исследованиях часто наблюдается отклонение от нормального распределения, нами было решено применить к анализу указанных параметров непараметрические методы (критерий Wilcoxon), которые

позволяют исследовать данные без каких-либо допущений о характере распределения переменных (таблица).

Анализ показателей психометрических тестов с помощью критерия Wilcoxon подтвердил эффективность Кортексина ко второму визиту по показателю самочувствия (тест САН) у больных, получающих 20 мг Кортексина, а также позволил показать эффективность препарата только в дозе 20 мг по показателю настроения (тест САН). Что касается ситуационной тревожности, то эффективность Кортексина по отношению к этому показателю достоверно подтвердилась только в группе больных, получающих 20 мг препарата.

Интересно, что, как с помощью параметрических, так и непараметрических критериев, не удалось показать достоверного снижения депрессии (отмечается лишь некоторая тенденция к ее снижению). Подчеркнем, что средние значения шкалы Цунга лежат в нормальных пределах (25–49 баллов).

В целом при анализе корреляционных связей изучаемых психометрических показателей имеются достоверные связи между собственно различными параметрами психометрических исследований во всех обследованных группах, что вполне понятно, учитывая интегративность функционирования головного мозга.

Что касается корреляционных связей между параметрами психометрических исследований и клиническими показате-

лями на фоне применения Кортексина, то представляют интерес следующие связи.

Во-первых, несомненный интерес имеет факт отсутствия корреляций с возрастом всех изучаемых психометрических показателей в группах больных, принимающих 10 и 20 мг Кортексина, в то время как в контрольной группе больных подобная высокодостоверная связь с возрастом имеется. Это касается таких показателей, как самочувствие (первый визит — $\tau = -0,282$, $p = 0,038$; второй визит — $\tau = -0,556$, $p = 0,038$), активность (первый визит — $\tau = -0,336$, $p = 0,014$; второй визит — $\tau = -0,547$, $p < 0,001$), настроение (второй визит — $\tau = -0,546$, $p < 0,001$) (тест САН), так и показателей, характеризующих наличие и выраженность депрессии (шкала Цунга) (первый визит — $\tau = 0,286$, $p = 0,036$; второй визит — $\tau = 0,525$, $p < 0,001$) и показателей концентрации внимания (тест связи чисел) (первый визит — $\tau = 0,525$, $p < 0,001$; второй визит — $\tau = 0,537$, $p < 0,001$). При этом обратим внимание на то, что выявлен обратный (отрицательный) характер корреляционных связей в первом случае и прямой (положительный) — во втором.

Убедительных объяснений этому интересному феномену (отсутствие корреляционной связи психометрических показателей с возрастом у больных, принимающих Кортексин) пока нет. В этом феномене может скрываться подлинно протективное, в частности нейропротективное, действие препарата на функции головного мозга.

Еще один возможный сходный протективный эффект Кортексина выявлен при корреляционном анализе. Обращает внимание тот факт, что если наличие и выраженность хронической сердечной недостаточности (ХСН) (важный фактор повреждения мозга при гипертонической энцефалопатии) тесно коррелирует с параметрами психометрических исследований в контрольной группе, то в группах больных, получающих 10 и 20 мг Кортексина, подобные связи не обнаруживаются. Так, в контрольной группе выраженность ХСН достоверно коррелирует как с самочувствием (второй визит — $\tau = -0,506$, $p = 0,001$), активностью (второй визит — $\tau = -0,424$, $p = 0,005$) и настроением (второй визит — $\tau = -0,382$, $p = 0,011$) (тест САН), так и с показателями, характеризующими наличие и выраженность депрессии (шкала Цунга) (второй визит — $\tau = 0,448$, $p = 0,003$) и показателями концентрации внимания (тест связи чисел) (первый визит — $\tau = 0,419$, $p = 0,005$; второй визит — $\tau = 0,369$,

$p < 0,014$). Подчеркнем еще раз, что в группах больных, получающих 10 и 20 мг Кортексина, подобные связи не обнаруживаются.

Таким образом, применение Кортексина в течение 10 дней изменило статистические взаимосвязи между психометрическими показателями и наличием и выраженностью ХСН, а также наличием гипертрофии левого желудочка. Можно было бы предположить, что при применении Кортексина влияние ХСН как фактора повреждения мозга при гипертонической энцефалопатии становится менее значимым.

Нельзя также не отметить сходный феномен, который выявлен при анализе корреляционных связей изучаемых психометрических показателей: наличие гипертрофии левого желудочка — этого важного независимого предиктора неблагоприятного прогноза течения артериальной гипертензии. Сущность этого феномена в данном случае также состоит в том, что в группах больных, получающих 10 и 20 мг Кортексина, указанные корреляционные связи не обнаруживаются, в то время как в контрольной группе больных эти связи наблюдаются, причем с психометрическими показателями, оцененными на фоне применения Кортексина на втором визите (с показателем активности (тест САН) (второй визит — $\tau = -0,337$, $p = 0,038$); с показателем ситуационной тревожности (второй визит — $\tau = 0,333$, $p = 0,04$).

Обращают также внимание корреляционные связи между параметрами психометрических исследований и показателями лабораторного исследования, в частности, с рядом гематологических показателей. Некоторые связи представляют несомненный интерес с точки зрения дополнительных механизмов, лежащих в основе формирования нейропсихологических нарушений при гипертонической энцефалопатии. Так, например, любопытна выявленная обратная корреляционная связь между количеством лейкоцитов периферической крови и таким параметром психометрических исследований (тест САН), как настроение (первый визит — $\tau = -0,164$, $p = 0,037$; второй визит — $\tau = -0,175$, $p = 0,026$).

Уместно вспомнить, что атеросклероз, сопутствующий артериальной гипертензии, в настоящее время рассматривают как хроническое воспалительное заболевание артериальной стенки. При этом лейкоцитам отводят ключевую роль в таких процессах, как возникновение и прогрессирующий рост атеросклеро-

тической бляшки, ее повреждение, формирование внутрисосудистого тромба. Полагают поэтому, что определение количества лейкоцитов в крови может служить как прогностический критерий развития ИБС, инфаркта миокарда и его осложнений [4]. В связи с этим, вероятно, не случайно, что в группе обследованных нами больных с инсультом или/и острым инфарктом миокарда в анамнезе обнаружена достоверная прямая связь ($\tau = 0,455$, $p = 0,037$) наличия этих осложнений с количеством лейкоцитов.

Особый интерес, на наш взгляд, вызывают выявленные связи параметров психометрических исследований с таким показателем белой крови, как моноциты периферической крови.

Во-первых, следует отметить, что содержание моноцитов периферической крови положительно коррелировало со всеми параметрами теста САН при исследовании всех трех обследованных групп больных: самочувствием, активностью, настроением, а также с показателями шкалы Цунга.

Во-вторых, что наиболее важно и интересно, если в контрольной группе содержание моноцитов положительно коррелирует только с показателями самочувствия и активностью и только с их исходными показателями, оцененными на первом визите, то в группах больных, получающих Кортексин, особенно в группе больных, получающих 20 мг Кортексина, моноцитоз коррелирует со всеми показателями теста САН, оцененными, подчеркнем, ко второму визиту, то есть на фоне применения препарата.

Кроме этого, выявлена прямая корреляционная связь только в группе больных, получающих 20 мг Кортексина, между содержанием моноцитов и личностной тревожностью, оцененной как на первом ($\tau = 0,336$, $p < 0,05$), так и на втором визите ($\tau = 0,289$, $p < 0,05$).

Что касается показателей шкалы Цунга, то выявлена достоверная обратная их корреляция с содержанием моноцитов также, подчеркнем, при оценке баллов по шкале Цунга на втором визите ($\tau = -0,333$, $p < 0,05$), то есть на фоне применения Кортексина.

Таким образом, выявленные связи, несомненно, отражают феномен участия моноцитов в функционировании высших нервных процессов. Как известно, нервная и иммунная системы имеют некоторые общие черты в принципах функционирования, только эти системы способны распознавать и запоминать объект, то есть мозг и иммунная

система — две организменные структуры, обладающие памятью. Взаимодействие между нервной и иммунной системами осуществляется с помощью растворимых медиаторов. С другой стороны, известно, что развитие иммунного ответа в ЦНС инициируется клетками эндогенного происхождения — микроглией, астроцитами, клетками эндотелия и клетками экзогенного происхождения — дендритными клетками, Т- и В-лимфоцитами, а также клетками системы мононуклеарных фагоцитов, в том числе моноцитами.

При обсуждении выявленных корреляций параметров психометрических тестов с содержанием моноцитов еще один возможный аспект трактовки этих данных касается роли моноцитов при атеросклерозе и ассоциированной с ним артериальной гипертензии — этими важными факторами, влияющими на развитие и прогрессирование хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Известно, что третья фаза формирования атеросклеротической бляшки начинается с миграции моноцитов в стенку артерий (в 90% случаев из периферической крови!) и образования пенных клеток. При этом тесный контакт моноцитов с элементами стенки сосуда начинается еще на более ранних стадиях атеросклероза.

Отметим также, что в ходе эволюции атеросклероза в развивающейся атероме происходит запрограммированная гибель (апоптоз) перегруженных липидами пенных клеток с последующим выбросом большого количества протеолитических ферментов, БАВ, что создает предпосылки для формирования липидных пятен, затем полосок, а в последующем атеросклеротических бляшек. Именно в этом контексте может проявляться положительный антиапоптотический эффект Кортексина, доказанный по отношению к нейронам и лейкоцитам [1].

Таким образом, из наиболее важных выводов исследования эффективности Кортексина в комплексной терапии при гипертонической энцефалопатии являются следующие.

Во-первых, показана эффективность Кортексина в дозе 20 мг по целому ряду психометрических показателей: в отношении самочувствия и настроения (тест САН), ситуационной тревожности.

Во-вторых, выявленные корреляционные связи, причем на фоне курсового применения Кортексина и особенно в группе больных, получающих 20 мг Кортексина, между психометрическими показателями и рядом клинических

характеристик (наличием и выраженностью ХСН, наличием гипертрофии левого желудочка, моноцитозом периферической крови) позволяют расширить понимание участия исследуемого нейропептида в сложных механизмах регуляции, которые складываются в организме больных, страдающих гипертонической энцефалопатией.

В-третьих, важным выводом является отсутствие побочных эффектов и нежелательных явлений при применении Кортексина в обеих дозах.

В заключение отметим, что полученные данные подчеркивают важность нейропротекции в терапии гипертонической энцефалопатии, а Кортексин как отечественный нейропротекторный препарат может с успехом применяться в повсед-

невной лечебной работе как невролога, так и терапевта. ■

Литература

1. Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Под ред. А. А. Скоромца, М. М. Дьяконова. СПб: Наука, 2007. 200 с.
2. Минеев В. Н. Кортексин как отражение тенденции современной медицины к междисциплинарному подходу к совместному лечению // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2009, № 1, с. 70–73.
3. Наследов А. Д. SPSS: Компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. СПб: Питер, 2005. 416 с.
4. Кремнева Л. В. Лейкоцитоз как показатель риска ИБС и ее обострений (обзор) // Тер. архив. 2004, № 11, с. 30–35.

КОРТЕКСИН®

Работу мозга — в здоровое русло



Показания к применению

- нарушения мозгового кровообращения
- черепно-мозговая травма и ее последствия
- энцефалопатии различного генеза
- когнитивные нарушения (расстройства памяти и мышления)
- острые и хронические энцефалиты и энцефаломиелиты
- эпилепсия
- астенические состояния (надсегментарные вегетативные расстройства)
- снижение способности к обучению
- задержка психомоторного и речевого развития у детей
- различные формы детского церебрального паралича.



Телефон горячей линии:
8-800-333-43-76
(звонок по России бесплатный)

www.geropharm.ru

ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Реклама

Рег. номер ИП: 403190109 от 27.04.2009

Взаимосвязь психоэмоциональных и эректильной дисфункций у мужчин, подвергшихся коронарному шунтированию

С. А. Помешкина*, кандидат медицинских наук

Е. В. Помешкин**

А. И. Неймарк***, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Тавлуева*, кандидат медицинских наук

О. Л. Барбараш*, доктор медицинских наук, профессор

*Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, ** МБУЗ Городская клиническая больница № 3 им. М. А. Подгорбунского, ***Алтайский государственный медицинский университет, Кемерово

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, эректильная дисфункция, депрессия, качество жизни, международный индекс эректильной функции, личностная тревожность, реактивная тревожность, шкала Бека, шкала Спилбергера–Ханина.

Операция коронарного шунтирования (КШ) относится к наиболее эффективным методам хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), повышающих качество (КЖ), продолжительность жизни больных и снижающих риск инфаркта миокарда (ИМ). КШ улучшает функцию сердца, обеспечивает полную или значительную редукцию приступов стенокардии у 80% больных.

В течение последнего десятилетия психические расстройства в кардиохирургии приобретают статус одного из факторов, первостепенно значимых для качества послеоперационной клинической и социальной реабилитации пациентов и прогнозирования выживаемости. Частота психических нарушений в предоперационном периоде КШ, по оценкам разных авторов, составляет 40–60% [1, 2]. В послеоперационном периоде этот показатель, с учетом вариаций, оценивается в 14–64% случаев, причем примерно в половине случаев отмечается персистирование психических расстройств в течение 6–12 месяцев после операции [3]. Первые клинические наблюдения, опубликованные в 60-х годах, показали, что симптомы тревоги и депрессии могут быть связаны с худшими результатами кардиохирургических вмешательств [4]. Более поздние исследования подтвердили эти наблюдения [5–9].

Исследования последних десятилетий обнаружили, что предоперационные симптомы депрессии являются независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [10] и смерти после КШ [9, 10]. М. Seheier и соавторы [11] провели исследование для выявления предикторов, снижающих вероятность повторной госпитализации у больных после КШ. Обнаружено, что у пациентов с выявленной нозогенной аффективной и тревожно-фобической симпто-

матикой, в отличие от пациентов без психоэмоциональной дисфункции, риск повторных госпитализаций, связанных с симптомами рестенозирования, — возобновление стенокардии, развитие ИМ, требующих повторного шунтирования или ангиопластики со стентированием, гораздо выше, что в целом демонстрирует плохую переносимость КШ. Именно депрессии отводится главная роль в ограничении уровня и объема профессиональной деятельности пациентов после операции КШ [12, 13].

До недавнего времени считалось, что эректильная дисфункция (ЭД) в большинстве случаев имеет психогенную природу. Однако современные исследования показали, что ЭД более чем у 80% пациентов является проявлением атеросклероза. По данным различных авторов, ИБС и ЭД коморбидны в 38–85% случаев и имеют общие факторы риска — возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, гиподинамия [14, 15].

Прогностически особенно неблагоприятным считается сочетание кардиоваскулярной патологии, депрессии и ЭД, которое некоторые авторы предлагают обозначать как «взаимно потенцирующая триада» [16, 17].

Несмотря на большое число публикаций, посвященных проблеме ухудшения прогноза пациентов, подвергшихся КШ в связи с наличием депрессивных расстройств, количество работ с оценкой взаимосвязи депрессии и ЭД у пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам, ограничено.

Цель исследования: оценить влияние ЭД на КЖ и психоэмоциональное состояние больных ИБС, подвергшихся КШ.

Материалы и методы: под наблюдением находились 92 мужчины со стабильной ИБС в возрасте от 39 до 60 лет (в среднем $55,8 \pm 5,3$ года), подвергшихся в 2009 г. КШ в НИИ КПССЗ СО РАМН. Все исследования с участием пациентов соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской деклараци-

Таблица

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с наличием и отсутствием ЭД

Клинико-anamnestические данные	Группа с ЭД (n = 63)	Группа без ЭД (n = 29)
Возраст	56,2 ± 6,1	53,8 ± 5,0
Длительность ИБС (года)	3,7 ± 2,1	2,5 ± 1,9
Стенокардия II ФК	38 (56%)	18 (59%)
Стенокардия III ФК	23 (37%)	9 (31%)
Стенокардия IV ФК	3 (5%)	1 (3%)

Примечание: достоверные различия между группами отсутствуют.

ей Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ СО РАМН.

Стенокардия напряжения II функционального класса (ФК) диагностировалась у 56 (61%) пациентов, III ФК — у 32 (35%), IV ФК — у 4 (4%). Гипертоническая болезнь (ГБ) выявлена у 72 (78,3%) больных, ранее перенесенные ИМ — у 59 (64%) пациентов. По классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (НУНА) сердечная недостаточность II ФК была диагностирована у 79 (86%), III ФК — у 13 (14%) пациентов.

Критерии включения: мужчины в возрасте до 60 лет, подвергшиеся КШ в условиях искусственного кровообращения.

Критерии исключения: подтвержденные эндокринные причины ЭД, анатомические деформации наружных половых органов, инсульт в анамнезе, радикальные вмешательства на органах малого таза, декомпенсированные сопутствующие соматические заболевания.

Комплексное обследование всем пациентам проводили за 5–7 суток до КШ, через 1 месяц и через год после КШ. На каждом этапе исследования проведено комплексное общеклиническое обследование, включавшее: электрокардиографию (аппарат NIHON KONDEN Cardiofax GEM, Япония), эхокардиографию (ЭХО-КГ) (эхокардиограф Sonos 2500 фирмы Hewlett Packard), цветное дуплексное сканирование сонных артерий и артерий нижних конечностей (Sonos 2500 фирмы Hewlett Packard). Психофизиологическое обследование проводили с помощью оценочных шкал депрессии Бека, личностной и реактивной тревожности Спилберга–Ханина, опросника КЖ SF-36.

Для проведения сексологического обследования пациентов использовались опросник «Международный индекс эректильной функции» (МИЭФ) (Rosen R., 1997), определение общего тестостерона в сыворотке крови (набор СтероидИФА-тестостерон-01, Россия). Регистрацию ночных пенильных тумесценций (НПТ) проводили аппаратом NEVA System, который выполнял измерение объемного электробиосопротивления сегмента ткани. Рассматривались эректильные события продолжительностью не менее 4 минут. Интерпретация результатов проводилась по алгоритму D. Knoll & K. Billups [18]. Для оценки температурной чувствительности использовали индентификатор тип-терм. Для клинической оценки эндотелиальной функции использовали посткомпрессионные тесты на плечевой и кавернозных артериях. Посткомпрессионные тесты выполняли на ультразвуковом аппарате ALOKA ProSound SSD-α10 (Япония).

В период исследования все пациенты принимали бета-блокатор бисопролол (2,5–10 мг/сут), антиагрегант

Аспирин (125 мг/сут), статин симвастатин (20 мг/сут), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) лизиноприл (5–20 мг/сут), антагонист кальция амлодипин (2,5–10 мг/сут).

Для статистического анализа использовали программу Statistica 6.0. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Проверка однородности двух выборок осуществлялась с использованием критериев Манна–Уитни для несвязанных выборок и Вилкоксона для связанных. Учитывались значения $p < 0,05$. Анализ таблиц сопряженности проводился с использованием критерия хи-квадрат. Для оценки направления и силы связи между признаками в исследуемой группе проводили корреляционный анализ, используя коэффициенты корреляции Спирмена®. Статистически значимыми признавали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение: в дооперационном периоде по результатам оценочной шкалы депрессии Бека из 92 больных с ИБС депрессия различной степени выраженности выявлена у 47 пациентов (61%). Далее по результатам опроса и анкетирования по шкале МИЭФ все пациенты были разделены на две группы — основную — пациенты с наличием ЭД (63 человека) и группу сравнения — пациенты без ЭД (29 человек). Таким образом, у пациентов со стабильным проявлением ИБС в возрасте от 39 до 60 лет признаки ЭД имели место у 68,5% пациентов. У пациентов с ЭД средняя сумма баллов по результатам анкетирования составила $11,0 \pm 5,7$ балла, у пациентов с сохраненной эректильной функцией — $23,6 \pm 1,5$ балла ($p \leq 0,001$). Среди пациентов с ЭД у 33 (52%) пациентов имела место тяжелая степень проявлений ЭД, у 20 (32%) — средняя и у 10 (16%) — легкая. У 43 из 63 (68%) пациентов проявления нарушений эректильной функции предшествовали клинике ИБС. Артериогенный характер ЭД был подтвержден у 100% пациентов результатами опроса, доплеровского ультразвукового исследования кавернозных артерий, измерениями НПТ и посткомпрессионных тестов.

По исходным клинико-anamnestическим и клиническим данным пациенты обеих групп статистически не различались (табл.).

Было отмечено, что пациенты с наличием ЭД чаще имели депрессивные расстройства, по сравнению с группой пациентов без ЭД (73% и 35% соответственно, $p = 0,001$). Кроме того, в группе пациентов с ЭД было 33 пациента (72%) с легкой степенью, 8 пациентов (17%) — с умеренной и 5 (11%) — с выраженной депрессией. В контрольной же группе были пациенты только с низким уровнем депрессии — 10 (35%). Пациенты с наличием ЭД, по сравнению с пациентами без ЭД, имели достоверно большее среднее значение суммарного балла депрессии ($11,5 \pm 4,10$ и $8,0 \pm 3,2$ соответственно, $p = 0,01$).

В группах как с ЭД, так и без нее преобладали пациенты с высокой реактивной тревожностью со средним баллом $48,9 \pm 11,3$ и $46,8 \pm 9,92$ соответственно, $p = 0,81$. Однако пациенты с наличием ЭД чаще имели высокую степень выраженности личностной тревожности, по сравнению с группой пациентов без ЭД (50% и 29% соответственно, $p = 0,02$). В группе пациентов с ЭД регистрировались более высокие средние значения личностной тревожности ($45,3 \pm 9,7$ и $41,1 \pm 8,2$ соответственно, $p = 0,041$).

У пациентов с ЭД были более низкие показатели КЖ по таким шкалам, как «общее состояние здоровья» ($46,4 \pm 9,2$ и $52,5 \pm 10,72$ соответственно, $p = 0,046$), «физическое функционирование» ($54,6 \pm 10,3$ и $70,7 \pm 10,6$ соответственно, $p = 0,03$), «жизнеспособность» ($52,14 \pm 9,6$ и $61,13 \pm 15,31$ соответственно, $p = 0,021$), «самооценка психического здоровья» (МН) ($60,76 \pm 16,2$ и $73,14 \pm 18,9$ соответственно, $p = 0,04$).

При анализе корреляционных связей у пациентов с ЭД были отмечены достоверные положительные корреляционные связи между степенью выраженности ЭД, оцененной по МИЭФ и КЖ по шкале «общее состояние здоровья» ($r = 0,55$, $p = 0,04$), и отрицательные — с личностной тревожностью ($r = 0,42$, $p = 0,04$) и депрессией ($r = 0,39$, $p = 0,03$).

Таким образом, у пациентов с ИБС имеет место взаимосвязь между проявлениями психоэмоциональной и эректильной дисфункций.

Наблюдение за пациентами в течение одного года после проведения КШ выявило, что у пациентов как с ЭД, так и без нее через 1 месяц после операции отмечалось достоверное снижение средних значений реактивной (с $48,90 \pm 11,67$ до $42,58 \pm 10,04$ балла, $p = 0,04$ и с $46,86 \pm 9,92$ до $41,50 \pm 13,04$, $p = 0,04$ соответственно) тревожности. Обращает на себя внимание тот факт, что к году наблюдения в группе больных без ЭД отмечалось достоверное снижение реактивной тревожности (с $41,50 \pm 13,04$ до $38,71 \pm 10,65$ балла, $p = 0,02$), в то время как в группе с ЭД достоверных различий в течение года не отмечалось (с $42,58 \pm 10,04$ до $43,41 \pm 9,47$ балла, $p = 0,72$).

При оценке динамики депрессии в обеих группах через месяц после КШ отмечалось достоверное снижение среднего значения уровня депрессии (с $8,00 \pm 4,46$ до $7,0 \pm 3,46$ балла, $p = 0,04$ и с $11,52 \pm 4,41$ до $9,54 \pm 3,10$ балла, $p = 0,02$ соответственно). Однако через год после КШ в группе с ЭД отмечалось статистически достоверное увеличение выраженности депрессии (с $9,54 \pm 3,10$ до $10,61 \pm 2,72$ балла, $p = 0,04$), в то время как у пациентов без ЭД отмечалась тенденция к снижению выраженности депрессии (с $7,0 \pm 2,46$ до $6,5 \pm 1,84$ балла, $p = 0,07$).

Через месяц после КШ у пациентов без ЭД отмечалось достоверное повышение уровня КЖ по шкалам: «социальное функционирование» — с $44,9 \pm 16,6$ до $50,1 \pm 15,4$ балла ($p = 0,03$), «общее здоровье» — с $52,5 \pm 10,7$ до $55,36 \pm 15,9$ балла ($p = 0,04$), «жизнеспособность» — с $61,7 \pm 15,3$ до $70,7 \pm 12,8$ балла ($p = 0,02$) и снижение — по шкале «интенсивность боли» с $59,5 \pm 25,1$ до $44,1 \pm 18,3$ балла ($p = 0,01$). К году наблюдения отмечено достоверное повышение КЖ по шкалам: «общее здоровье» — с $55,4 \pm 15,9$ до $59,5 \pm 17,0$ балла ($p = 0,04$), «физическое ролевое функционирование» — с $30,48$ до $37,5 \pm 15,1$ балла ($p = 0,04$), «интенсивность боли» — с $52,3 \pm 8,9$ до $61,8 \pm 15,0$ балла ($p = 0,01$) и «психическое здоровье» — с $58,7 \pm 17,5$ до $66,0 \pm 19,0$ балла ($p = 0,04$). В группе пациентов с ЭД через месяц после КШ отмечалось повы-

шение уровня КЖ только по шкале «социальное функционирование» с $44,6 \pm 14,9$ до $50,1 \pm 12,8$ балла ($p = 0,04$) и снижение по шкале «интенсивность боли» с $62,7 \pm 19,6$ до $48,8 \pm 15,4$ ($p = 0,02$). Через год после КШ у пациентов с ЭД отмечалось достоверное повышение только уровня КЖ по шкале «интенсивность боли» с $48,8 \pm 15,4$ до $63,4 \pm 21,0$ ($p = 0,01$). Таким образом, наличие у пациентов ЭД предопределяет меньшую эффективность КШ в отношении оптимизации показателей КЖ.

При анализе различий в частоте возникновения в течение года после КШ сердечно-сосудистых событий выяснилось, что в группе с ЭД у двух (3,2%) пациентов заболевание закончилось летальным исходом, у одного (1,6%) пациента развился повторный ИМ, повторные госпитализации с диагнозом «прогрессирующая стенокардия» были у двух (3,2%) пациентов из них, у одного с проведением повторного КШ по поводу окклюзии шунта, в то время как у пациентов без ЭД этих событий отмечено не было. Приведенные факты позволяют утверждать, что наличие ЭД может быть важным маркером неблагоприятного течения заболевания у пациентов с ИБС, подвергшихся КШ.

Результаты данного исследования продемонстрировали высокую распространенность ЭД и симптомов депрессии у мужчин с ИБС, что является одним из важных составляющих низкого уровня КЖ этих пациентов. ЭД и депрессивные симптомы были обнаружены у 63 (68,5%) и 56 (61%) мужчин ИБС соответственно, в то время как 46 (50%) мужчин имели проявления обоих заболеваний. Кроме того, у пациентов с ЭД выраженность депрессии и личностной тревожности были достоверно большей, чем у пациентов без ЭД. Наличие у пациентов с ИБС проявлений ЭД предопределяет меньшую эффективность КШ. Так, в настоящем исследовании при анализе различий в частоте возникновения в течение года после КШ сердечно-сосудистых событий у пациентов с ЭД количество сердечно-сосудистых осложнений было значимо выше, чем у пациентов без ЭД. Оценка динамики психоэмоционального статуса и КЖ указывает на улучшение самочувствия больных после КШ без ЭД, в то время как у пациентов с ЭД отмечается увеличение выраженности депрессии и незначительная положительная динамика уровня КЖ в течение года.

При проведении корреляционного анализа отмечена стойкая корреляционная связь между степенью выраженности ЭД, оцененной по МИЭФ и КЖ по шкале «общее состояние здоровья», и отрицательные — с личностной тревожностью и депрессией.

Существуют комплексные многофакторные взаимосвязи между депрессией, ИБС и ЭД. Депрессия считается независимым фактором риска развития ИБС, а также значимым предиктором более высокого уровня смертности и осложнений у пациентов с клиникой ИБС. Так, если у пациента диагностировано одно из этих состояний — ИБС или депрессия, необходимо учитывать возможность наличия другого состояния. Депрессия и ЭД также часто встречаются одновременно, однако во многих случаях сложно установить причинно-следственную взаимосвязь между ними, поскольку депрессия может вызывать ЭД, и, в свою очередь, симптомы депрессии могут появляться при наличии ЭД.

Вывод. У пациентов с ИБС высока частота выявления психоэмоциональных и эректильной дисфункций, взаимно потенцирующих друг друга. Наличие эректильной дисфункции у пациентов, подвергшихся коронарному шунти-

рованию, может выступать в качестве маркера неблагоприятного течения послеоперационного периода в отношении развития сердечно-сосудистых событий и низких показателей качества жизни. ■

Литература

1. *Gallagher R., McKinley S.* Anxiety, depression and perceived control in patients having coronary artery bypass grafts // *J Adv Nurs.* 2009. Vol. 65, № 11, с. 2386–2396.
2. *Stroobant N., Vingerhoets G.* Depression, anxiety, and neuropsychological performance in coronary artery bypass graft patients: a follow-up study // *Psychosomatics.* 2008. № 49, с. 326–331.
3. *Mollera J. T., Cluitmans P. N., Rasmussen L. S. et al.* Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study // *Lancet.* 1998. Vol. 21, № 351 (9106), с. 857–861.
4. *Blachly P., Blachly B.* Vocational and emotional status of 263 patients after heart surgery // *Circulation.* 1968. № 38, с. 524–532.
5. *Saur C. D., Granger B. B., Muhlbaier L. H. et al.* Depressive symptoms and outcome of coronary artery bypass grafting // *Am J Crit Care.* 2001. № 10, с. 4–10.
6. *Beresnevaite M., Benetis R., Taylor G. J. et al.* Depression predicts perioperative outcomes following coronary artery bypass graft surgery // *Scand Cardiovasc J.* 2010. Vol. 44, № 5, с. 289–294.
7. *Connerney I., Sloan R. P., Shapiro P. A., Bagiella E., Seckman C.* Depression is associated with increased mortality 10 years after coronary artery bypass surgery // *Psychosom Med.* 2010. Vol. 72, № 9, с. 874–881.
8. *Dao T. K., Chu D., Springer J., Gopaldas R. R., Meneffee D. S., Anderson T., Hiatt E., Nguyen Q.* Clinical depression, posttraumatic stress disorder, and comorbid depression and posttraumatic stress disorder as risk factors for in-hospital mortality after coronary artery bypass grafting surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010. Vol. 140, № 3, с. 606–610.
9. *Tully P. J., Baker R. A., Turnbull D., Winefield H.* The role of depression and anxiety symptoms in hospital readmissions after cardiac surgery // *J Behav Med.* 2008. Vol. 31, № 4, с. 281–290.
10. *Baker R. A., Andrew M. J., Schrader G., Knight J. L.* Preoperative depression and mortality in coronary artery bypass surgery: Preliminary findings // *Austral NZ J Surg.* 2001. № 71, с. 139–142.
11. *Secheier M. F., Matthews K. A., Owens J. F. et al.* Optimism and rehospitalization after coronary artery bypass graft surgery // *Arch Intern Med.* 1999. № 159, с. 829–835.
12. *Самушина М. А.* Пограничные психические расстройства в пред- и послеоперационном периодах аортокоронарного шунтирования // *Психические расстройства в общей медицине.* 2007. Т. 2, № 1. С. 28–33.
13. *Connerney I., Shapiro P. A., McLaughlin J. S. et al.* Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study // *Lancet.* 2001. № 358, с. 1766–1771.
14. *Solomon H., Man J., Wierzbicki A. S. et al.* Erectile dysfunction: cardiovascular risk and the role of the cardiologist // *Int. J. Clin. Pract.* 2003. Vol. 57, № 2, с. 96–99.
15. *Billups K. L., Bank A. J., Padma-Nathan H. et al.* Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular disease: results of the minority health institute expert advisory panel // *J Sex Med.* 2005. № 2, с. 40–52.
16. *Ahmed I El-Sakka M. D.* Erectile Dysfunction, depression, and ischemic heart disease: does the existence of one component of this triad necessitate inquiring the other two? // *The Journal of Sexual Medicine.* 2011. Vol. 8, № 4, с. 937–940.
17. *Tan R. S., Pu S. J.* The interlinked depression, erectile dysfunction, and coronary heart disease syndrome in older men: a triad often underdiagnosed // *J Gend Specif Med.* 2003. Vol. 6, № 1, с. 31–36.
18. *Dirk P. J. Michielsen, Jean Jacques Amy.* Nocturnal electrobioimpedance volumetric Assessment (NEVA®): an alternative for determining the quality of nocturnal erections // *Arch Med Sci.* 2005; № 2, 110–114.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

НОЯБРЬ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ПЕДИАТРИИ

V Городская научно-практическая конференция
I Московский Форум
23–24 ноября,
Здание Правительства Москвы,
ул. Новый Арбат, 36/9
ИнфоМедФарм Диалог
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

VI НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

23–25 ноября, Москва
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов»
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

ДЕКАБРЬ

II-Й КОНГРЕСС АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ УРАЛА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«Основные задачи службы охраны матери и ребенка в планах модернизации здравоохранения»
ДИТЯ И МАМА. ЕКАТЕРИНБУРГ 2011
III-я Международная выставка
6–8 декабря, Екатеринбург
RTE Group, Тел.: +7 (495) 921-44-07
E-mail: v.dronova@rte-expo.ru
www.dm-ural.ru

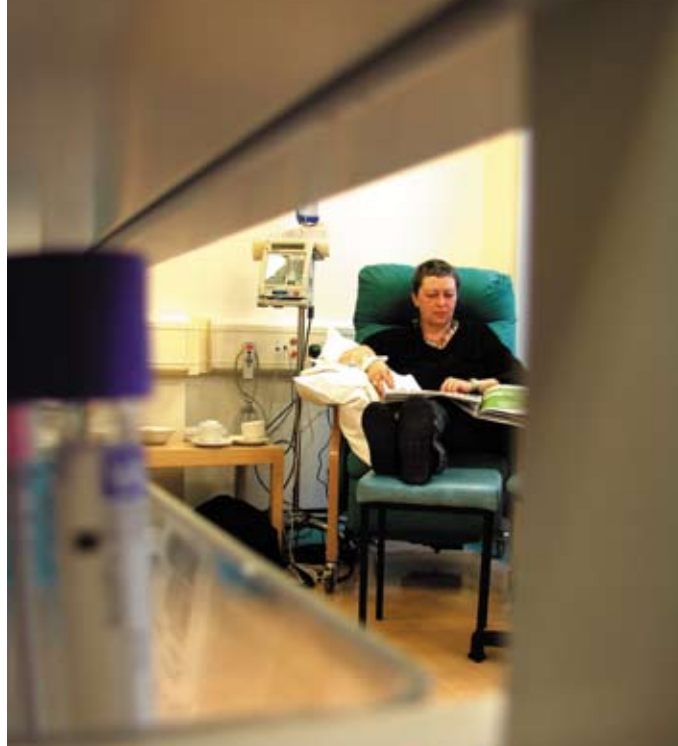
АПРЕЛЬ

XIX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

23–27 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

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач» <http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

реклама



Алкоголь-ассоциированные состояния в многопрофильном стационаре

А. Л. Вёрткин, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Скотников, кандидат медицинских наук

А. Н. Комаровский

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: алкоголизм, алкогольный абстинентный синдром, алкогольная поливисцеропатия, алкогольное отравление, алкогольный делирий, кардиомиопатия, дезинтоксикационная терапия, Фосфоглив, Милдронат.

Как известно, алкоголизм — это заболевание, характеризующееся совокупностью психических и соматических расстройств, возникающих в результате систематического злоупотребления этанолом в дозах, вызывающих алкогольное опьянение. Важнейшими проявлениями алкоголизма являются измененная выносливость к алкоголю, патологическое влечение к опьянению, возникновение после прекращения приема спиртных напитков абстиненции, или синдрома «отмены». По данным Российской ассоциации общественного здоровья уровень потребления алкоголя в России является одним из самых высоких в мире. Соответственно, медико-социальные последствия острой и хронической

алкоголизации в нашей стране выходят на одно из первых мест [1].

С демографической точки зрения проблема злоупотребления алкоголем все больше становится актуальной для молодых людей, возраст которых меньше 25 лет. Например, в США среди больных, госпитализированных с алкогольными эксцессами, преобладают холостые молодые люди негроидной расы, низкого социального статуса, курящие, часто — наркоманы, не имеющие медицинской страховки [2]. Не меньшее значение имеет и злоупотребление алкоголем пожилыми людьми, которые более тяжело переносят алкогольные эксцессы. Однако зачастую врачи вообще не уделяют алкоголизму должного внимания, а данная проблема практически не обсуждается в литературе. Между тем частота госпитализаций, обусловленных злоупотреблением спиртным, среди больных старше 60 лет состав-

ляет более 5% [3]. Неумеренное потребление алкоголя в течение короткого периода времени способно вызвать острое отравление этанолом (ООЭ), а длительное его злоупотребление, даже в субтоксических дозах, приводит к развитию хронической алкогольной интоксикации (ХАИ). С недавнего времени алкоголизм, ХАИ и алкогольные висцеропатии объединены в одну группу — «алкогольная болезнь», которая несколько предыдущих лет занимала 6-е место среди причин смерти населения в Москве [4].

Важную медико-социальную проблему представляет категория больных алкоголизмом с тяжелым соматическим фоном. После длительного алкогольного запоя состояние и самочувствие пациентов становятся значительно хуже: отмечаются боли в сердце, сердцебиение, слабость, боли в подложечной области, тошнота, рвота, мучительная жажда и отсутствие аппе-

тита, дрожание пальцев рук. Прием алкоголя может также спровоцировать приступ стенокардии, инфаркт миокарда, гипертонический криз, вызвать обострение панкреатита, гастрита.

Все это проявления алкогольно-го абстинентного синдрома (ААС), крайней формой которого является алкогольный делирий («белая горячка») [5]. Артериальная гипертензия — одна из наиболее распространенных патологий сердечно-сосудистой системы у больных ХАИ. Прием большого количества алкоголя или абстинентный синдром часто сопровождаются повышением артериального давления, способным привести к поражению органов-мишеней (гипертоническая энцефалопатия, острое нарушение мозгового кровообращения, острый коронарный синдром, острая сердечная недостаточность, расслаивающая аневризма аорты) [6]. Данные неотложные состояния имеют место у 70% страдающих алкоголизмом мужчин и 30% женщин, находящихся на лечении в гастроэнтерологических отделениях, а также у 15% мужчин и 5% женщин из кардиологических отделений [7]. Эти пациенты, как правило, обращаются за неотложной медицинской помощью не в специализированные наркологические учреждения, а на скорую медицинскую помощь с последующей госпитализацией в общетерапевтические или реанимационные отделения стационаров. К сожалению, на практике теснейшая причинно-следственная связь между ХАИ и указанными неотложными состояниями часто не замечается, а официальная статистика удельного веса такой «замаскированной» алкогольной патологии не проводится. В то же время при обслуживании данной категории больных терапевтами алкогольный анамнез часто не учитывается, наряду с одновременной гипердиагностикой соматических заболеваний, особенно в период наличия у больных синдрома отмены алкоголя [8]. Однако эта проблема, а также вопросы адекватной фармакотерапии состояний, ассоциированных с приемом алкоголя, тем не менее, практически не обсуждаются в отечественной и зарубежной литературе. Злоупотребление этанолом приводит к полиорганной недостаточности или так называемой алкогольной поливисцеропатии — комплексу соматических заболеваний, причиной которых является токсическое влияние алкоголя в условиях ХАИ. Способность алко-

голя вызывать токсические изменения практически во всех органах и системах обусловлена его химическими свойствами и особенностями его биотрансформации [9]. Естественное течение хронического злоупотребления алкоголем различается по своей сути. Первым вариантом является алкогольное опьянение — состояние, достигнутое приемом алкоголя как психоактивного вещества с целью изменения изначального психического самочувствия, т. е. для достижения эйфории. Пациент не оценивает реально собственное состояние, опасность, окружающую обстановку. Алкогольное опьянение не приводит употребившего алкоголь человека к госпитализации и не является медицинским диагнозом (код в МКБ-10 отсутствует).

Другой разновидностью неотложного алкоголь-ассоциированного состояния является ООЭ со своими клиническими проявлениями в виде нарушения сознания, энцефалопатии, психоза, судорожного синдрома, комы, острой печеночной и почечной недостаточности, крупозной пневмонии, ДВС-синдрома, острого панкреатита, желудочно-кишечного кровотечения. ООЭ — это острое заболевание, проявляющееся в угнетении функций центральной нервной системы, пропорциональном концентрации алкоголя в крови. Термин является самостоятельной нозологией и имеет шифр и код в МКБ-10 (F.10.0, F.10.1). Данная категория больных характеризуется достаточно молодым возрастом, но у них уже возможно появление симптомов алкогольной висцеропатии и соматической патологии.

ООЭ различается по тяжести. Выделяют легкое алкогольное отравление (0,5–1,0‰), характеризующееся подъемом настроения, благодушием, общительностью больного, снижением способности концентрации внимания, завышением собственных возможностей. Следующей стадией является алкогольное отравление средней тяжести (1,0–2,0‰), которому свойственны раздражительность, недовольство, злоба и агрессия и которое часто переходит в глубокий сон. Наконец, существует и тяжелое отравление алкоголем (выше 2,0‰), отличающееся от других видов отравления нарушением ориентировки, утратой мимики, множественными соматическими нарушениями.

Отравление алкоголем у больных с длительным стажем ХАИ или пью-

щих «запойно» (около 10% всех хронически пьющих) приводит к развитию ААС и его осложнениям (отек головного мозга, острый психоз, судорожный синдром, аспирационная мультифокальная или крупозная пневмония), а также к декомпенсации функции одного или нескольких внутренних органов-мишеней. Чаще всего развивается обострение алкогольного гепатита или цирроза печени, декомпенсация кардиомиопатии, обострение алкогольного панкреатита. Кроме того, возможно развитие острой хирургической патологии, а именно острого алкогольного панкреатита (панкреонекроза), желудочно-кишечного кровотечения из язв, эрозий или варикозно-расширенных вен.

ААС — это патологическое состояние, вызванное острым лишением (отнятием) алкоголя у лица с алкогольной зависимостью. Термин также является самостоятельной нозологией и имеет код в МКБ-10 (F.10.3, F.10.4). Клинические проявления абстиненции обширны и неспецифичны, а потому весьма часто являются причиной неправильной постановки диагноза и непрофильной госпитализации пациентов. Симптомами отмены алкоголя являются тошнота, рвота, отсутствие аппетита, диарея, болезненные спазмы в животе, нарушения сна, мышечная слабость, тахикардия, артериальная гипертензия, потливость, гипертермия, тремор, агрессивность, раздражительность, эмоциональная и двигательная возбудимость, а также эпилептиформные судороги и различные нарушения сознания. По нашим данным в структуре жалоб больных с неотложными состояниями, ассоциированными с приемом алкоголя, преобладают боль в животе (62,7%), тошнота и рвота (60,8%), головокружение (54,9%), дрожание пальцев рук (47,7%), ощущение сердцебиения (52,2%) и обморочные состояния (43,2%). Однако самым грозным последствием алкогольной абстиненции является декомпенсация соматической коморбидной патологии и, как следствие, развитие алкогольного делирия, прогноз которого отличается и в большом проценте случаев бывает неблагоприятным.

Общепринято, что наиболее частой алкоголь-ассоциированной патологией внутренних органов являются заболевания печени. Они же формируют картину летальности в соматическом и наркологическом стационарах, явля-



Рис. 1. Распространенность алкогольной висцеропатии

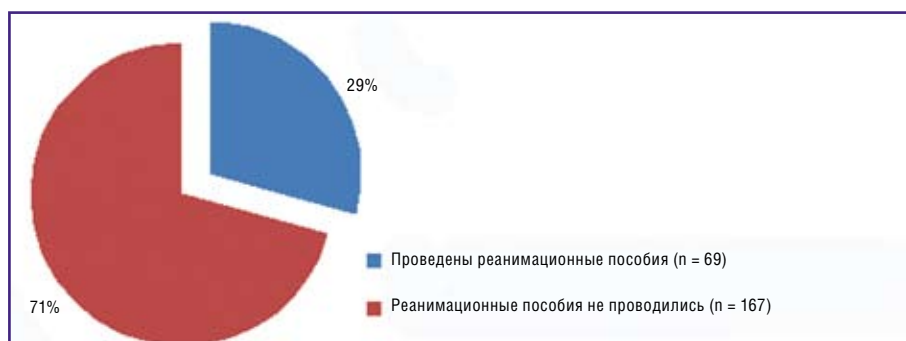


Рис. 2. Необходимость в реанимационных пособиях

ясь основной из соматически несовместимых с жизнью патологий.

ХАИ через 5–7 лет приводит к развитию ряда специфических заболеваний внутренних органов и нервной системы, объединяемых общим понятием «соматические эквиваленты алкоголизма» или термином «алкогольная висцеропатия».

«Классика алкоголизма» всегда подразумевала под собой телеангиоэктазии, эритему ладоней, иктеричность склер, кахексию, гипопроteinемические отеки, «голову медузы», асцит и другие проявления патологии печени. Ранняя профилактика заболеваний печени, адекватное и современное их лечение является инструментом, с помощью которого можно значительно улучшить прогноз для жизни этой категории пациентов [10].

Однако сегодня имеет место так называемый «алкогольный модерн», когда на первый план выходит поражение сердца и головного мозга. В целом кардиомиопатия — это поражение миокарда некоронарогенной и невоспалительной природы. Кардиомиопатии подразделяются на первичные (идиопатические) без установленной причины и вторичные с известной этиологией [11].

Актуальность этой проблемы подчеркивается высокой распространен-

ностью алкогольной кардиомиопатии, которая по данным разных авторов выявляется от 2% до 36% случаев [12].

По нашим данным частота алкогольной висцеропатии у пациентов (n = 1371), госпитализированных по поводу декомпенсации соматической патологии, составляет порядка 32% (рис. 1).

Более половины пациентов с алкогольной висцеропатией находятся на лечении в терапевтических отделениях стационара, около трети — в хирургических отделениях, а остальные больные — в неврологических и урологических отделениях. Все более часто в структуре алкогольной висцеропатии встречается поражение сердца. Так, по данным О.В. Зайратьянца алкогольная кардиомиопатия имеет место у 31% пациентов с ХАИ [13]. Патогенез алкогольной кардиомиопатии связан в первую очередь с биологическими свойствами этанола — его прямым токсическим действием на кардиомиоциты, а также влиянием его метаболита — ацетальдегида. Однако этанол обычно оказывает токсическое действие не только на миокард, но и на скелетные мышцы, приводя к миопатии. Поэтому имеются и другие клинические варианты поражения сердца при алкоголизме — это предсердные и желудочковые аритмии. Они обычно возникают после более

или менее продолжительного запоя. На первом месте по распространенности при алкоголизме стоит мерцательная аритмия, затем — трепетание предсердий и желудочковая экстрасистолия. Значение алкогольной кардиомиопатии, как самостоятельного заболевания, известного более 150 лет, хотя длительное время неоправданно затухивалось гипотезами о роли авитаминоза В₁ и высоком содержании в алкоголе мышьяка и кобальта. Несмотря на то, что алкогольное поражение сердца четко описано и с 1996 года рассматривается ВОЗ в рамках вторичной токсической дилатационной кардиомиопатии, а в МКБ-10 выделена в отдельную нозологическую форму (I 42.6), существуют определенные трудности в практической постановке данного диагноза. Диагностические недочеты и ошибки сортировки больных привели к повсеместной госпитализации данной категории пациентов в отделения интенсивной терапии и мгновенной их перегрузке контингентом лиц с ХАИ.

По нашим данным пациенты с алкоголь-ассоциированными состояниями занимают около четверти коек реанимационного отделения, а ежедневное поступление подобных больных в среднем составляет до 6–8 человек в сутки. Однако в 2/3 случаев больные, госпитализированные в реанимационное отделение по поводу острого алкоголь-ассоциированного состояния, не нуждаются в проведении реанимационных пособий (рис. 2). Возникает очередной вопрос — как отличить больных, нуждающихся в реанимационном пособии, от тех, кому помощь может быть оказана в профильном отделении. Диагностические ошибки на данном этапе могут быть плачевными для пациентов, т.к. они весьма гетерогенны по своим прогнозам. Частота летальности при неотложных алкоголь-ассоциированных состояниях составляет 16%, при этом около трети пациентов умирают в течение первых суток.

Сегодня даже молодой возраст этих пациентов не является помехой для развития осложнений, не сочетающихся с жизнью больного. Одним из таких клинических примеров может стать больная К., 44 лет, находившаяся на лечении в реанимационном отделении стационара с диагнозом ООЭ и скончавшаяся там же от декомпенсации функции внутренних органов и отека головного мозга. В качестве

заключительного клинического фигурировал следующий диагноз.

Основным заболеванием был цирроз печени, активный, класс «В» по Чайлд-Пью, алкогольной этиологии. Фоном стала хроническая алкогольная висцеропатия: хронический индуративный панкреатит, алкогольная полинейроэнцефалопатия. Осложнения включали в себя печеночную недостаточность, портальную гипертензию, состоявшееся кровотечение из варикозорасширенных вен пищевода, постгеморрагическую анемию средней тяжести и отек головного мозга. В качестве сопутствующей патологии выступало состояние после ампутации матки по поводу миомы. Диагноз клиницистов полностью подтвердился на секции (рис. 3).

Как показал данный случай, спектр осложнений у данного контингента больных весьма широк. По нашим данным в структуре смертельных осложнений у пациентов с ХАИ преобладают сочетания тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и хронической почечной недостаточности (ХПН) (27,3%), ТЭЛА и пневмонии (19,8%), ХПН и эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки ЖКТ (16,4%), эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки ЖКТ и желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) (16,1%), ЖКК и ХПН (14,8%). Сочетания трех и более осложнений имеют место в 5,6% случаев (рис. 4).

Таким образом, с проблемой алкогольной висцеропатии ежедневно сталкивается каждый врач, что требует от него знания алгоритмов диагностики состояний, ассоциированных с приемом алкоголя, а также лечения данной категории пациентов. Однако частота прижизненной диагностики алкогольной висцеропатии остается низкой, составляя только 58%, при этом около 42% алкогольных поражений внутренних органов выявляется лишь на секции. В 60% случаев клиницисты относят алкогольную висцеропатию к основной или фоновой патологии, а в 40% — к сопутствующему заболеванию. Следует помнить, что алкогольная висцеропатия всегда является основной (фоновой) болезнью и не может быть сопутствующей патологией. Установленный факт наличия ХАИ облегчает постановку клинического и заключительного диагнозов.

У пациентов с алкогольной висцеропатией имеет место тяжелая комор-

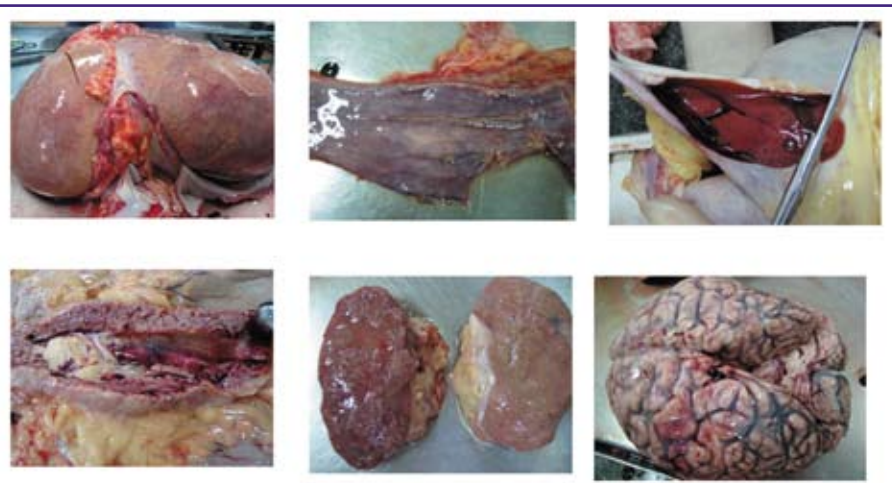


Рис. 3. Осложнения ургентной алкоголь-ассоциированной патологии

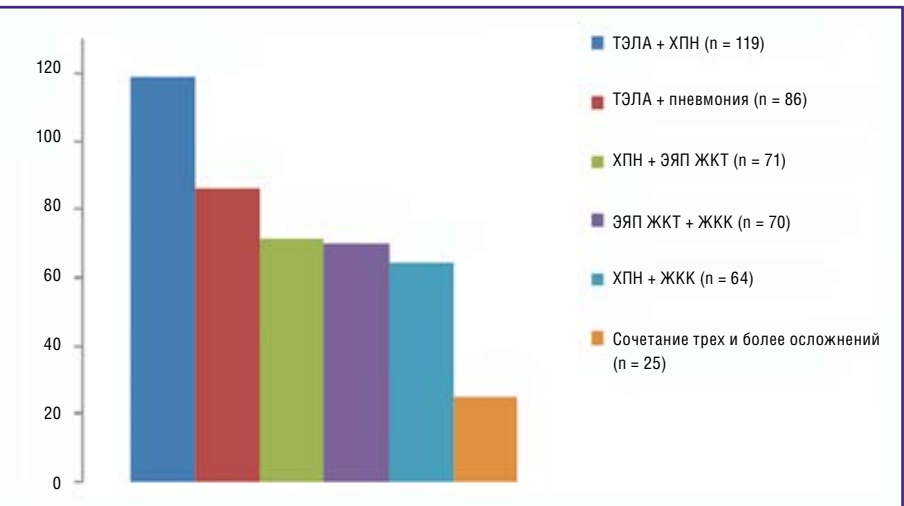


Рис. 4. Смертельные осложнения у больных с острыми алкоголь-ассоциированными заболеваниями

бидность, в составе которой наиболее часто встречается сочетание хронических форм ишемической болезни сердца, перенесенных цереброваскулярных заболеваний и артериальной гипертензии.

Тяжелый коморбидный фон и широкий спектр его осложнений требуют совместного ведения больных алкогольной висцеропатией несколькими специалистами во главе с терапевтом. Данная тактика должна применяться как в профильных отделениях, так и в процессе оказания неотложной помощи по поводу острых алкоголь-ассоциированных состояний. Высокий риск развития осложнений и более тяжелой алкогольной патологии (в том числе психозов) у пациентов с неотложными алкоголь-ассоциированными состояниями диктует необходимость правильной сортировки этих больных.

Существующий ныне алгоритм ведения пациента, находящегося в состоянии алкогольного опьянения, медицинским персоналом приемного отделения включает в себя в основном мероприятия организационного и гигиенического характера. При этом в алгоритме практически отсутствуют действия врача, направленные на выявление алкогольной, никотиновой и наркотической зависимости, а также их соматических эквивалентов и определение риска развития острой алкогольной патологии. Между тем в настоящее время существуют общепризнанные шкалы для оценки перечисленных особенностей пациентов.

К примеру, определение риска развития острой алкогольной патологии в приемном покое должно производиться по шкале, представленной в табл. 1.

Таблица 1

Определение риска развития острой алкогольной патологии

Литера	Описание алкоголь-ассоциированной патологии	Вероятность риска развития алкоголь-ассоциированной патологии
A ₀	Симптомы алкогольного отравления любой степени, ААС, алкогольных психозов — отсутствуют	Отсутствует
A ₀₋₁	Имеются сведения и/или симптомы недавнего употребления алкоголя в небольших дозах	Минимальная — возможна госпитализация в профильное отделение (требуется непрерывное наблюдение врачами отделения)
A ₁	Имеются сведения и/или симптомы недавнего употребления алкоголя (длительно в больших дозах или однократное массивное употребление алкоголя), прерванного «запоя»	Высокая (госпитализация в общее реанимационное отделение для проведения комплекса лечебных мероприятий, направленных на купирование острого алкогольного отравления или абстиненции, перевод в профильное отделение после консультации врача-психиатра)
A ₂	Имеются анамнестические сведения и симптомы алкогольного отравления или алкогольной абстиненции	Крайне высокая вероятность развития более тяжелой алкогольной патологии (психозов). Обязательная госпитализация в общее реанимационное отделение для проведения комплекса лечебных мероприятий, направленных на купирование острого алкогольного отравления или абстиненции, обязательная консультация врача-психиатра
A ₃	Имеются симптомы алкогольного психоза	Имеется наличие психотической симптоматики. Обязательная госпитализация в общее реанимационное отделение, срочная консультация врача-психиатра, медикаментозное лечение алкогольного психоза

Опросник CAGE

Таблица 2

C (Cut Down)	Возникало ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?
A (Annoyed)	Возникало ли у Вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?
G (Guilty)	Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?
E (Eye-opener)	Возникало ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы просыпались после употребления алкогольных напитков?

Для распознавания скрытой алкогольной зависимости используется опросник CAGE, позволяющий выявить скрываемое пристрастие пациента к алкоголю (табл. 2).

Для выявления соматических эквивалентов ХАИ сегодня во всем мире используется сетка LeGo (табл. 3).

Разработанная нами карта выявления алкогольной, никотиновой и наркотической зависимости, которую при поступлении следует заполнять абсолютно со всеми пациентами, может выглядеть примерно следующим образом (табл. 4).

Как нам представляется, данный опросник, внедренный в клиническую практику многопрофильного стационара, оказал бы существенную помощь в выборе тактики ведения и правильности сортировки больных с различными зависимостями.

Одной из главных проблем приемного отделения являются временные затраты и задержка транспортировки больных в профильные отделения. Основной причиной временных потерь при работе с пациентами, поводом для госпитализации которых явилось острое алкоголь-ассоциированное состояние, является процедура взятия крови «на алкоголь» и заполнение клиниче-

ском и средним медицинским персоналом соответствующей медицинской документации, прилагаемой к лабораторному материалу (формы 155/у и 452/у-06). Более того, правильность заполнения протокола медицинского освидетельствования для установления факта употребления алкоголя и состояния опьянения (155/у) и направления

на химико-токсикологическое исследование (452/у-06) ежедневно строго контролируется администрацией любого лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) (рис. 5).

В связи с этим результаты данного исследования далеко не всегда оказываются в карте стационарного больного в момент их крайней необходимости, будь то смерть больного или жалоба пациента о его ненадлежащем ведении среди больных с ХАИ. Принципиально противоположным методом исследования биологических жидкостей на содержание в них алкоголя представляет собой экспресс-метод обнаружения этилового спирта в слюне больного, который должен проводиться в первую очередь. Данную процедуру целесообразно применять всем паци-



Рис. 5. «Круговорот» анализа крови на алкоголь (5–7 дней)

Таблица 3

Сетка LeGo	
№	Данные осмотра
1	Ожирение
2	Дефицит массы тела
3	Транзиторная артериальная гипертензия
4	Тремор
5	Полинейропатия
6	Мышечная атрофия
7	Гипергидроз
8	Гинекомастия
9	Увеличение околоушных желез
10	Обложенный язык
11	Наличие татуировки
12	Контрактура Дюпюитрена
13	Венозное полнокровие конъюнктивы
14	Гиперемия лица
15	Гепатомегалия
16	Телеангиозктазии
17	Пальмарная эритема
18	Следы ожогов, травм, костных переломов, отморожений

ентам, находящимся в состоянии алкогольного опьянения и при подозрении на него. Результаты метода должны быть сопоставлены с данными шкалы риска развития острой алкогольной патологии. Таким образом, тактика ведения и сортировки больных с неотложными алкоголь-ассоциированными состояниями складывается из результатов вышеперечисленных диагностических методик, а ее резюме представлено в табл. 5.

Как видно из данной таблицы, в непосредственной близости от приемного покоя предлагается создание палаты интенсивной дезинтоксикационной терапии. Ее создание обусловлено необходимостью правильного ведения больных ХАИ по международным правилам. Не следует забывать, что данные люди также являются больными, требующими лечения, ухода и человеческого отношения.

Функциями данного подразделения являются ранняя профилактика осложнений неотложных алкоголь-ассоциированных состояний у коморбидных пациентов с алкогольной висцеропатией и относительная разгрузка реанимационного отделения. В данной, разделенной по половому признаку, палате должна осуществляться оценка риска различных осложнений, мониторинг жизненно важных функций больных (артери-

Карта выявления алкогольной, никотиновой и наркотической зависимости

Таблица 4

Вопрос	Вариант ответа
Злоупотребление алкоголем	Да/нет/в прошлом (сколько лет назад)
Регулярность приема этанола	Ежедневно, количество раз в неделю или месяц
Давность последнего приема алкоголя	Сегодня, накануне, количество дней назад
Факт наличия кодирования	Да (количество раз, давность)/нет
Факт наличия «запоев»	Да/нет
Факт наличия «похмелья»	Да/нет
Алкогольные предпочтения	Вид алкогольного напитка
Среднее количество алкоголя в день	Мл
Патология, связанная с алкоголем	Травмы, заболевания, операции
Курение	Да/нет/в прошлом (сколько лет назад)
Давность курения	Лет
Интенсивность курения	Количество раз в день
Предпочтения	Вид курения
Патология, связанная с курением	Заболевания, операции
Наркомания	Да/нет/в прошлом (сколько лет назад)
Вид наркомании	Наркотическое вещество
Путь поступления наркотика	Энтеральный/парентеральный/ингаляционный
Патология, связанная с наркоманией	Травмы, заболевания, операции
Риск развития алкогольной патологии	Литера (A _{0,1,2,3})
Количество алкоголя	Промиле

Таблица 5

Сортировка пациентов с неотложным алкоголь-ассоциированным состоянием

Литера	%	Место госпитализации
A ₀	0–0,3	Профильное отделение
A ₀₋₁ и A ₁	0,5–1,0	Палата интенсивной дезинтоксикационной терапии
A ₀₋₁ и A ₁	1,0–2,0	
A ₀₋₁ и A ₁	Выше 2,0	Наркологическая палата реанимационного отделения
A ₂ и A ₃	1,0–2,0	
A ₂ и A ₃	Выше 2,0	

альное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания (ЧД), рО₂, рСО₂ и т.д.), контроль их лабораторных показателей (биохимия, водно-электролитный состав крови и т.д.), а также терапия в соответствии с международными и отечественными рекомендациями ведения данной категории пациентов. Создание подобной структуры в непосредственной близости от приемного отделения ЛПУ позволит сократить время, затрачиваемое в приемном покое на осмотр пациента, забор крови на алкоголь и заполнение соответствующей документации, а также будет способствовать скорейшей изоляции данной категории пациентов от основного потока соматических больных и улучшению их прогноза. Противопоказаниями для госпитализации пациента с неот-

ложной алкоголь-ассоциированной патологией в предлагаемую палату интенсивной дезинтоксикационной терапии служат крайне высокий риск алкогольного психоза, наличие острой хирургической патологии, а также любое состояние, непосредственно угрожающее жизни больного. В этих случаях больной приобретает статус реанимационного и должен быть госпитализирован в отделение интенсивной терапии.

Основными действующими лицами данной палаты должны стать терапевт и психиатр. Роль психиатра-нарколога в палате интенсивной дезинтоксикационной терапии должна сводиться к оценке психического статуса больных и риска развития алкогольного психоза, к решению вопросов перевода в реанимационное или профильное отделение, выписке из ЛПУ или про-

Таблица 6

Медикаментозная терапия пациентов с острым отравлением этанолом и алкогольным абстинентным синдромом

Острое отравление этанолом	Алкогольный абстинентный синдром
- Атропин 1–2 мл 0,1% раствора п/к для снижения гиперсаливации и бронхореи - Противошоковая терапия (при тяжелых гемодинамических расстройствах) - Плазмозаменители (полиглюкин, гемодез, 5% глюкоза, 0,9% натрий хлорид в/в капельно) - Аналептики - Преднизолон 60–100 мг в/в капельно при стойкой артериальной гипотензии - Натрия гидрокарбонат 600–1000 мл 4% раствора в/в капельно - Глюкоза (40–60 мл 40% раствора с инсулином) в/в - Тиамин и пиридоксин - Никотиновая и аскорбиновая кислоты - Фосфоглив в/в 2,5 мг 2 раза в день - Милдронат в/в 500 мг 2 раза в день - Семакс 200 мкг в каждый носовой ход трижды с интервалом в 15 минут (при психомоторном возбуждении) - Инстенон 2 мл в/в (при угнетении сознания)	- Диазепам (10–20 мг в/м) в зависимости от степени беспокойства - Пропранолол (20–40 мг внутрь) - Дезинтоксикационная терапия с восполнением дефицита электролитов и витаминов (не более 2800 мл/сут) - Фосфоглив в/в 2,5 мг 2 раза в день - Милдронат в/в 500 мг 2 раза в день - Натрия хлорид 0,9% — 500,0 мл (или гемодез — 400,0 мл) - Пиридоксина хлорид 5% — 2,0 мл - Калия хлорид 5% — 10,0 мл - Никотиновая кислота 1% — 1,0 мл - Тиамин хлорид 5% — 2,0 мл струйно на 0,9% растворе натрия хлорида - Декстроза 5% — 500,0 мл - Аскорбиновая кислота 5% — 5,0 мл - Магния сульфат 25% — 10,0 мл - Натрия тиосульфат 20% — 15,0 мл

должению лечения в условиях данной палаты, а также к коррекции проводимого дезинтоксикационного и седативного лечения, назначенного терапевтом. Клинические рекомендации лечения пациентов с ООЭ и алкогольным абстинентным синдром представлены в табл. 6.

Как видно из данной таблицы, не последнее место в терапии больных, причиной госпитализации которых стал алкоголь, занимает цитопротекция и коррекция метаболических нарушений отечественным комбинированным гепатопротектором Фосфоглив, содержащим эссенциальные фосфолипиды и глицерризиновую кислоту и р-FOX ингибитором 2-го поколения — препаратом Милдронат.

Проведенные собственные исследования данных препаратов продемонстрировали, что ранняя органопротективная и противовоспалительная терапия в течение 14 дней с использованием Фосфоглива и Милдроната приводит к уменьшению общей смертности больных, а также снижению частоты развития алкогольного делирия и уменьшению прогрессирования алкогольной болезни печени. Терапия Фосфогливом и Милдронатом безопасна и сопровождается положительной динамикой лабораторных маркеров интоксикации, цитолиза и холестаза [14, 15]. Таким образом, резюмируя вышесказанное, для улучшения первичной диагностики и лечения ХАИ и острых алкоголь-ассоциированных состояний предлагается:

1. Провести обучение врачей приемного отделения принципам диагностики ХАИ и острой алкоголь-ассоциированной патологии.
2. Собирать алкогольный анамнез с учетом опросника CAGE и разработанной шкалы выявления зависимостей.
3. Использовать сетку LeGo для выявления алкогольных стигм.
4. Внедрить экспресс-диагностику наличия алкоголя в биологических жидкостях.
5. Оптимизировать инструментальную (УЗИ) и лабораторную экспресс-диагностику висцеропатии (мочевины, креатинин, альбумин, протромбин, билирубин).
6. Усилить контроль над ведением медицинской документации больных острыми алкоголь-ассоциированными состояниями: фиксировать алкогольный анамнез в карте стационарного больного, обеспечить вложение в историю болезни результатов анализа крови на содержание алкоголя.
7. Создать в непосредственной близости от приемного покоя палаты интенсивной дезинтоксикационной терапии.
8. Обеспечить 100% осмотр всех больных острыми алкоголь-ассоциированными состояниями терапевтом и психиатром-наркологом.
9. Во время дежурства дать возможность принятия решений об экстренной госпитализации в реанимационное отделение больных с неотложными алкоголь-ассоциированными состо-

яниями ответственному терапевту больницы.

10. Соблюдать разработанный с учетом современных диагностических и лечебных технологий алгоритм ведения данной категории больных. ■

Литература

1. Кошкина Е. С., Киржанова В. В. Основные показатели, характеризующие состояние наркологической службы // Наркология. 2007, № 9.
2. Smothers B. A., Yahr H. T., Sinclair M. D. Prevalence of current DSM-IV alcohol use disorders in short-stay, general hospital admissions, United States, 1994 // Arch Intern Med. 2003, Mar 24; 163 (6): 713–719
3. Knauer C. Geriatric alcohol abuse: a national epidemic // Geriatr Nurs. 2003, May-Jun; 24 (3): 152–154
4. Зайратьянц О. В., Ковальский Г. Б., Рыбакова М. Г. Медико-демографические показатели: XX и начало XXI века, 2007.
5. Портнов А. А. Общая психопатология. Медицина, 2004.
6. Москвичев В. Г., Цыганков Б. Д., Верткин А. Л. Гендерспецифические аспекты алкоголь-обусловленных соматических заболеваний // Трудный пациент. 2006, № 9.
7. Энтин Г. М. Алкогольная и наркотическая зависимость. Медпрактика, 2002.
8. Вовк Е. И., Верткин А. Л., Зайратьянц О. В. Особенности диагностики и лечения желудочно-кишечного кровотечения у больных с алкогольным циррозом печени // Терапевт. 2007, № 1, с. 33–36.
9. Ашмарин И. П. Нейрохимия // М., 1996, с. 415–423.
10. Верткин А. Л., Москвичев В. Г. Алкоголь-ассоциированные заболевания печени: клиника, лечение и прогноз для жизни // Доктор. Ру. 2005, № 5.
11. Моисеев С. В. Поражения внутренних органов при алкогольной болезни // Врач. 2004, № 9, с. 15–18.
12. Men T. Russian mortality trends for 1991–2001: analysis by cause and region // BMJ. 2003; 327: 964.
13. Верткин А. Л., Зайратьянц О. В., Вовк Е. И. Окончательный диагноз. ГЭОТАР, 2008.
14. Верткин А. Л., Тихоновская Е. Ю. Оптимизация терапии неотложных состояний, ассоциированных с приемом этанола у соматических больных в многопрофильном стационаре // Врач скорой помощи. 2010, № 3, с. 32–45.
15. Верткин А. Л., Тихоновская Е. Ю., Скотников А. С. Особенности клинического течения и фармакотерапии алкогольной болезни печени, сердца и головного мозга у больных с соматической патологией // Лечащий Врач. 2009, № 6.

Стресс и сон

С. П. Маркин, доктор медицинских наук

ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, Воронеж

Ключевые слова: стресс, сон, адаптационная (антистрессорная) система сна, инсомния, депрессия, тревога, гигиена сна, Донормил, адаптоген.

Стресс — физиологическая нейрогормональная реакция на внешние и внутренние воздействия, направленная на ликвидацию последствий действия «повреждающих» факторов, приводящая к нарушению интегративной деятельности мозга и других систем организма, а вследствие этого и к снижению тех или иных функциональных возможностей человека. Впервые физиологический стресс описал Ганс Селье. Он считал, что «полная свобода от стресса означает смерть».

Стресс может быть вызван тремя основными причинами:

- если желания человека не совпадают с его возможностями;
- если внешние обстоятельства таковы, что человеку приходится менять всю свою жизнь;
- если на человека действуют внешние, необычайно агрессивные факторы, связанные с угрозой для жизни.

Ганс Селье описал три стадии стресса:

- «реакция тревоги» (сопровождается мобилизацией нейроэндокринных механизмов (повышается секреция адренотропного гормона (АКТГ), адреналина, глюкокортикоидов));
- «стадия сопротивляемости» (характеризуется восстановлением равновесия между ката- и анаболическими реакциями (повышается секреция таких анаболических гормонов, как соматотропный гормон и инсулин));
- «стадия истощения» (развивается при исчерпании адаптивных резервов (исходом может быть срыв адаптивных механизмов, развитие болезни или даже смерть)).

Причины стрессов (или стрессоры) делят на две группы: физические и психические. Соответственно различают стрессы физиологические и пси-

хоэмоциональные. При этом в одних и тех же условиях у разных людей стрессы могут протекать по-разному, что, в первую очередь, определяется адаптационными возможностями конкретного человека. Необходимо отметить, что важная роль в деятельности антистрессорных механизмов человеческого организма отводится сну.

Сон — это особое генетически детерминированное состояние организма, характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий. В течение одной ночи человек обычно проходит 4–6 циклов сна, состоящих из различных стадий, для которых характерно определенное количество соответствующих фаз сна (один такой цикл длится приблизительно 90 минут). В структуре сна выделяют фазу медленного сна (анаболическая функция) и фазу быстрого сна (переработка информации, создание программы поведения) [3]. Так, по образному выражению И. П. Павлова, «сон — выручатель нервной системы». Периоды сна и бодрствования у человека сменяются с циркадной периодичностью. Период циркадных ритмов обычно близок к 24 часам. Гормонам, регулирующим циркадную активность организма, является мелатонин.

В настоящее время именно адаптационная (антистрессорная) система сна и определяет степень резистентности организма к различным стрессам. Ее возможности позволяют в период сна оптимизировать приспособление организма к окружающей среде и отчасти определяют стрессоустойчивость в целом. Особенностью этой системы является то, что она активно работает в течение всего времени сна, даже при отсутствии действия стрессора.

Стрессовая реакция начинается в бодрствовании и продолжается во время всего ночного сна, а при длительном воздействии стрессора — в течение нескольких циклов сон—

бодрствование. Сила и направленность стресса в период бодрствования определяется сочетанием как силы стрессора, так и индивидуальных особенностей человека (биологических и психологических факторов). Неспецифическое проявление стресса характеризуется усилением деятельности восходящих активирующих систем головного мозга и проявляется в увеличении представленности бодрствования в период сна и нарушении стабильности в поддержании функциональных состояний сна. Разнообразные специфические изменения сна зависят от типа воздействия и исходной резистентности организма. Данные изменения можно обнаружить не только на интрастрессорном, но и постстрессорном этапе (спустя несколько дней после окончания стресса), что может служить причиной развития инсомнии в будущем. При этом возникает «порочный круг», когда стресс провоцирует бессонницу, а бессонница еще больше усиливает стресс.

При кратковременном воздействии стресса развивается эпизодическая инсомния (продолжительность до одной недели). Так, Г. В. Ковровым с соавт. (2011) проведено исследование по изучению основных тенденций изменений структуры сна под влиянием экспериментальных условий кратковременной «изоляции» (психоэмоциональный стресс). Так, в условиях эксперимента произошло изменение базового цикла сон—бодрствование по сравнению с исходным состоянием (основные изменения заключались в том, что испытуемые стали поздно ложиться спать (в 1 час 15 мин), время засыпания было увеличено и составило 16,2 минуты (при норме 10 минут), стали появляться длительные ночные пробуждения (за ночь 1 раз с последующим засыпанием за 22,9 мин)). Проведенная дополнительно полисомнография подтвердила наличие отклонений в структуре сна, которые не носили постоянный характер, а отмечались эпизодически.



Рис. 1. Ван Гог. Автопортрет

Ведущим фактором хронификации инсомнии является персистирование стресса. Персистированию стресса с последующим развитием ряда заболеваний могут способствовать:

- безысходность или неопределенность ситуации, к которой трудно приспособиться;
- высокая интенсивность или продолжительность стресс-реакции, завершающейся истощением адаптивных резервов;
- личностные или биологические особенности, определяющие слабость антистрессорной защиты;

- использование для защиты от стресса опасных для здоровья и жизни приемов.

Известно, что ночная работа негативно влияет на физическое здоровье человека. Отрицательные последствия ночных смен для организма вызваны тем, что в генах человека заложена программа, согласно которой он должен бодрствовать днем и спать ночью. Так, например, исследования, проводимые университетом Чикаго, показали, что нарушение сна влияет на повышение сахара в крови, что может вызвать сахарный диабет. Кроме того, в ходе ряда исследований выяснилось, что у человека, длительно работающего по ночам, в крови понижается уровень серотонина, вследствие чего возрастает риск развития депрессии и тревоги, которые сами являются основной причиной развития хронической инсомнии (длительностью более трех недель).

Депрессия (от лат. подавление) характеризуется патологически сниженным настроением (гипотимией) с негативной, пессимистической оценкой самого себя, своего положения в окружающей действительности и своего будущего. Депрессия («психический насморк») встречается в 2,5–5% случаев. Однако в настоящее время отмечается тенденция к росту данной патологии. Так, по данным ВОЗ, к 2020 году депрес-

сия займет второе место среди причин инвалидности (15% вклада) после ишемической болезни сердца. Недаром 20 лет назад было предсказано наступление «века меланхолии».

Депрессивные расстройства в 1,5 раза чаще выявляются среди женщин, чем среди мужчин (средний возраст от 30 до 40 лет). Распространенность депрессии увеличивается с возрастом (в среднем в 1,2–1,4 раза каждые 10 лет). Для депрессии характерно рецидивирующее течение. Так, более чем в 85% случаев наблюдаются повторные депрессии (в среднем 3 эпизода длительностью 2,5 месяца), а в 10% их число достигает 10 и более [8].

Основным диагностическим симптомом депрессии является сниженное настроение на протяжении двух недель и более. Помимо подавленного настроения у пациентов с депрессией в 4–6 раз повышается риск осложнений и летального исхода при тяжелых соматических заболеваниях, опасность неадекватного поведения в болезни (передозировка или, наоборот, резкая отмена лекарств (некомплаентность)), а также снижаются адаптационные возможности пациента и его «качество жизни» (18,1–52,3% вклада).

В настоящее время депрессию сравнивают с «айсбергом» (Е. Wulff, 1978). Лишь 20% депрессивных расстройств имеют выраженные формы (вершина айсберга), распознавание которых для психиатра не представляет особого труда. Однако большинство депрессий («стертые формы») помещаются в более глубоких зонах «айсберга». При этом количество больных, которые никогда не консультировались у врача, неизвестно. Вследствие этого при депрессии наблюдается высокий риск самоубийств. В этом отношении весьма интересно творчество голландского художника Ван Гога, страдавшего депрессией (рис. 1).

Одна из причин того, почему Ван Гог отрезал себе ухо, — неразделенная любовь художника к проститутке. Пытаясь унять душевную боль, Ван Гог пристрастился к «мутному ядовитому напитку» — абсенту. Считалось, что он стимулирует творческий процесс. Однако после постоянного употребления абсента развивается так называемый синдром абсентизма, проявляющийся в виде бессонницы, галлюцинаций, судорог из-за сильного галлюциногенного вещества, содержащегося в напитке. Возможно, именно из-за пристрастия к абсенту в картинах Ван



Рис. 2. Ван Гог. Звездная ночь

Гога так много желтого цвета (рис. 2). Вследствие передозировки абсента человек начинает все видеть в желтых тонах.

Расстройства сна — облигатный признак депрессии [1]. Нарушение медиации серотонина и мелатонина, с одной стороны, играет важнейшую роль в развитии депрессии, а с другой — имеет большое значение в организации сна.

Особенности расстройств сна при депрессии:

- нарушения сна достигают 100% случаев (проявляются в виде инсомнии и инверсии цикла сон—бодрствование);
- могут предшествовать появлению собственно аффективных нарушений;
- могут быть единственным симптомом депрессии;
- сохраняются после исчезновения клинических признаков депрессивных состояний [5].

Именно последние годы жизни Ван Гог страдал бессонницей. Он стал работать ночами, «внутренние штормы» его души выливались и на полотна (рис. 3). Художник пребывал «на грани», он был наполнен отчаянием, и одна из его попыток самоубийства завершилась драматично.

При депрессии чаще всего встречаются постсомнические расстройства сна в виде чувства «разбитости» после ночи и неимперативной дневной сонливости. Нередко при депрессии соотношение между субъективными оценками сна и его объективными характеристиками неоднозначно. Так, больные предъявляют жалобы на полное отсутствие сна в течение многих ночей. Однако при объективном полисомнографическом исследовании сон не только присутствует, но его продолжительность превышает 5 часов (иногда достигая 8 часов) (искаженное восприятие сна, или «агнозия сна»).

В 70% случаев депрессия сопровождается тревогой (коморбидность). Тревога — эмоциональное переживание дискомфорта от неопределенности перспективы. По образному выражению Е. Г. Старостиной, «если при депрессии нет будущего, то при тревоге — оно есть, но пугает своей неопределенностью». Тревожные расстройства встречаются в 9% случаев. При этом средний возраст начала заболевания составляет 25–27 лет.

Тревога включает в себя два компонента: осознание физиологических ощущений (сердцебиение, потливость,



Рис. 3. Ван Гог. Звездная ночь над Роной

тошнота и др.) и осознание самого факта тревоги. По мнению некоторых исследователей, тревога представляет собой комбинацию из нескольких эмоций — страха, печали, стыда и чувства вины. Несмотря на различную клиническую картину, депрессия и тревога имеют перекрестные симптомы и, в первую очередь, нарушения сна.

При тревожных расстройствах нарушения сна выявляются в 44–81% случаев. В 68% они возникают одновременно с развитием тревоги, а в 15% — вслед за началом тревожного расстройства. При тревоге чаще выявляются пресомнические расстройства в виде трудности начала сна (процесс засыпания может затягиваться до двух часов и более) и формирования патологических «ритуалов отхода ко сну», «боязни постели» и «страха ненаступления сна».

Известный норвежский художник Эдвард Мунк, страдавший тревожными расстройствами, писал: «С момента моего рождения ангелы тревоги, беспокойства и смерти были всегда рядом. Часто я просыпался ночью, оглядывал комнату и спрашивал себя, не в аду ли я?» Главная тема творчества Эдварда Мунка — внутренний мир, полный боли и потерь (рис. 4).

В некоторых случаях тревога выступает в качестве продромального признака депрессии. Так, N. Breslau с соавт.

(1994) обнаружили у детей и подростков выраженную тревогу, к которой в зрелом возрасте присоединялась депрессия.

Лечение нарушений сна, вызванных стрессом, предусматривает, в первую очередь, нелекарственные методы лечения (соблюдение гигиены сна):

- лечь спать и встать в одно и то же время;
- исключить дневной сон, особенно во второй половине дня;



Рис. 4. Эдвард Мунк. Тревога

Таблица

Динамика показателей состояния сна и выраженности тревожных расстройств у больных основной и контрольной групп до и после исследования, баллы ($M \pm m$)

		Через 14 дней		Через 21 день	
		Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Время засыпания	$3,2 \pm 0,15$	$4,3 \pm 0,14^{***}$	$3,3 \pm 0,16$	$4,8 \pm 0,15^{***}$	$4,0 \pm 0,16^{***}$
Длительность сна	$2,5 \pm 0,16$	$3,5 \pm 0,11^{***}$	$2,6 \pm 0,15$	$4,3 \pm 0,17^{***}$	$3,2 \pm 0,14^{***}$
Ночные пробуждения	$2,4 \pm 0,16$	$3,6 \pm 0,18^{***}$	$2,7 \pm 0,17$	$4,1 \pm 0,14^{***}$	$3,5 \pm 0,11^{***}$
Сновидения	$2,7 \pm 0,15$	$3,9 \pm 0,12^{***}$	$3,0 \pm 0,14$	$4,5 \pm 0,14^{***}$	$3,2 \pm 0,12^*$
Качество сна	$2,8 \pm 0,14$	$3,9 \pm 0,15^{***}$	$3,1 \pm 0,18$	$4,5 \pm 0,14^{***}$	$3,4 \pm 0,17^*$
Качество пробуждения	$2,6 \pm 0,13$	$3,9 \pm 0,16^{***}$	$2,9 \pm 0,14$	$4,6 \pm 0,15^{***}$	$3,7 \pm 0,12^{***}$
Общий балл	$16,2 \pm 0,6$	$23,1 \pm 0,7^{***}$	$17,6 \pm 0,8$	$26,8 \pm 0,6^{***}$	$21,0 \pm 0,6^{***}$
Реактивная тревога	$44,8 \pm 1,7$	$32,7 \pm 1,6^{***}$	$37,8 \pm 1,7^{**}$	$29,4 \pm 1,5^{***}$	$31,4 \pm 1,7^{***}$
Личностная тревога	$47,4 \pm 1,6$	$34,6 \pm 1,5^{***}$	$41,6 \pm 1,4^{**}$	$30,2 \pm 1,4^{***}$	$33,4 \pm 1,5^{***}$

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$.

- не употреблять на ночь чай или кофе;
- уменьшить стрессовые ситуации, умственную нагрузку, особенно в вечернее время;
- организовать физическую нагрузку в вечернее время, но не позднее, чем за три часа до сна;
- регулярно использовать водные процедуры перед сном [4].

В том случае, если нелекарственная терапия не приносит должного эффекта (особенно при хронической инсомнии), применяют медикаментозное лечение [7, 9]. При этом необходимо назначать короткие курсы (не более 3–4 недель) гипнотиков в сочетании с адаптогенами. В настоящее время применяют три поколения гипнотиков: производное этаноламина (донормил), бензодиазепины (например, феназепам) и небензодиазепиновые гипнотики (производное циклопиролонов (Имован) и имидазопиридина (Ивадал)). При этом выбор препарата определяется механизмом его действия и наличием побочных неблагоприятных эффектов.

В настоящее время в качестве снотворного средства широко применяют производное этаноламина — Донормил (блокатор гистаминовых H_1 -рецепторов). Особенностью действия Донормила (по сравнению с традиционными гипнотиками) является отсутствие прямого влияния на сомногенные структуры, его воздействие осуществляется на уровне систем бодрствования путем угнетения их активности [2, 6]. Кроме того, при применении Донормила не выявлено признаков апноэ во сне, синдрома отмены и влияния на память и другие когнитивные функции [2, 4].

Целью настоящего исследования, проведенного на базе воронежского город-

ского Центра реабилитации больных, перенесших инсульт, явилась оценка эффективности применения Донормила в сочетании с Адаптолом (адаптоген из группы небензодиазепиновых транквилизаторов) при нарушении сна у пациентов с выраженной тревогой.

В исследовании приняли участие 20 человек в возрасте $34,9 \pm 4,8$ года с нарушением сна (длительностью более трех недель) на фоне тревожных расстройств. До и после лечения степень выраженности тревоги оценивалась по шкале Спилбергера. Количественная оценка сна проводилась с использованием стандартной анкеты субъективной оценки сна, разработанной в сомнологическом центре МЗ РФ. Как показали результаты тестирования, по шкале Спилбергера степень выраженности тревоги составила: реактивная тревога $44,8 \pm 1,7$ балла, личностная тревога $47,4 \pm 1,6$ балла. Одновременно отмечались выраженные расстройства сна. Так, согласно анкете субъективной характеристики сна, общий балл составил $16,2 \pm 0,6$.

В последующем все пациенты, находившиеся под наблюдением, были разделены на основную (11 человек) и контрольную (9 человек) группы. Пациенты основной группы получали 15 мг Донормила на ночь в сочетании с 1000 мг Адаптола (500 мг 2 раза в день), пациенты же контрольной группы — лишь один Адаптол. Повторное тестирование проводилось через 14 и 21 день (табл.).

Как видно из таблицы, комплексное применение Донормила и Адаптола способствовало улучшению показателей сна у больных основной группы

на 30% ($p < 0,001$) с одновременным уменьшением выраженности тревожных расстройств на 27% ($p < 0,001$) уже к концу 2-й недели лечения. В то время как в контрольной группе за данный временной интервал отмечалось лишь уменьшение степени тревоги на 16% ($p < 0,01$).

Повторное исследование через три недели показало, что в основной группе сон полностью восстановился у больных (общий балл по шкале субъективной характеристики сна составил $26,8 \pm 0,6$ ($p < 0,001$)) на фоне редукции тревоги (реактивная тревога $29,4 \pm 1,5$ балла, личностная тревога — $30,2 \pm 1,4$ балла ($p < 0,001$)). Одновременно и в контрольной группе отмечалось исчезновение симптомов тревоги (реактивная тревога $31,4 \pm 1,7$ балла, личностная тревога — $33,4 \pm 1,5$ балла ($p < 0,001$)) с улучшением показателей сна (общий балл по шкале субъективной характеристики сна составил $21,0 \pm 0,6$ ($p < 0,001$)), но не достигших значений основной группы ($p < 0,001$).

Таким образом, стресс является ведущей причиной нарушения сна. При персистировании стресса возможно развитие депрессии и тревоги, что способствует дальнейшей хронизации инсомнии. Комплексное применение Донормила с адаптогеном способствует редукции последствий стресса с одновременным восстановлением нарушенной структуры сна. ■

Литература

1. Асанов А. О. Нарушения сна при различных типах депрессии // Доктор Ру. 2007, № 5, с. 34–38.
2. Левин Я. И. Доксаламин (Донормил) в лечении инсомнии // Русский медицинский журнал. 2006, т. 14, № 9, с. 704–709.
3. Левин Я. И. Инсомния: современные и диагностические подходы. М.: Медпрактика, 2005. 115 с.
4. Левин Я. И. Сон, инсомния и принципы ее лечения. М., 2010. 42 с.
5. Маркин С. П. Современный взгляд на проблему сна. Методические рекомендации. М., 2010. 46 с.
6. Markin S. P. Doxylamine and post-stroke sleep disturbances // European journal of Neurology. 2008, vol. 15, sup. 3, p. 209.
7. Рачин А. П. Терапия расстройств сна: классификационный и аналитический подходы // Справочник поликлинического врача. 2007, № 6, с. 64–69.
8. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 432 с.
9. Соколова Л. П., Кислый Н. Д. Нарушения сна у пожилых: особенности терапии // Consilium medicum. 2007, т. 9, № 2, с. 133–137.

RU.DOX.11.09.02

ДОНОРМИЛ

При расстройствах сна

- ☾ **Сохраняет физиологическую структуру сна¹**
- ☾ **Не отмечено признаков синдрома отмены или влияния на функцию дыхания^{2,3}**
- ☾ **Рекомендован при острой и хронической инсомнии, в том числе как препарат первой линии терапии^{3,4}**



РЕКЛАМА

Пер. уд. ПН№008683/01 от 07.10.2005

Литература:

1. Hausser-Hauw et al. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of Doxylamine in healthy volunteers Sep Hop Paris 1995; 71: no 23-24, 742-750.
2. B.SCHADECK, M.CHELLY et al. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia. Sep Hop Paris 1996; 72: no 13-14, 428-439.
3. Левин Я.И., Стрыгин К.Н.. Применение Донормила в терапии инсомнии// Лечение нервных болезней. Т.6. 2(16). 2005; 2; с.23-26
4. Левин Я.И., Вейн А.М.. Современная сомнология и некоторые аспекты применения снотворных препаратов//Кремлёвская медицина. Клинический вестник. Доп. номер, 1998 №5; с.56-59

Данная информация предназначена для врачей.

RU.DOX.09.10.01

 **UPSA**
Bristol-Myers Squibb*

*распространение в России ЗАО «Авентис Фарма»
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.

Таблица

Частота (%) умеренно резистентных и резистентных *Streptococcus pneumoniae* в России в 2006–2009 гг. (данные Пегас-III) [23]*

Антибиотики	Лекарственно-устойчивые <i>S. pneumoniae</i>	
	Умеренно резистентные, %	Резистентные, %
Пенициллин	9,1	2,1
Амоксициллин	0,4	0
Амоксициллин/клавуланат	0,4	0
Цефтриаксон	0,4	0,6
Азитромицин	0,9	6,4
Кларитромицин	1,6	5,7
Спирамицин	1,0	5,3
Клиндамицин	0,2	4,3
Левифлоксацин	0	0
Моксифлоксацин	0	0
Гемифлоксацин	0	0
Тетрациклин	3,1	21,5
Ко-тримоксазол	22,4	16,6

* А. А. Зайцев, Т. В. Пучнина, И. Ц. Кулагина. Современные режимы антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей // Лечащий Врач. 2011. № 9.

Таблица

Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у взрослых [1]*

Группа	Антибактериальная терапия	Примечание
Лечение в амбулаторных условиях		
Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие в течение последних 3 месяцев антибиотики	Амоксициллин или макролид*	Прием антибиотиков внутрь
Больные с сопутствующими заболеваниями или принимавшие в течение последних 3 месяцев антибиотики	Амоксициллин/клавуланат ± макролид или новые фторхинолоны**	
Лечение в условиях стационара		
Отделение общего профиля	Бета-лактамы*** + макролид (в/в или внутрь) или новые фторхинолоны**** в/в	Предпочтительна ступенчатая терапия
Отделение интенсивной терапии	Бета-лактамы + макролид (в/в) или новые фторхинолоны + цефалоспорины III*****	

Примечание: * азитромицин, кларитромицин, рокситромицин; ** левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин; *** бензилпенициллин, амоксициллин/клавуланат, цефотаксим, цефтриаксон; **** левофлоксацин, моксифлоксацин; ***** цефотаксим, цефтриаксон.

* А. А. Зайцев, Т. В. Пучнина, И. Ц. Кулагина. Современные режимы антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей // Лечащий Врач. 2011. № 9.

Таблица

Режим дозирования основных антибактериальных препаратов при ИНДП*

Препараты	Внутрь	Парентерально	Примечания
Бензилпенициллин	–	2 млн ЕД 4–6 раз в сутки	
Амоксициллин	0,5–1 г 3 раза в сутки	–	Внутрь – независимо от приема пищи
Ампициллин	Не рекомендуется	1–2 г 4 раза в сутки	Низкая биодоступность при приеме внутрь
Амоксициллин/клавуланат	0,625 г 3 раза в сутки или по 1 г 2 раза в сутки	1,2 г 3–4 раза в сутки	Во время еды
Цефуроксима аксетил	–	0,75–1,5 г 3 раза в сутки	
Цефотаксим	–	1–2 г 2–3 раза в сутки	
Цефтриаксон	–	1–2 г 1 раз в сутки	
Цефепим	–	1–2 г 2 раза в сутки	
Азитромицин	0,5 г 1 раз в сутки	0,5 г 1 раз в сутки	За 1 ч до еды
Кларитромицин	0,5 г 2 раза в сутки	0,5 г 2 раза в сутки	Независимо от приема пищи
Левифлоксацин	0,5 г 1 раз в сутки	0,5 г 1 раз в сутки	Независимо от приема пищи. Одновременный прием антацидов, препаратов Mg, Ca, Al ухудшает всасывание
Моксифлоксацин	0,4 г 1 раз в сутки	0,4 г 1 раз в сутки	
Гемифлоксацин	320 мг 1 раз в сутки	–	

* А. А. Зайцев, Т. В. Пучнина, И. Ц. Кулагина. Современные режимы антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей // Лечащий Врач. 2011. № 9.

Таблица

Эмпирическая антибактериальная терапия при инфекционном обострении ХОБЛ [31, с изменениями]*

Обострение ХОБЛ	Вероятные возбудители	Антибиотики выбора
Простое	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Амоксициллин Современные макролиды (азитромицин, кларитромицин) Цефуроксима аксетил
Осложненное*	+ <i>Klebsiella</i> spp. Другие Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas</i> spp.	«Респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) Амоксициллин/клавуланат

Примечание: * - наличие $\geq$ одного признака (возраст ≥ 60 лет; $ОФВ_1 < 50\%$; ≥ 4 обострения в год; сопутствующие заболевания; оксигенотерапия на дому; длительный прием стероидов внутрь; госпитализация по поводу предшествующего обострения ХОБЛ за последние 12 месяцев).

* А. А. Зайцев, Т. В. Пучнина, И. Ц. Кулагина. Современные режимы антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей // Лечащий Врач. 2011. № 9.

Лечение urgentных алкоголь-ассоциированных состояний и клинических синдромов, сопряженных с употреблением этанола

А. Л. Вёрткин, доктор медицинских наук, профессор

В. Г. Москвичев, кандидат медицинских наук

А. С. Скотников, кандидат медицинских наук

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: острое отравление этанолом, алкогольный абстинентный синдром, алкогольный рабдомиолиз, Семакс, Инстенон, Кормагезин.

«**Л**ечение больных с неотложными состояниями, связанными с острой или хронической алкогольной интоксикацией, требует особо взвешенного подхода к выбору лекарственных препаратов» (Белоусов Ю. Б., 2002). Однако в настоящее время отсутствуют как таковые стандарты ведения как терапевтических больных с алкогольной патологией, так и больных алкоголизмом, у которых развиваются неотложные соматические состояния. В доступной нам литературе мы не встретили работ, посвященных фармакоэкономическому анализу лечения неотложных состояний, связанных с употреблением алкоголя. Таким образом, целесообразность внедрения на догоспитальном (ДГЭ) и раннем госпитальном (РГЭ) этапах единой тактики диагностики и фармакотерапии неотложных состояний, связанных с употреблением алкоголя, является, несомненно, актуальным. С целью создания модели медицинской помощи соматическим больным при неотложных состояниях, связанных с употреблением алкоголя, было запланировано и проведено клиническое исследование. На первом этапе исследования был проведен ретроспективный анализ 650 медицинских карт стационарных больных, госпитализированных в многопрофильный стационар Москвы в течение одного года. В результате данного этапа работы были определены наиболее распространенные клинические синдромы, сопряженные с употреблением алкоголя терапевтическими больными: острое отравление этанолом (ООЭ) с психомоторным возбуждением (13,4%); ООЭ на фоне B_{12} -дефицитной анемии (13,3%), ООЭ с угнетением сознания (13,2%), алкогольный абстинентный синдром (ААС) на фоне органического поражения центральной нервной системы (ЦНС) (13,0%), ААС на фоне пневмонии (11,3%), ООЭ на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и дыхательной недостаточности (ДН) (11,3%), ООЭ на фоне длительной диуретической терапии (9,5%), ООЭ на фоне инсулинотерапии сахарного диабета (8,4%), ООЭ с алкогольным рабдомиолизом (6,6%).

По преимущественным патогенетическим механизмам тана-тогенеза было проведено условное разделение этих клинических синдромов на имеющие в своем исходе острую сердечно-сосудистую недостаточность, в том числе по причине прогрессивного поражения скелетной мускулатуры и миокарда, и поражение ЦНС с отеком головного мозга. Это позволило

обосновать принципы профилактической лекарственной терапии препаратами магния и нейропротекторами. Критериями постановки диагнозов были:

ААС: анамнестическое указание на прием алкоголя и его депривацию, гипергидратация, гипердинамические изменения гемодинамики, вегетативные изменения. ООЭ: анамнестическое указание на прием алкоголя, наличие алкоголя в крови пациента, положительный экспресс-тест на наличие алкоголя в слюне, интоксикационный синдром. Органическое поражение ЦНС: анамнестические указания на травму головного мозга, нарушения памяти, интеллекта, воли, сопровождающие хронические расстройства личности у больного (более 2 месяцев). Алкогольный рабдомиолиз: транзиторное изолированное повышение креатинфосфокиназы (КФК), вызванное алкогольным эксцессом (анамнестические и лабораторные данные) и миопатия различной локализации (отек и болезненность мышц). Тканевой дефицит магния: некорректируемая препаратами калия гипокалиемия в сочетании с гиперкальциемией. Фасцикуляции в ответ на проведение перкуторных проб на мышцах рук и ног. Анамнестические указания на длительный алкогольный запой и голодание, длительную диуретическую терапию, стеаторею, длительную инсулинотерапию или увеличение суточной дозы инсулина. В заключение первого этапа был проведен анализ результативности диагностики и соответствия — медицинской терминологии, применяемой для формулировки диагнозов у пациентов, госпитализированных в состояния, связанных с употреблением алкоголя, МКБ 10-го пересмотра. Для реализации данного этапа исследования в рамках работы лечебно-контрольной подкомиссии (ЛКП) было изучено 728 медицинских карт стационарных больных, госпитализированных в лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ) в течение последующих четырех лет, пролеченных и выписанных с улучшением.

На втором этапе было осуществлено клиническое наблюдение за 3936 пациентами, госпитализированными в ЛПУ за 6 лет, из них: мужчин — 2494 (63,4%), женщин — 1445 (36,6%). Возраст больных колебался в пределах от 35 до 80 лет. Средний возраст пациентов составил $46,4 \pm 0,73$ года. Все пациенты были разделены на 9 групп по принципу наиболее часто встречающихся клинических синдромов, связанных с употреблением алкоголя. Терапевтические больные, госпитализированные в ЛПУ с ООЭ и ХОБЛ с ДН, с ООЭ на фоне B_{12} -дефицитной анемии, а также с ААС и эндогенной интоксикацией, были исключены из исследования, так как имевшаяся у них соматическая патология определяла прогноз заболевания, затрудняя оцен-

ку эффективности фармакотерапии алкогольной патологии. В настоящее исследование вошли 2513 пациентов с шестью наиболее распространенными клиническими синдромами.

В 1-ю подгруппу вошло 395 пациентов, получавших лекарственную терапию регуляторным пептидом (ноотропом с выраженным нейропротективным действием) Семаксом (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин) (ИМГ РАН, Россия). Во 2-ю подгруппу вошло 388 пациентов, получавших лекарственную терапию препаратом метаболического действия с вазоактивным компонентом (Инстеноном) (гексобензинодигидрохлорид + этамиван + этофиллин) (Nycomed, Норвегия). В 3-ю подгруппу вошло 476 пациентов, получавших лекарственную терапию сульфатом магния (Кормамгезином) (Worwag Pharma, Германия).

Формирование подгрупп контроля осуществлялось посредством частичной рандомизации. Это стало возможным при соблюдении парности признаков единицы наблюдения (принадлежность к одной из шести клинических групп, пол, возраст), а также очередности включения пациента в основную или контрольную подгруппу — каждый второй пациент, соответствующий условиям отбора в исследование, включался в соответствующую подгруппу контроля. В подгруппу контроля 1 (Семакс) вошел 391 пациент, в подгруппу контроля 2 (Инстенон) — 384 пациента и, наконец, в подгруппу контроля 3 (Кормамгезин) — 479 пациентов. Все пациенты контрольных подгрупп получали лекарственную терапию ноотропами (20 мл 20%-го раствора пирацетама). Все больные после госпитализации в реанимационное отделение получали следующее лечение и обследование:

- осмотр неврологом (исключение черепно-мозговой травмы и нарушения мозгового кровообращения);
- определение концентрации алкоголя в крови (лабораторный анализ) и в слюне (экспресс-метод);
- общий и биохимический анализы крови, в том числе анализ уровня мочевого кислоты и электролитов крови: K^+ , Ca^{2+} , Cl^- ;
- ЭКГ;
- мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, сатурации, диуреза;
- дезинтоксикационную инфузионную терапию под контролем диуреза: раствор натрия хлорида — 0,9%, раствор декстрозы — 5,0%, раствор декстрозы — 40,0%, раствор натрия тиосульфата — 30,0%, раствор унитиола — 5,0%, раствор тиамина — 5,0%, раствор пиридоксина — 5,0%, раствор никотиновой кислоты — 1,0%, раствор аскорбиновой кислоты — 5,0% и раствор калия хлорида — 4%.
- Семакс вводился интраназально по 3 капли 1% раствора в каждый носовой ход: при поступлении — однократно, затем в течение всего периода пребывания в реанимационном отделении — 3 раза в день.
- Инстенон вводился внутривенно струйно в дозе 50 мкг в 20 мл 5% раствора глюкозы в течение 3 минут: при поступлении — однократно; затем в течение всего пребывания в реанимационном отделении — 1 раз в день.
- Кормамгезин при поступлении вводился внутривенно, болюсно (за 5 минут) в виде 20% раствора (5 мл препарата Кормамгезин-400); затем в течение первых 24 часов лечения проводилась инфузия 80 мл препарата Кормамгезин-400, разведенного в 400 мл 0,9% натрия хлорида (с постоянной скоростью 20 мл/час); далее — один раз в день на протяжении всего времени пребывания в реанимационном отделении, внутривенно, болюсно — 5 мл 20% раствора.

В исследование не включали пациентов моложе 18 и старше 80 лет, а также больных, имеющих атриовентрикулярную

блокаду II—III степени или полную блокаду ножек пучка Гиса; почечную недостаточность; эпилептиформные синдромы; признаки повышения внутричерепного давления (длительная головная боль, рвота, нарушение зрения); внутри-мозговые кровоизлияния, острый инфаркт миокарда, острую дыхательную недостаточность, острую сердечную недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, печеночную недостаточность; алиментарную дистрофию, беременность, а также противопоказания к назначению препаратов магния, Семакса, Инстенона. В процессе исследования в каждой клинической подгруппе определялись среднее число дней лечения в реанимационном отделении, среднее число летальных исходов, среднее число нежелательных побочных действий лекарственной терапии и число осложнений ведущего клинического синдрома в виде развития делирия.

В результате анализа летальных исходов внутри классов заболеваний, при которых в процессе патологоанатомического исследования определялись маркеры алкоголизма, установлено, что число летальных исходов в ЛПУ составило: при болезнях органов дыхания — 59 (19,9%); сердечно-сосудистой системы — 671 (22,8%); при болезнях печени — 88 (26,3%); при психических расстройствах и расстройствах поведения — 6 из 9. Таким образом, число летальных исходов в ЛПУ за пять лет наблюдения, при которых исключительно в процессе патологоанатомического исследования выявлены маркеры алкоголизма, составило 827 (14,3%). В результате анализа заключительных клиничко-анатомических диагнозов, в которых упоминалась патология, сопряженная с употреблением алкоголя, установлено, что при болезнях органов дыхания данная патология упоминалась в 18 (30,5%) случаях; при болезнях сердечно-сосудистой системы — в 112 (16,7%); при болезнях печени — в 32 (36,4%); при психических расстройствах и расстройствах поведения — в 5 из 9. Таким образом, за пять лет наблюдения число заключительных клиничко-анатомических диагнозов, в которых упоминалась патология, сопряженная с употреблением алкоголя, составило в целом по ЛПУ 167 (20,2%) случаев.

В результате анализа диагнозов скорой медицинской помощи (СМП) по сопроводительным талонам в медицинских картах стационарных больных установлено, что упоминание сопряженной с употреблением алкоголя патологии составило при болезнях органов дыхания — 8 (13,6%) случаев; при болезнях органов сердечно-сосудистой системы — 63 (9,4%); при болезнях печени — 18 (20,5%); при психических расстройствах и расстройствах поведения — 3 из 9. Таким образом, за пять лет наблюдения число медицинских карт стационарных больных, имевших в направительных диагнозах СМП упоминание о состояниях, связанных с употреблением алкоголя, составило в целом по ЛПУ 92 (11,1%).

В результате анализа медицинских карт стационарных больных, имевших протоколы освидетельствования на предмет алкогольного опьянения, установлено, что при болезнях органов дыхания протоколы имелись в 2 (3,4%) случаях; при болезнях органов сердечно-сосудистой системы — в 32 (4,8%); при болезнях печени — в 7 (8,0%); при психических расстройствах и расстройствах поведения — в 0 (0%) случаев. Таким образом, за пять лет наблюдения число медицинских карт стационарных больных, имевших протоколы освидетельствования на предмет алкогольного опьянения, составило в целом по ЛПУ 41 (5,0%). В результате анализа медицинских карт стационарных больных, имевших в листах назначений отметки об исследовании крови на содержание алкоголя, установлено, что во всех 9 случаях психических расстройств и расстройств поведения исследование крови для определения алкоголя вообще не проводилось. В 88 случаях заболеваний печени исследование крови для опре-

деления алкоголя проводилось у 5,7% больных; при болезнях сердечно-сосудистой системы (всего 671 случай) — у 1,8% больных; при болезнях органов дыхания (всего 59 случаев) — в 3,4%. Таким образом, из 827 случаев летальных исходов, при которых в процессе патологоанатомического исследования выявлены маркеры хронической алкогольной интоксикации (ХАИ), определение алкоголя в крови при жизни больных проводилось у 2,3% пациентов.

По данным анализа медицинских карт стационарных больных на предмет наличия в них результатов анализа крови на содержание алкоголя установлено, что из 9 случаев психических расстройств и расстройств поведения результаты анализа крови на наличие алкоголя отсутствуют во всех медицинских картах. В 88 случаях заболеваний печени результат анализа крови на наличие алкоголя имеется у 1,1% больных; при болезнях сердечно-сосудистой системы (всего 671 случай) — у 1,3% больных; при болезнях органов дыхания (всего 59 случаев) — в 3,4%. Таким образом, из 827 случаев летальных исходов, при которых при патологоанатомическом исследовании выявлены маркеры ХАИ, результаты анализа крови на наличие алкоголя имеются у 1,5% пациентов.

В результате анализа медицинских карт стационарных больных, смерть которых наступила в ЛПУ в 1999–2003 гг., на предмет наличия в них результатов экспресс-теста слюны для определения алкоголя установлено, что из 9 случаев психических расстройств и расстройств поведения экспресс-тесты на наличие алкоголя в слюне присутствуют в 6 медицинских картах. В 88 случаях заболеваний печени результаты экспресс-теста на наличие алкоголя имеются у 31,8% больных; при болезнях сердечно-сосудистой системы в 671 случае — у 15,6% больных; при болезнях органов дыхания в 59 случаях — в 32,2%. Таким образом, из 827 случаев летальных исходов, при которых при патологоанатомическом исследовании выявлены маркеры ХАИ, результаты экспресс-теста на наличие алкоголя в слюне имеются у 18,9% пациентов. В результате проведенного анализа результативности диагностики алкогольсвязанных состояний в процессе лечебно-контрольной подкомиссии установлено, что данные состояния присутствуют в направительном диагнозе СМП в 47,7% случаев, в процессе описания статуса пациентов на госпитальном этапе — в 56,8%, тогда как в заключительных клинических диагнозах ЛПУ эти состояния упоминаются лишь в 17,4% случаев. Таким образом, при выписке пациентов из стационара для последующего наблюдения в поликлинике по месту жительства 82,6% информации об алкогольном анамнезе пациентов становятся недоступными для последующей клинической интерпретации участковой службой.

В сопроводительных листах СМП упоминаются диагнозы алкогольсвязанных состояний в соответствии с МКБ 10-го пересмотра в 95 случаях (27,5%). В медицинских картах стационарных больных упоминаются диагнозы алкогольсвязанных состояний в соответствии с МКБ 10-го пересмотра в 112 случаях (88,9%). Таким образом, формулировка направительных диагнозов СМП и заключительных клинических диагнозов в ЛПУ при алкогольсвязанных состояниях не соответствует МКБ 10-го пересмотра в 72,5% (СМП) и 11,1% (ЛПУ).

В результате анализа случаев расхождения заключительного клинического и направительного диагноза СМП при состояниях, связанных с употреблением алкоголя, установлено, что из 379 пациентов, направленных СМП с обострением или острым развитием общесоматической патологии, направительный диагноз СМП «Гипертонический криз» отмечен в 130 случаях, что в 31 случае соответствовало госпитальному диагнозу «Абстинентный синдром». Из 70 случаев направительного диагноза СМП «Дисциркуляторная энцефалопатия» госпитальный

диагноз был изменен в 24 случаях на абстинентный синдром. Из 27 пациентов, направленных СМП с диагнозом «ОНМК», инфаркт головного мозга подтвержден в 4 случаях, в остальных 23 случаях диагностированы алкогольная энцефалопатия и полинейропатия. Из 26 пациентов, направленных СМП с диагнозом «ОИМ», инфаркт миокарда подтвержден в 16 случаях, а в 10 случаях — диагностирована алкогольная кардиомиопатия. Из 78 пациентов, направленных СМП с диагнозом пневмония, в 23 случаях диагностирован туберкулез легких на фоне хронической алкогольной интоксикации и в 7 случаях — алкогольный панкреатит. Из 33 случаев направительного диагноза СМП «Почечная колика» в 13 случаях выявлена алкогольная ацетонурия. Из 15 случаев направительного диагноза СМП «Анурия» в 8 случаях у пациентов диагностирован нейрогенный мочевой пузырь при хронической алкогольной интоксикации. Таким образом, в 126 (33,2%) случаях имело место расхождение заключительного клинического и направительного диагноза СМП при алкогольсвязанных состояниях у терапевтических больных.

ААС на фоне органического поражения ЦНС

Средняя длительность лечения больных с ААС на фоне органического поражения ЦНС в подгруппе 1, получавшей Семакс, составила $2,13 \pm 0,05$ дня, в подгруппе контроля 1 — $2,36 \pm 0,06$ дня, в подгруппе 2, получавшей Инстенон, — $2,31 \pm 0,06$ дня, в подгруппе контроля 2 — $2,37 \pm 0,06$ дня. Таким образом, средняя длительность лечения больных с ААС на фоне органического поражения ЦНС в подгруппе 1, получавшей Семакс, имела достоверно наименьшее значение.

Среднее число летальных исходов на 1000 больных в подгруппе 1, получавшей Семакс, составило $1,04 \pm 0,01$, в подгруппе контроля 1 — $8,20 \pm 0,24$, подгруппе 2, получавшей Инстенон, — $1,83 \pm 0,07$, в подгруппе контроля 2 — $8,21 \pm 0,24$. Таким образом, среднее число летальных исходов имело наименьшее значение в группе Семакса — $1,04 \pm 0,01$ на 1000 больных. Среднее число нежелательных побочных эффектов фармакотерапии в подгруппе 1 (Семакса) составило $5,21 \pm 0,15$ на 1000 больных (преимущественно отмечались чувство тревоги и заложенность носовых ходов), в подгруппе контроля 1 — $7,19 \pm 0,21$ (преимущественно отмечались головная боль, головокружение на фоне введения пирacetama), в подгруппе 2 (Инстенона) — $6,39 \pm 0,19$ (преимущественно отмечались сердцебиение и головная боль), а в подгруппе контроля 2 — $7,21 \pm 0,21$ на 1000 больных (головная боль, головокружение на фоне введения пирacetama). Таким образом, среднее число нежелательных побочных эффектов фармакотерапии в подгруппе 1 (Семакса) достоверно имело наименьшее значение — $5,21 \pm 0,15$ на 1000 больных. Учитывая минимальную длительность лечения — $2,13 \pm 0,05$ дня, минимальное число летальных исходов — $1,04 \pm 0,01$ на 1000 больных, минимальное число нежелательных побочных эффектов фармакотерапии — $5,21 \pm 0,15$ на 1000 больных, установленных в подгруппе 1, для лечения больных с ААС на фоне органического поражения ЦНС препаратом выбора является Семакс.

ООЗ с психомоторным возбуждением

Средняя длительность лечения в подгруппе 1 (Семакса) составила $2,17 \pm 0,05$ дня, в подгруппе контроля 1 — $2,37 \pm 0,06$ дня, в подгруппе 2 (Инстенона) — $2,33 \pm 0,06$ дня, а в подгруппе контроля 2 — $2,36 \pm 0,06$. Таким образом, средняя длительность лечения в подгруппе 1 (Семакса) достоверно наименьшая — $2,17 \pm 0,05$ дня. Среднее число летальных исходов в группе 1 (Семакса) составило $1,04 \pm 0,01$ на 1000 больных, в группе контроля 1 — $5,13 \pm 0,15$ на 1000 больных, в группе 2 (Инстенона) — $2,74 \pm 0,07$ на 1000 больных, а в группе контроля 2 — $5,12 \pm 0,15$

на 1000 больных. Таким образом, среднее число летальных исходов в группе 1 (Семакса) достоверно наименьшее — $1,04 \pm 0,01$ на 1000 больных. Среднее число нежелательных побочных эффектов фармакотерапии в группе 1 (Семакса) составило $2,08 \pm 0,05$ на 1000 больных, в группе контроля 1 — $5,13 \pm 0,15$ на 1000 больных, а в группе контроля 2 — $5,14 \pm 0,15$ на 1000 больных. Таким образом, среднее число нежелательных побочных эффектов фармакотерапии в группе 1 (Семакса) имело достоверно наименьшее значение — $2,08 \pm 0,05$ на 1000 больных.

Учитывая минимальную величину средней длительности лечения в группе 1 (Семакса) — $2,17 \pm 0,05$, минимальную величину среднего числа летальных исходов в группе 1 (Семакса) — $1,04 \pm 0,01$ на 1000 больных, минимальную величину среднего числа нежелательных побочных эффектов фармакотерапии в группе 1 (Семакса) — $2,08 \pm 0,05$ на 1000 больных, установлено, что при лечении ООЭ с психомоторным возбуждением у терапевтических больных препаратом выбора является Семакс.

ООЭ с угнетением сознания

Средняя длительность лечения в подгруппе 1 (Семакса) составила $2,81 \pm 0,07$ дня, что не имело достоверных различий с подгруппой контроля 1 — $2,83 \pm 0,07$ дня ($t = 0,2$). Средняя длительность лечения в подгруппе 2, получавшей Инстенон, составила $2,21 \pm 0,05$ дня и не имела достоверных различий с группой контроля 2 — $2,84 \pm 0,07$ ($t = 0,7$). Средняя длительность лечения в подгруппе 1 (Семакса) достоверно выше, чем в группе 2 (Инстенон) ($t = 6,7$). Таким образом, средняя длительность лечения больных ООЭ с угнетением сознания достоверно наименьшая в подгруппе 2 (Инстенон) — $2,21 \pm 0,05$ дня. Среднее число летальных исходов в подгруппе 1 (Семакса) составило $4,17 \pm 0,11$ на 1000 больных,

в подгруппе контроля 1 — $7,19 \pm 0,21$ на 1000 больных, в подгруппе 2 (Инстенон) — $3,65 \pm 0,10$ на 1000 больных, а в подгруппе контроля 2 — $7,17 \pm 0,21$ на 1000 больных. Таким образом, среднее число летальных исходов в подгруппе 2 (Инстенон) имело достоверно наименьшее значение — $3,65 \pm 0,10$ на 1000 больных. Среднее число нежелательных побочных эффектов фармакотерапии в подгруппе 1 (Семакса) составило $4,17 \pm 0,11$ на 1000 больных, в подгруппе контроля 1 — $9,24 \pm 0,28$ на 1000 больных, в подгруппе 2 (Инстенон) — $7,31 \pm 0,21$ на 1000 больных, а в подгруппе контроля 2 — $9,22 \pm 0,28$ на 1000 больных. Таким образом, среднее число нежелательных побочных эффектов фармакотерапии имело достоверно наименьшее значение в подгруппе 1 (Семакса) — $4,17 \pm 0,11$ на 1000 больных. Учитывая минимальную величину средней длительности лечения в подгруппе 2 (Инстенон) — $2,21 \pm 0,05$ и минимальную величину среднего числа летальных исходов в подгруппе 2 (Инстенон) — $3,65 \pm 0,10$ на 1000 больных препаратом выбора для лечения больных с ООЭ и угнетением сознания является Инстенон.

ООЭ на фоне инсулинотерапии сахарного диабета

Средняя длительность лечения в реанимационном отделении в подгруппе 3 (Кормагнезина) составила $2,86 \pm 0,07$ дня, в подгруппе контроля 3 — $2,91 \pm 0,07$ дня. Среднее число летальных исходов в подгруппе 3 (Кормагнезина) составило $3,15 \pm 0,08$ на 1000 больных, что достоверно ниже, чем в подгруппе контроля 3, — $4,11 \pm 0,11$ на 1000 больных. Среднее число нежелательных побочных эффектов фармакотерапии в подгруппе 3 (Кормагнезина) в виде чувства жара, головокружения и потемнения в глазах составило $7,36 \pm 0,22$ на 1000 больных, что достоверно ниже, чем в подгруппе контроля 3 (побочные эффекты аналогичны вышеописанным при введении пирасетама) — $8,21 \pm 0,24$

ИНСТЕНОН®

Этофиллин / Гексобендин / Этамиван

**Мощный комбинированный
активатор метаболизма и кровообращения
головного мозга**

Инстенон®
таблетки покрытые оболочкой

Регистрационное удостоверение
П № 014738/02-2003 от 24.01.2003

Инстенон®
раствор для инъекций

Регистрационное удостоверение
П № 014738/01-2003 от 24.01.2003



NYCOMED

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»
119048, Москва, ул. Усачева, д.1, стр. 2
Тел.: (495) 933-55-11
Факс: (495) 502-16-25

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.

на 1000 больных. Учитывая среднюю длительность лечения в реанимационном отделении в подгруппе 3 (Кормагнезина) — $2,86 \pm 0,07$ дня, среднее число нежелательных побочных эффектов фармакотерапии в подгруппе 3 (Кормагнезина) — $7,36 \pm 0,22$ на 1000 больных и среднее число летальных исходов в подгруппе 3 (Кормагнезина) — $3,15 \pm 0,08$ на 1000 больных, лечение больных с ООЭ на фоне инсулинотерапии сахарного диабета целесообразно проводить препаратом Кормагнезин.

ООЭ на фоне длительной диуретической терапии

Средняя длительность лечения в реанимационном отделении в подгруппе 3 (Кормагнезина) составила $2,14 \pm 0,05$ дня, в подгруппе контроля 3 — $2,21 \pm 0,05$ дня. Среднее число летальных исходов в подгруппе 3 (Кормагнезина) составило $1,05 \pm 0,01$ на 1000 больных, в подгруппе контроля 3 — $2,36 \pm 0,06$ на 1000 больных. Среднее число нежелательных побочных эффектов фармакотерапии в подгруппе 3 (Кормагнезина) составило $3,15 \pm 0,08$ на 1000 больных, а в подгруппе контроля 3 — $4,11 \pm 0,11$ на 1000 больных. Учитывая среднюю длительность лечения в реанимационном отделении в подгруппе 3 (Кормагнезина) — $2,14 \pm 0,05$ дня, среднее число летальных исходов в подгруппе 3 (Кормагнезина) — $1,05 \pm 0,01$ на 1000 больных и среднее число нежелательных побочных эффектов фармакотерапии в подгруппе 3 (Кормагнезина) — $3,15 \pm 0,08$ на 1000 больных, препаратом выбора при лечении больных с ООЭ на фоне длительной диуретической терапии является Кормагнезин.

Алкогольный рабдомиолиз

Средняя длительность лечения в реанимационном отделении в подгруппе 3 (Кормагнезина) составила $2,52 \pm 0,06$ дня, а в подгруппе контроля 3 — $2,96 \pm 0,08$ ($t = 4,4$). Среднее число летальных исходов в подгруппе 3 (Кормагнезина) составило $2,10 \pm 0,05$ на 1000 больных, что достоверно ниже, чем в подгруппе контроля 3, — $4,11 \pm 0,11$ на 1000 больных ($t = 16,8$). Среднее число нежелательных побочных эффектов фармакотерапии в подгруппе 3 (Кормагнезина) составило $6,31 \pm 0,59$ на 1000 больных и не имело достоверных различий с подгруппой контроля 3 — $7,19 \pm 0,21$ ($t = 1,4$). Учитывая среднюю длительность лечения в реанимационном отделении в подгруппе 3 (Кормагнезина) — $2,52 \pm 0,06$ дня, среднее число нежелательных побочных эффектов фармакотерапии в подгруппе 3 (Кормагнезина) — $6,31 \pm 0,59$ на 1000 больных и среднее число летальных исходов в подгруппе 3 (Кормагнезина) — $2,10 \pm 0,05$ на 1000 больных, препаратом выбора для лечения больных с алкогольным рабдомиолизом является Кормагнезин. Таким образом, препаратом выбора для лечения больных с алкогольным рабдомиолизом, ООЭ на фоне длительной диуретической терапии, острым отравлением этанолом на фоне инсулинотерапии сахарного диабета является Кормагнезин. Для лечения больных с ООЭ и угнетением сознания препаратом выбора является Инстенон, а при лечении ООЭ с психомоторным возбуждением и ААС на фоне органического поражения ЦНС — Семакс. Лечение этими препаратами достоверно повышает выживаемость пациентов в неотложных состояниях, связанных с употреблением алкоголя.

Резюмируя вышесказанное, при оказании медицинской помощи терапевтическим больным с неотложными состояниями, связанными с употреблением алкоголя, врачам терапевтам многопрофильных стационаров и бригад СМП целесообразно использовать экспресс-тесты неотложного алкоголь-ассоциированного состояния для уменьшения длительности дифференциальной диагностики на ДГЭ и РГЭ. Необходимо унифицировать используемую для оценки алкоголь-связанных

состояний терминологию, с целью повышения преемственности оказания неотложной медицинской помощи по осуществлению ее в отношении этих больных на ДГЭ и РГЭ. Целесообразно пользоваться такими терминами, как острое отравление этанолом (ООЭ), алкогольный абстинентный синдром (ААС), с указанием клинически значимой соматической патологии, что в совокупности обосновывает патогенетические механизмы выбора фармакотерапии. Кроме того, при осуществлении дифференциальной диагностики этиопатогенетического механизма висцерального симптомокомплекса, в направительный диагноз целесообразно вносить ту нозологическую форму, которая имеет худший прогноз, трактуя сложившуюся ситуацию в пользу больного. На основании проведенного исследования авторами сделан вывод, что в схему лечения: ААС на фоне органического поражения ЦНС и ООЭ с психомоторным возбуждением — включать препарат Семакс; ООЭ с угнетением сознания и ООЭ на фоне B_{12} -дефицитной анемии — включать препарат Инстенон; а при ООЭ на фоне инсулинотерапии сахарного диабета, ООЭ на фоне длительной диуретической терапии и ООЭ с алкогольным рабдомиолизом — препарат Кормагнезин. ■

Литература

1. Коньков Е. М., Булаев В. М., Егоров В. Ф., Сиволов Ю. П., Зеренин А. Г., Савченков В. А., Мирошниченко В. В., Остапенко Ю. Н., Крупицкий Е. М., Гриненко А. Я., Москвичев В. Г. Методические указания по клиническим исследованиям новых антиалкогольных вытрезвляющих средств // Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. 2001. № 4 (8). С. 13–19.
2. Верткин А. Л., Москвичев В. Г. Острое отравление алкоголем в практике врача-стоматолога // Cathedra (Кафедра). 2004. № 12. С. 62–65.
3. Верткин А. Л., Барер Г. М., Зайратьянц О. В., Вовк Е. И., Москвичев В. Г., Наумов А. В., Потхану С. Р., Мевзришвили И. В. Стоматологический статус пациентов с алкогольной болезнью печени // Cathedra (Кафедра). 2005. № 3 (15). С. 66–69.
4. Духанина И. В., Москвичев В. Г., Верткин А. Л. Классификация, терминология, экспертиза трудоспособности, организационные аспекты медицинской помощи при неотложных состояниях, связанных с употреблением алкоголя // Медицинская помощь. 2006. № 3. С. 3–5.
5. Духанина И. В., Москвичев В. Г., Верткин А. Л., Шамарина Д. А., Волохова Р. Ю., Александрова О. Ю., Духанина М. В. Организация медицинской помощи при неотложных состояниях, связанных с употреблением алкоголя // Врач. 2006. № 3. С. 41–43.
6. Москвичев В. Г., Волохова Р. Ю. Применение препарата инстенон у больных с отравлением этанолом в условиях общесоматического стационара // Неотложная терапия. 2006. № 3–4. С. 63–71.
7. Москвичев В. Г., Волохова Р. Ю. Исследование эффективности препарата семакс в терапии алкогольного абстинентного синдрома и его осложнений // Врач скорой помощи. 2006. № 7. С. 57–61.
8. Духанина И. В., Москвичев В. Г., Верткин А. Л., Духанина М. В. Алгоритмизация медицинской помощи: неотложные состояния, связанные с употреблением алкоголя // Клиническая медицина. 2006. Т. 84. № 7. С. 54–55.
9. Москвичев В. Г., Цыганков Б. Д., Волохова Р. Ю., Верткин А. Л. Гендерспецифические аспекты алкогольбуловленных соматических заболеваний // Трудный пациент. 2006. № 9. Т. 4. С. 57–62.
10. Москвичев В. Г., Волохова Р. Ю., Верткин А. Л. Соматическая патология у больных с неотложными состояниями, связанными с употреблением этанола // Лечащий Врач. 2006. № 10. С. 76–78.
11. Верткин А. Л., Вовк Е. И., Москвичев В. Г., Зайратьянц О. В., Волохова Р. Ю. Неотложные состояния, связанные с употреблением алкоголя в многопрофильном стационаре (клинико-морфологическое исследование) // Терапевт. 2006. № 10. С. 14–27.
12. Москвичев В. Г., Волохова Р. Ю., Зиновьева М. Ю. Алгоритм неотложной медицинской помощи при алкогольных психозах в общесоматическом стационаре // Терапевт. 2007. № 1–2. С. 48–60.
13. Москвичев В. Г., Цыганков Б. Д., Волохова Р. Ю., Верткин А. Л. Половозрастные особенности алкогольбуловленных соматических заболеваний // Медицинская помощь. 2007. № 2. С. 3–5.
14. Москвичев В. Г., Верткин А. Л. Лечение неотложных состояний, связанных с употреблением алкоголя, в клинике внутренних болезней // Врач скорой помощи. 2007. № 5. С. 58–69.
15. Арутюнов С. Д., Верткин А. Л., Наумов А. В., Москвичев В. Г., Гаджиева А. М. Особенности влияния минеральной плотности костей периферического скелета на состояние пародонтального комплекса у пациентов злоупотребляющих алкоголем // Cathedra (Кафедра). 2007. Т. 6. № 2. С. 2–5.



Фенилкетонурия у детей и ее лечение

В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор

Т. Э. Боровик, доктор медицинских наук, профессор

Т. В. Бушуева, кандидат медицинских наук

НЦЗД РАМН, Москва

Ключевые слова: фенилкетонурия, обмен фенилаланина, наследственная аминокислотопатия, снижение интеллекта, неврологический дефицит, нарушение аминокислотного транспорта, нарушение миелинизации, проба Феллинга, диетотерапия.

Фенилкетонурия (ФКУ) — генетическое заболевание, характеризующееся нарушениями обмена фенилаланина. Встречается с частотой 1 на 8000–15000 новорожденных. Выделяют четыре формы ФКУ; существует свыше 400 различных мутаций и несколько метаболических фенотипов ФКУ [1].

Определение, патогенез, классификация

Фенилкетонурия — наследственная аминокислотопатия, связанная с нарушением метаболизма фенилаланина, в результате мутационной блокады ферментов приводящая к стойкой хронической интоксикации и поражению ЦНС с выраженным снижением интеллекта и неврологическим дефицитом [1, 2].

Основное значение в патогенезе классической ФКУ имеет неспособность фенилаланингидроксилазы перерабатывать фенилаланин до тирозина. В результате в организме накапливается фенилаланин и продукты его аномального обмена (фенилпировиноградная, фенилуксусная, фенилмолочная кислоты) [1–3].

В числе других патогенетических факторов рассматриваются нарушения аминокислотного транспорта через гематоэнцефалический барьер, нарушения церебрального пула аминокислот с последующим нарушением синтеза протеолипидных белков, нарушения миелинизации, низкие уровни нейротрансмиттеров (серотонин и др.) [1–4].

Фенилкетонурия I (классическая или тяжелая) — аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена фенилаланингидроксилазы (длинное плечо хромосомы 12); выявлены 12 различных гаплотипов, из которых около 90% ФКУ ассоциировано с четырьмя гаплотипами. Наиболее частые мутации в гене фенилаланингидроксилазы: R408W, R261Q, IVS10 nt 546, Y414C. В основе болезни — дефицит фенилаланин-4-гидроксилазы, обеспечивающей конверсию фенилаланина в тирозин, что приводит к накоплению в тканях и физиологических жидкостях фенилаланина и его метаболитов [1–4].

Особую группу составляют атипичные варианты ФКУ, при которых клиническая картина напоминает классическую форму болезни, но по показателям развития, несмотря на проведение диетотерапии, не отмечается положительной динамики.

Эти варианты ФКУ связаны с дефицитом тетрагидроптерина, дегидроптеринредуктазы, 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы, гуанозин-5-трифосфатциклогидролазы и т. д. [1–4].

Фенилкетонурия II (атипичная) — аутосомно-рецессивное заболевание, при котором генный дефект локализуется в коротком плече хромосомы 4 (участок 4p15.3), характеризующееся недостаточностью дегидроптеринредуктазы, приводящей к нарушению восстановления активной формы тетрагидробиоптерина (кофактор в гидроксилировании фенилаланина, тирозина и триптофана) в сочетании со снижением в сыворотке крови и спинномозговой жидкости фолатов. Результатом являются метаболические блоки в механизмах превращения фенилаланина в тирозин, а также предшественников нейромедиаторов катехоламинового и серотонинового рядов (L-дофа, 5-окситриптофан). Болезнь описана в 1974 г. [1–4].

Фенилкетонурия III (атипичная) — аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с недостаточностью 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы, участвующей в процессе синтеза тетрагидробиоптерина из дигидронеоптеринтрифосфата (описано в 1978 г.). Дефицит

тетрагидриоптерина приводит к расстройствам, сходным с нарушениями при ФКУ II [1–4].

Примаптеринурия — атипичная ФКУ у детей с легкой гиперфенилаланиемией, у которых в моче в больших количествах присутствует примаптерин и некоторые его производные при наличии нормальной концентрации в спинномозговой жидкости нейромедиаторных метаболитов (гомованилиновой и 5-оксииндолуксусной кислот). Энзиматический дефект пока не выявлен [1–4].

Материнская ФКУ — заболевание, сопровождающееся снижением уровня интеллекта (до умственной отсталости) среди потомства женщин, страдающих ФКУ и не получающих специализированную диету в совершеннолетнем возрасте. Патогенез материнской ФКУ детально не изучен, но предполагается ведущая роль хронической интоксикации плода фенилаланином и продуктами его аномального метаболизма [1–4].

R. Koch и соавт. (2008) при аутопсии головного мозга младенца, у матери которого отмечалась ФКУ (без адекватного контроля за уровнем фенилаланина в крови), обнаружили ряд патологических изменений: низкий вес мозга, вентрикуломегалию, гипоплазию белого вещества и задержку миелинизации (без признаков астроцитоза); хронических изменений в сером веществе головного мозга не было обнаружено. Предполагается, что нарушения в развитии белого вещества мозга ответственны за формирование неврологического дефицита при материнской ФКУ [5].

В практических целях в медико-генетических центрах РФ используется условная классификация ФКУ, основанная на уровнях содержания фенилаланина в сыворотке крови: классическая (тяжелая или типичная) — уровень фенилаланина выше 20 мг% (1200 мкмоль/л); средняя — 10, 1–20 мг% (600–1200 мкмоль/л), а также уровень фенилаланина 8,1–10 мг%, если он устойчив на фоне физиологической нормы потребления белка в рационе питания; легкая (гиперфенилаланинемия, не требующая лечения) — уровень фенилаланина до 8 мг% (480 мкмоль/л) [2].

Клинические проявления и диагностика

При рождении дети с ФКУ I выглядят здоровыми, хотя чаще имеется специ-

фический хабитус (светлые волосы, голубые глаза, суховатая кожа). При отсутствии своевременного выявления и лечения болезни в течение первых двух месяцев жизни у них появляется частая и интенсивная рвота и повышенная раздражительность. Между 4 и 9 месяцами становится очевидным выраженное отставание в психомоторном развитии [1–4].

Пациентов отличает специфический («мышинный») запах кожных покровов. Выраженные неврологические нарушения у них редки, но характерны черты гиперактивности и расстройств аутистического спектра. При отсутствии своевременного лечения уровень IQ составляет < 50. Судорожные приступы, характерные для детей с выраженным интеллектуальным дефицитом, чаще дебютируют в возрасте до 18 месяцев (могут исчезать спонтанно). В раннем возрасте приступы нередко имеют форму инфантильных спазмов, впоследствии трансформируясь в тонико-клонические припадки [1–4].

Из диагностических методов (помимо определения содержания в крови уровней фенилаланина и тирозина), используются проба Феллинга, тест Гатри, хроматография, флуориметрия, поиск мутантного гена. Широко применяются ЭЭГ и МРТ-исследование [1–5].

При ЭЭГ выявляются нарушения, преимущественно в виде паттерна гипсартимии (даже при отсутствии приступов); типичны единичные и множественные фокусы спайк- и полиспайк-разрядов [1–4].

МРТ-данные обычно аномальны вне зависимости от проведения/отсутствия лечения ФКУ: на Т2-взвешенном изображении имеется повышение интенсивности сигнала в перивентрикулярном и субкортикальном белом веществе задних отделов гемисфер. Хотя у детей может отмечаться кортикальная атрофия, изменений сигнала в стволе, мозжечке или коре головного мозга не обнаруживается. Описанные изменения при МРТ-исследовании не соотносятся с уровнем IQ, но зависят от уровня содержания фенилаланина в крови [1–4].

При фенилкетонурии II у пациентов клиническая симптоматика появляется в начале второго года жизни. Несмотря на проведение диетотерапии, назначаемой после выявления повышенного уровня содержания в крови фенилаланина в периоде новорожденности, отмечается прогрес-

сирующее течение болезни. Имеется выраженная умственная отсталость, признаки повышенной возбудимости, судороги, мышечная дистония, гиперрефлексия (сухожильная) и спастический тетрапарез. Нередко к 2–3-летнему возрасту наступает летальный исход [1–4].

Клиническая картина фенилкетонурии III напоминает таковую ФКУ II; она включает следующую триаду признаков: глубокая умственная отсталость, микроцефалия, спастический тетрапарез [1–4].

Профилактика

Необходимо своевременное выявление ФКУ с использованием соответствующих скрининг-тестов в родильных домах, а также генетическое консультирование. Будущим матерям с ФКУ для предотвращения повреждения плода до зачатия и на протяжении всей беременности рекомендуется строго соблюдать диету с низким содержанием фенилаланина, поддерживая его уровень < 4 мг% (< 242 мкмоль/л). Потомство матерей с легкой ФКУ (фенилаланин < 6,6 мг% или < 400 мкмоль/л) не страдает [1–4].

Новые методы лечения

В настоящее время интенсивно разрабатываются сразу несколько видов альтернативной терапии ФКУ. Среди них: так называемый метод «больших нейтральных аминокислот» (*large neutral amino acids*), энзимотерапия фенилаланингидроксилазой, фенилаланинаммониализа; лечение тетрагидриоптеринном (Сапроптерин) [6–11].

Есть данные об успешном лечении пациентов с умеренной или легкой ФКУ с применением тетрагидриоптерина (10–20 мг/кг/сут) [7, 9, 10].

D. M. Neu и соавт. (2008) показали, что использование пищевых гликомакропептидов при ФКУ (с ограниченной дотацией незаменимых кислот) снижает концентрации фенилаланина в плазме крови и головном мозге, а также способствует адекватному физическому развитию [8]. Экспериментальным методом лечения ФКУ является введение гена фенилаланингидроксилазы непосредственно в пораженные клетки печени. В РФ указанные методы в настоящее время не применяются.

Диетотерапия

Именно лечебная диета максимально эффективна в предотвраще-

нии интеллектуального дефицита при тяжелой (классической) ФКУ. Наибольшее значение имеет возраст пациента к моменту начала диетотерапии (IQ снижается примерно на 4 балла за каждый месяц от рождения до начала лечения). Подходы к диетотерапии ФКУ в разных странах несколько различаются, но сами их принципы являются согласованными [1–4].

Диетические ограничения не показаны младенцам, у которых уровень фенилаланина в крови находится в пределах 2–6 мг% (120–360 мкмоль/л). Основа диеты при ФКУ — назначение рационов питания с низким содержанием фенилаланина, источником которого является белковая пища. Такая диета назначается всем пациентам первого года жизни. Она должна быть назначена детям с выявленной ФКУ до 8-недельного возраста; ее применение в более позднем возрасте гораздо менее эффективно [1–4].

Общая характеристика диеты при ФКУ. Лечебный рацион питания при ФКУ представлен тремя основными компонентами: лечебные продукты (смеси аминокислот без фенилаланина), натуральные продукты питания (подобранные), малобелковые продукты на основе крахмала.

Из рациона питания при ФКУ исключают продукты животного происхождения с высоким содержанием белка (мясо, птица, рыба, молочные продукты и т. д.). Грудное молоко на первом году жизни ограничивается (ранее отменялось полностью). Из смесей (заменителей грудного молока) предпочтение отдается содержащим меньшее количество белка [1–4].

Диетотерапия на первом году жизни. Эквивалентную замену по белку и фенилаланину производят с использованием «порционного» способа расчета: 50 мг фенилаланина приравниваются к 1 г белка (для адекватной замены продуктов по белку и фенилаланину). Так как фенилаланин является эссенциальной аминокислотой, для обеспечения нормального развития ребенка с ФКУ должна быть удовлетворена минимальная потребность в ней. В течение первого года жизни допустимое количество фенилаланина составляет от 90 до 35 мг/кг ребенка [1–4].

Для детей с ФКУ в возрасте до 12 месяцев в РФ в настоящее время пред-

ставлены следующие лечебные продукты зарубежного и отечественного производства: Афенилак (РФ), MD мил ФКУ-0 (Испания) и ХР Аналог LCP (Нидерланды-Великобритания).

Диетотерапию начинают при уровне фенилаланина в крови от 360–480 мкмоль/л и выше. Именно показатель его содержания в крови считается главным критерием диагностики и оценки эффективности проводимого лечения.

Введение прикорма и дополнительных продуктов питания. После трех месяцев рацион питания начинают расширять за счет использования соков (фруктовых и ягодных), назначая их с 3–5 капель, с постепенным увеличением объема до 30–50 мл, а к концу первого года жизни — до 100 мл. Основные соки: яблочный, грушевый, сливовый и т. д. Фруктовые пюре назначают, увеличивая их количество в рационе питания аналогично с таковым вводимого сока [2].

В период с 4–4,5 месяцев в рацион питания вводят первый прикорм в виде овощного пюре, приготовленного самостоятельно (или плодовоовощных консервов для питания детей грудного возраста — последние без добавления молока). Далее последовательно назначается 2-й прикорм — каша (10%) из молотого саго или безбелковой крупки. Могут быть использованы безмолочные каши промышленного производства на основе кукурузной и/или рисовой муки, содержащие не более 1 г белка в 100 мл готового к употреблению продукта.

После 6 месяцев в питание можно ввести кисели и/или муссы (безбелковые), которые готовятся с использованием амилапектинового набухающего крахмала и фруктового сока, безбелковый напиток с молочным вкусом Нутриген или низкобелковый молочный напиток РКУ «Лопрофин».

С 7 месяцев ребенок с ФКУ может получать низкобелковые изделия «Лопрофин», например, спиральки, спагетти, рис или безбелковую вермишель, а с 8 месяцев — специальный безбелковый хлеб [2].

Диетотерапия у детей старше одного года. Особенности составления лечебных диет для пациентов старше 12 месяцев заключаются в использовании продуктов на основе смесей аминокислот без фенилаланина и/или гидролизатов белка с незначительным его количеством (превышающим таковое в продуктах для детей с ФКУ первого года жизни), в состав кото-

рых введены комплексы витаминов, макро- и микроэлементов. Доля белкового эквивалента по мере роста детей постепенно увеличивается, а квота жирового и углеводного компонентов, наоборот, снижается (в дальнейшем — полностью исключается), что позволяет впоследствии значительно расширить рацион пациентов за счет подобранных натуральных продуктов [1–4].

Количество фенилаланина, которое детям различного возраста разрешается получать алиментарным путем при следовании лечебной диете, постепенно снижается с 35 до 10 мг/кг/сут [1–4].

В диетотерапии детей старше одного года принято использовать специализированные лечебные продукты (на основе смесей аминокислот без фенилаланина): Тетрафен 30, Тетрафен 40, Тетрафен 70, MD мил ФКУ-1, MD мил ФКУ-3 (Испания).

Особым разнообразием и проверенным годами качеством отличаются продукты «Нутриции» (Нидерланды-Великобритания): П-АМ 1, П-АМ 2, П-АМ 3, Изифен (готовый к употреблению продукт), а также ХР Максамейд и ХР Максимум с нейтральным и апельсиновыми вкусами.

Рекомендуется осуществлять постепенный переход со специализированной смеси (для грудного возраста) на продукты для детей более старшего возраста постепенно (в течение 1–2 недель). При этом объем предыдущей смеси уменьшают на 1/4–1/5 часть и добавляют эквивалентное по белку количество нового продукта. Новый лечебный продукт (количество которого рассчитывают в зависимости от массы тела и допустимых по возрасту количеств фенилаланина) предпочтительно давать ребенку дробно, 3–4 раза в день, предлагая его запивать соками, водой или другими напитками [2].

Ассортимент продуктов для детей с ФКУ существенно ограничен. В периоде максимально строгого соблюдения диеты (грудной и ранний детский возраст) обязательно использование специализированных лечебных продуктов. Целью их применения при ФКУ является замещение источников белка при полном соответствии нормам потребления основных нутриентов детьми (с учетом возраста и конкретной клинической ситуации). Часть лечебных продуктов содержит полиненасыщенные жирные кислоты (омега-6 и омега-3) в соотношении 5:1–10:1;

таким источникам пищи отдается предпочтение [1–4].

Из специальных продуктов применяются сухие аминокислотные смеси, лишенные содержания фенилаланина, с дотацией белкового эквивалента — его искусственного аналога (в количествах, соответствующих возрасту больных ФКУ).

Другие доступные в РФ малобелковые продукты для диетотерапии ФКУ включают саго, специальный хлеб, вермишель и другие виды лечебного питания [2, 3]. Эти лечебные продукты (амилофены) основаны на крахмалах, не содержащих трудноусвояемых углеводов и минеральных веществ. Они представлены макаронными изделиями, крупами, саго, специальной мукой, хлебобулочными изделиями, инстантами для приготовления киселей, муссов и т.д. Витаминные добавки повышают питательную ценность продуктов с низким содержанием белка [2].

Существуют также малобелковые продукты зарубежного производства, Лопрофины (Нидерланды-Великобритания), на основе крахмалов (пшеничного, рисового, картофельного, кукурузного и т.д.), включающие макаронные изделия, крупы для приготовления каш, специальные сорта хлеба (из тапиоки, пшеничного и рисового крахмала), печенье, крекеры, сухари, а также мука, различные десерты, приправы и соусы с привлекательным вкусом, значительный ассортимент напитков (включая заменители молока, сливок и кофе) и т.д. [3].

Расчет и составление диеты. Используется следующая формула: $A = B + C$, где A — общая потребность в белках, B — белок натуральной пищи, C — белок, обеспечиваемый за счет лечебных продуктов питания [1–4].

Обогащение диеты тирозином. Некоторые исследователи предлагают обогащать диету с низким содержанием фенилаланина тирозином, хотя при этом отсутствует статистически достоверное подтверждение лучшего интеллектуального развития при следовании ФКУ-рациону [11].

Органолептические свойства диеты. Вкусовые свойства практически всех искусственных лечебных продуктов для пациентов с ФКУ специфические. Для маскировки органолептически неприятных качеств лечебной диеты при ФКУ используют различные вкусовые добавки (лишенные белка) и специаль-

ные рецептуры. Подсластитель аспартам не должен использоваться, так как расщепляется до фенилаланина, метанола и аспартата [2].

Контроль эффективности диетотерапии. Основан на регулярном контроле содержания фенилаланина в крови (он должен находиться в средних пределах 3–4 мг% или 180–240 мкмоль/л) [1–4].

В РФ используется следующая схема контроля за содержанием фенилаланина в крови у пациентов с ФКУ: до 3-месячного возраста — 1 раз в неделю (до получения стабильных результатов) и далее не менее 2 раз в месяц; от 3 месяцев до 1 года — 1 раз в месяц (при необходимости — 2 раза в месяц); от 1 года до 3 лет — не менее 1 раза в 2 месяца; после 3 лет — 1 раз в 3 месяца [2].

Постоянно контролируется нутритивный статус больного, его физическое и интеллектуальное, эмоциональное и речевое развитие. При необходимости к обследованию больного привлекаются врачи-специалисты, проводится психолого-дефектологическое тестирование и ряд исследований (УЗИ внутренних органов, ЭКГ, ЭЭГ, МРТ головного мозга, общий анализ крови и мочи, протеинограмма крови, по показаниям — глюкоза, холестерин, креатинин, ферритин, сывороточное железо и др.). Общий анализ крови проводится с частотой 1 раз в месяц, биохимическое исследование крови — по показаниям [1–4].

Питание при инфекционных заболеваниях. При интеркуррентных заболеваниях с гипертермией, интоксикацией и/или диспепсическими явлениями возможно временное прекращение диетотерапии (на несколько дней) с заменой лечебных продуктов на натуральные (с невысоким содержанием белка). По завершении острого периода заболевания лечебный продукт снова вводится в рацион питания, но за менее продолжительный период, чем в начале диетотерапии [2].

Прекращение диетотерапии. Дискуссионным моментом продолжает оставаться возраст пациентов с ФКУ, в котором можно прекращать диетотерапию.

Есть данные, что при отмене диетотерапии в 5-летнем возрасте у одной трети детей с ФКУ отмечалось снижение уровня IQ на 10 баллов и более в течение последующих 5 лет. У пациентов старше 15 лет перерывы в диетотерапии нередко сопровождаются про-

грессирующими изменениями белого вещества мозга (по данным МРТ) [1].

Диетотерапия пациентов с классической ФКУ должна быть пожизненной [1–4].

В РФ, в соответствии с законодательством, специальная диетотерапия должна предоставляться пациенту бесплатно, независимо от степени инвалидизации и возраста пациента. Строгое, обязательное диетическое лечение ФКУ проводится обычно до 18-летнего возраста с последующим расширением рациона. Совершеннолетним пациентам рекомендуется отказаться от потребления высокобелковых продуктов животного происхождения (общее количество белка при этом не должно превышать 0,8–1,0 г/кг/сут). ■

Литература

1. Blau N. et al. Phenylketonuria // Lancet. 2010. № 376. P. 1417–1427.
2. Лечебное питание при наследственных нарушениях обмена (E70.0-E74.2). В кн.: Клиническая диетология детского возраста / Под ред. Боровик Т.Э., Ладодо К.С. М.: «МИА». 2008. С. 330–383.
3. Harding C. O. et al. Advances and challenges in phenylketonuria // J. Inherit. Metab. Dis. 2010. V. 33. P. 645–648.
4. Lord B. et al. Implications of resolving the diagnosis of PKU for parents and children // J. Pediatr. Psychol. 2008. V. 33. P. 855–866.
5. Koch R. et al. Neuropathology of a 4-month-old infant born to a woman with phenylketonuria // Dev. Med. Child. Neurol. 2008. V. 50. P. 230–233.
6. Van Spronsen F. J. et al. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice // J. Inherit. Metab. Dis. 2010. V. 33. P. 671–676.
7. Harding C. O. New era in treatment for phenylketonuria: pharmacologic therapy with sapropterin dihydrochloride // Biologics. 2010. V. 9. P. 231–236.
8. Ney D. M. et al. Dietary glycomacropeptide supports growth and reduces the concentrations of phenylalanine in plasma and brain in a murine model of phenylketonuria // J. Nutr. 2008. V. 138. P. 316–322.
9. Singh R. H. et al. BH4 therapy impacts the nutrition status and intake in children with phenylketonuria: 2-year follow-up // J. Inherit. Metab. Dis. 2010. V. 33. P. 689–695.
10. Trefz F. K. et al. Sapropterin dihydrochloride: a new drug and a new concept in the management of phenylketonuria // Drugs Today. 2010. V. 46. P. 589–600.
11. Webster D. et al. Tyrosine supplementation for phenylketonuria // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. V. 8: CD001507.



Широкий выбор современного лечебного питания при фенилкетонурии и других наследственных болезнях обмена*



* Информация представлена для врачей.

** На фото изображены упаковки зарегистрированных в РФ специализированных продуктов лечебного питания: ХР Аналог LCP, П-АМ 1, П-АМ 2, П-АМ 3, П-АМ материнский, Изифен, ХР Максамейд с нейтральным и апельсиновым вкусом, ХР Максимум с нейтральным и апельсиновым вкусом, Ликвиджен, Масло Лоренцо, Тирозидон, Глутаридон, Хомидон, Гистидон, MSUD Максамейд и Максимум, ХМТВИ Максамейд и Максимум, Лопрофины (Молочный напиток, Заменитель муки, Рис, Заменитель яиц, Спагетти, Крекеры, Спиральки).

Подробная информация на сайте www.nutricia-medical.ru

Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе

Часть 2. Алгоритм биологической терапии юношеского артрита

Е. И. Алексеева, доктор медицинских наук, профессор

Т. М. Бзарова

НЦЗД, Москва

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный артрит, лечение, инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, ритуксимаб, абатацепт, тоцилизумаб.

Ингибиторы ФНО-альфа. Инфликсимаб — это химерные IgG1 моноклональные антитела к ФНО-альфа, которые на 75% состоят из человеческого белка и на 25% — из мышиного.

Показания:

- юношеский полиартрит;
- ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), серопозитивный;
- пауциартикулярный юношеский артрит.

Препарат официально зарегистрирован по показаниям «ревматоидный артрит», «анкилозирующий спондилит» у взрослых. У детей инфликсимаб зарегистрирован по показаниям «болезнь Крона» с возраста 6 лет.

При назначении инфликсимаба необходимо получить информированное согласие родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет, а также согласие локального этического комитета медицинской организации.

Схема введения:

- Вводится внутривенно по следующей схеме: 0, 2, 6 нед и далее каждые 8 нед в дозе 3–6 мг/кг на введение. Средняя эффективная доза инфликсимаба — 6 мг/кг.
- Каждый флакон препарата (100 мг) разводится в 200 мл 0,9% раствора NaCl.
- Препарат вводится внутривенно со скоростью не более 2 мл/мин.
- Перед введением инфликсимаба глюкокортикоиды (ГК) не вводить.

Введение ГК показано только при развитии трансфузионных реакций.

- Эффект наступает в среднем через 1,5 мес после начала лечения.
- В случае первичной неэффективности препарата возможно переключение на другой ингибитор ФНО-альфа (адалимумаб, этанерцепт) или на препарат с другим механизмом действия (тоцилизумаб, абатацепт).
- Лечение инфликсимабом проводится в сочетании с приемом метотрексата в дозе 10–25 мг/м² в неделю п/к или в/м.

Нежелательные явления:

- трансфузионные реакции в виде головных болей, тошноты, рвоты, болей в животе, бронхоспазма, которые купируются внутривенным введением ГК;
- из отдаленных последствий отмечаются инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, пневмония, одышка, синусит, обострение герпетической инфекции, туберкулез.

Особенности:

Возможно развитие вторичной неэффективности. В случае развития вторичной неэффективности показано назначение других ингибиторов ФНО-альфа (адалимумаб, этанерцепт).

Адалимумаб — это рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО-альфа.

Показания:

- юношеский полиартрит;
- ЮРА, серопозитивный;
- пауциартикулярный юношеский артрит;
- юношеский артрит с увеитом;
- вторичная неэффективность инфликсимаба.

Препарат официально зарегистрирован по показаниям «ювенильный ревматоидный артрит» у детей с 13-летнего возраста.

При назначении адалимумаба детям в возрасте до 13 лет необходимо получить информированное согласие родителей, а также согласие локального этического комитета.

Схема введения:

- адалимумаб вводится подкожно 1 раз в 2 нед в дозе 40 мг на введение;
- лечение адалимумабом может проводиться как в виде монотерапии, так и в сочетании с приемом метотрексата в дозе 10–25 мг/м²/нед.

Нежелательные явления:

- кашель, боль в горле, заложенность носа;
- боль в месте инъекции;
- туберкулез.

Этанерцепт — это растворимый рецептор к ФНО-альфа.

Показания:

- юношеский полиартрит;
- ЮРА, серопозитивный;
- пауциартикулярный юношеский артрит;
- вторичная неэффективность инфликсимаба.

Препарат официально зарегистрирован по показаниям «ювенильный ревматоидный артрит» у детей с 4-летнего возраста.

При назначении этанерцепта детям в возрасте до 4 лет необходимо получить информированное согласие родителей, а также согласие локального этического комитета.

Схема введения:

- вводится подкожно 1 раз в 2 недели в дозе 0,4 мг/кг массы тела ребенка на введение;

- лечение этанерцептом проводится в сочетании с приемом метотрексата в дозе 10–25 мг/м²/нед. Нежелательные явления:
- инфекции верхних дыхательных путей;
- туберкулез.

Условия назначения ингибиторов ФНО-альфа

Перед назначением ингибиторов ФНО-альфа необходимо провести полное обследование пациента на наличие латентного туберкулеза, которое должно включать постановку реакции Манту, проведение рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки.

- При выявлении активного туберкулезного процесса показана консультация фтизиатра, назначение ингибиторов ФНО-альфа противопоказано.
- При положительной туберкулиновой пробе (папула более 5 мм) необходимо проведение Диаскинтеста или туберкулиновых проб с разведением для определения активности туберкулезного процесса, а также показана консультация фтизиатра.
- В случае выявления тубинфицирования показана специфическая противотуберкулезная химиотерапия в течение 3 месяцев с возможным последующим назначением ингибиторов ФНО-альфа.

Ведение больных, получающих ингибиторы ФНО-альфа

- Пациентам, получающим ингибиторы ФНО-альфа, необходимо проведение реакции Манту, рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки каждые 6 мес.
- При выявлении признаков активной туберкулезной инфекции необходима отмена ингибитора ФНО-альфа и консультация фтизиатра для решения вопроса о назначении специфической противотуберкулезной химиотерапии.
- При неэффективности двух ингибиторов ФНО-альфа осуществляется переключение на препарат с новым механизмом действия (тоцилизумаб, абатацепт).

Ритуксимаб — химерные анти-CD20 моноклональные антитела, полученные генно-инженерным путем.

Показания:

- тяжелый юношеский артрит с системным началом, рефрактерный

к терапии глюкокортикоидами (ГК, НПВП и, по меньшей мере, двумя иммунодепрессантами с обязательным использованием метотрексата).

Показания к повторным курсам терапии ритуксимабом:

- некупирующиеся системные проявления ювенильного артрита;
- отсутствие 70% улучшения по критериям АКР через 16 нед терапии;
- обострение заболевания после периода ремиссии.

Противопоказания к назначению ритуксимаба:

- наличие значимых очагов острой и хронической инфекции, локальная форма туберкулеза;
- выраженное иммунодефицитное состояние;
- нейтропения.

Препарат официально зарегистрирован по показаниям «ревматоидный артрит» у взрослых.

При назначении инфликсимаба необходимо получить информированное согласие родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет, а также согласие локального этического комитета.

Перед назначением терапии ритуксимабом всем больным необходимо проведение клинико-лабораторного обследования, включающего:

- клинический анализ крови (определение содержания гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ);
- биохимический анализ крови (определение концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови);
- определение сывороточной концентрации IgA, IgM, IgG, РФ, СРБ;
- реакция Манту с 2 ТЕ;
- компьютерная томография органов грудной клетки.

Схема терапии ритуксимабом:

- Для индукции ремиссии ритуксимаб вводится в виде внутривенных инфузий 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель в дозе 375 мг/м² на введение. Скорость введения препарата составляет 2 мл/мин. Перед началом инфузии ритуксимаба в/в струйно вводится противорвотный препарат, при необходимости — внутривенно метилпреднизолон в дозе 100 мг.
- Повторное введение ритуксимаба может проводиться через 16–24 нед от первого введения препарата. Схема введения препарата — 1 раз неделю

в течение 4 последовательных недель в дозе 375 мг/м² на введение. При нетяжелом обострении или при необходимости поддержания клинико-лабораторной ремиссии ритуксимаб может вводиться дважды с интервалом в 2 нед в дозе 375 мг/м² на введение.

- Препарат выпускается в виде концентрата для приготовления инфузий. Необходимое количество препарата набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации (1–4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0,9% раствором NaCl для инъекций или 5% раствором декстрозы. Использовать препарат нужно сразу после приготовления раствора. Приготовленный раствор ритуксимаба физически и химически стабилен в течение 12 ч при комнатной температуре или в течение не более 24 ч при температуре 2–8 °С.

Побочные явления на фоне терапии ритуксимабом разделены на две группы — трансфузионные (во время введения препарата) и отдаленные (зарегистрированные после инфузии препарата).

Трансфузионные реакции возникают в момент введения препарата, к ним относятся:

- озноб;
- слабость;
- одышка;
- тошнота, рвота;
- зуд, крапивница;
- лихорадка;
- гриппоподобный синдром;
- артериальная гипо- и гипертензия.

Трансфузионные реакции обычно возникают во время первой инфузии ритуксимаба и не являются показанием к полному прекращению терапии. При возникновении реакции необходимо временно прекратить инфузию препарата и внутривенно капельно ввести метилпреднизолон в дозе 5–10 мг/кг (в зависимости от тяжести реакции), антигистаминные препараты. Необходимо дожидаться полного купирования трансфузионной реакции, прежде чем вновь начать введение препарата. Скорость введения препарата при возобновлении инфузии должна быть меньше той, при которой развилась трансфузионная реакция.

Трансфузионные реакции возникают реже с каждым последующим введением препарата, в дальнейшем при введении ритуксимаба применение ГК и антигистаминных препаратов может не потребоваться.

Если после применения ГК и антигистаминных препаратов вновь возникают тяжелые трансфузионные реакции, не позволяющие продолжить введение препарата, лечение ритуксимабом должно быть прекращено.

Отдаленные нежелательные явления на фоне терапии ритуксимабом:

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей, в том числе атипичная пневмония, вызванная пневмоцистами, хламидиями, микоплазмами и вирусами;
- инфекции мочевыводящих путей;
- инфекции кожных покровов;
- сепсис;
- обострение герпетической инфекции;
- лейкопения (нейтропения);
- снижение сывороточной концентрации IgA, IgM, IgG.

Ведение больных, получающих терапию ритуксимабом

На фоне терапии ритуксимабом необходимо проведение жесткого врачебного контроля за состоянием ребенка с целью профилактики и купирования возникших нежелательных явлений.

Всем пациентам показано:

- Контроль клинического анализа крови 1 раз в 10 дней с определением содержания гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ. При развитии лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ребенку показано введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) из расчета 5–10 мкг/кг/сут подкожно. Терапию филграстимом необходимо проводить до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.
- В случае развития фебрильной нейтропении показана госпитализация больного и назначение антибактериальных препаратов широкого действия в возрастных дозах для предотвращения развития нейтропенического сепсиса. Препаратами выбора могут служить защищенные пенициллины, а также цефалоспорины II–III поколения.
- При появлении катаральных явлений, лихорадки, необходимо рентгенологическое исследование органов грудной клетки для исключения интерстициальной (атипичной) пневмонии. На ранних этапах развития пневмония может протекать бессимптомно, в дальнейшем развивается тяжелая дыхательная недоста-

точность. Показана госпитализация больного в стационар, исследование биологических сред для выявления маркеров инфекции (исследование сыворотки крови для определения антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу (ЦМВ), Эпштейна–Барр; исследование мокроты для определения антигенов хламидий, микоплазм, пневмоцист; исследование слюны и мочи методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления вирусов простого герпеса, ЦМВ, Эпштейна–Барр), а также проведение компьютерной томографии органов грудной клетки. При развитии интерстициальной пневмонии необходимо назначение антибактериальных препаратов, воздействующих на возбудителей атипичных инфекций:

- при выявлении пневмоцистной инфекции: ко-тримоксазол + триметоприм в дозе 15 мг/кг/сут (по триметроприму) в течение 14–21 дня;
- при выявлении хламидийной и/или микоплазменной инфекции — макролиды (кларитромицин в дозе 15–15 мг/кг/сут, джозамицин в дозе 30 мг/кг/сут) — в течение 14–21 дня;
- при выявлении активной вирусной инфекции: ацикловир в дозе 5–10 мг/кг каждые 8 ч или ганцикловир 5 мг/кг каждые 12 ч — в течение 14–21 дня.
- С заместительной целью показано введение человеческого нормального внутривенного иммуноглобулина в дозе 0,2–0,5 г/кг на курс.
- В случае развития сепсиса показано назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия (цефтриаксон в дозе 50–100 мг/кг/сут, меропенем 10–20 мг/кг каждые 8 часов, амикацин 15 мг/кг/сут, нетилмицин 5–7,5 мг/кг/сут, цефоперазон + сульбактам в дозе 40–80 мг/кг/сут) в сочетании с человеческим нормальным внутривенным иммуноглобулином в дозе 0,5–1,0 г/кг на курс.
- При выявлении инфекций кожных покровов — наблюдение и местное лечение у дерматолога, назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия.
- При инфекции мочевыводящих путей — посев мочи, назначение антибактериальных препаратов и уросептиков.

Лечение ритуксимабом должно осуществляться в специализированном

лечебном учреждении, специалисты которого имеют опыт ведения больных в состоянии выраженной иммуносупрессии. Лечебное учреждение должно иметь в своем арсенале необходимые лабораторные и диагностические подразделения для своевременной диагностики состояний, связанных с развитием нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом, а также иметь в своем составе отделение реанимации и интенсивной терапии.

Тоцилизумаб — это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1.

Показания:

- юношеский артрит с системным началом;
- юношеский полиартрит;
- ЮРА, серопозитивный;
- пауциартикулярный юношеский артрит.

Препарат официально зарегистрирован по показаниям «ревматоидный артрит», «анкилозирующий спондилит» у взрослых.

Условия назначения тоцилизумаба:

- Перед назначением тоцилизумаба необходимо провести полное обследование пациента на наличие латентного туберкулеза, которое должно включать:
 - реакцию Манту;
 - рентгенографию и/или компьютерную томографию органов грудной клетки.
- При выявлении активного туберкулезного процесса показана консультация фтизиатра и назначение тоцилизумаба противопоказано.
- При положительной туберкулиновой пробе (папула более 5 мм) необходимо проведение Диаскинтеста или туберкулиновых проб с разведением для определения активности туберкулезного процесса, а также показана консультация фтизиатра.
- В случае выявления тубинфицирования показана специфическая противотуберкулезная химиотерапия в течение 3 месяцев с возможным последующим назначением тоцилизумаба.
- Перед введением тоцилизумаба также необходим контроль клинического анализа крови. При снижении числа лейкоцитов и нейтрофилов введение тоцилизумаба следует отложить до нормализации показателей.
- При назначении тоцилизумаба необходимо получить информированное согласие родителей и ребенка старше

14 лет, а также согласие локального этического комитета.

Схема введения:

- тоцилизумаб назначается по схеме 8–10 мг/кг 1 раз в 2–4 нед в зависимости от тяжести состояния ребенка;
 - препарат вводится внутривенно в виде медленной инфузии;
 - препарат разводится на 100 мл 0,9% раствора NaCl.
- Нежелательные явления:
- лейкопения, нейтропения;
 - инфузионные реакции: головная боль и реакции со стороны кожных покровов (сыпь, крапивница).

Ведение больных, получающих терапию тоцилизумабом

- На следующий день после инфузии тоцилизумаба необходим контроль клинического анализа крови. В случае снижения абсолютного числа нейтрофилов ниже 1,5 тыс. показано введение рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в дозе 5 мкг/кг 1 раз в сутки до нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.
- Пациентам, получающим тоцилизумаб, необходимо проведение реакции Манту, рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки каждые 6 мес. При выявлении признаков активной туберкулезной инфекции необходима отмена тоцилизумаба и консультация фтизиатра для решения вопроса о назначении специфической противотуберкулезной химиотерапии.
- Контроль клинического анализа крови 1 раз в 2 нед (возможно развитие выраженной лейкопении и нейтропении). В случае снижения абсолютного числа нейтрофилов ниже 1,5 тыс. показано введение рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в дозе 5 мкг/кг под контролем числа лейкоцитов и нейтрофилов.
- При появлении лихорадки, кашля показана срочная госпитализация в специализированный стационар.

Абатацепт — полностью человеческий рекомбинантный растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена CTLA-4 человека и модифицированного Fc фрагмента IgG1. Абатацепт селективно модулирует ключевой ко-стимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов, экспрессирующих кластер дифференцировки 28 (CD28).

Показания:

- юношеский полиартрит;
- ЮРА, серопозитивный;
- пауциартикулярный юношеский артрит.

Препарат официально зарегистрирован по показаниям «ювенильный ревматоидный артрит» у детей с 6-летнего возраста.

Условия назначения абатацепта:

- Перед назначением абатацепта необходимо провести полное обследование пациента на наличие латентного туберкулеза с проведением реакции Манту, рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки. При положительной туберкулиновой пробе (папула более 5 мм) необходимо проведение Диаскинтеста или туберкулиновых проб с разведением для определения активности туберкулезного процесса, а также показана консультация фтизиатра. В случае выявления тубинфицирования показана специфическая противотуберкулезная химиотерапия в течение 3 месяцев с возможным последующим назначением абатацепта.

Схема введения:

- Абатацепт назначается в дозе 10 мг/кг по схеме 0, 2, 6 нед, далее каждые 4 нед.
- Препарат разводится на 100 мл 0,9% раствора NaCl.
- Препарат вводится внутривенно в течение 30 мин.

Нежелательные явления:

- возможно развитие трансфузионных реакций;
- инфекции верхних и нижних дыхательных путей.

Ведение больных, получающих терапию абатацептом

- Пациентам, получающим абатацепт, необходимо проведение реакции Манту, рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки каждые 6 мес.
- При выявлении признаков активной туберкулезной инфекции необходима консультация фтизиатра для решения вопроса о назначении специфической противотуберкулезной химиотерапии.

Дифференцированная терапия различных вариантов ювенильного артрита

Юношеский артрит с системным началом

- Пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг на введение в течение 3 последовательных дней. Показания — тяжелые и опасные для жизни системные проявле-

ния (кардит, пневмонит, васкулит), развитие осложнений ювенильного артрита (гемофагоцитарный синдром). Наличие лихорадки, сыпи, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии не являются показанием к пульс-терапии ГК. В этой ситуации у большинства больных эффективна пульс-терапия метотрексатом.

- Иммуносупрессивная терапия:
 - метотрексат в дозе 50 мг/м² 1 раз в неделю внутривенно без пульс-терапии или в сочетании с пульс-терапией ГК в течение 8 последовательных недель; при достижении эффекта (купирование лихорадки, снижение лабораторных показателей активности заболевания) переход на внутримышечное или подкожное введение метотрексата в дозе 20–25 мг/м²/нед с 9-й недели лечения;
 - при сохранении лихорадки на фоне пульс-терапии метотрексатом в течение 4 нед. С 5-й недели метотрексат в дозе 50 мг/м² 1 раз в неделю внутривенно в комбинации с циклоспорином в дозе 4,5–5,0 мг/кг/сут для перорального приема; при достижении эффекта — с 9-й недели переход на подкожное или внутримышечное введение метотрексата в дозе 20–25 мг/м²/нед в сочетании с циклоспорином в дозе 4,5–5,0 мг/кг/сут перорально;
 - при неэффективности (сохранении лихорадки, кардита, пневмонита, серозита и других опасных для жизни проявлений, выраженных гематологических сдвигах) — ритуксимаб в дозе 375 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель в комбинации с метотрексатом и (или) циклоспорином. За 30–60 мин до каждой инфузии премедикация ГК (метилпреднизолон в дозе 100 мг внутривенно), анальгетиками и антигистаминными препаратами (например, парацетамол и дифенгидрамин);
 - при неэффективности — тоцилизумаб в дозе 8–10 мг/кг массы тела на введение внутривенно 1 раз в 2–4 нед в комбинации с метотрексатом и (или) циклоспорином;
 - при неэффективности — ГК перорально в дозе 0,2–0,5 мг/кг/сут в сочетании с перечисленными выше методами лечения (правила назначения ГК см. в разделе «Глюкокортикоиды»).
- Внутрисуставное введение ГК.
- НПВП по показаниям.

- Симптоматическая терапия.
- Иммуноглобулин нормальный человеческий, стандартный и содержащий антитела классов IgG, IgA и IgM. Показан при наличии сопутствующей инфекции, сепсиса. Дозы и режим введения: 0,3–0,5 г/кг на курс ежедневно.
- Антибактериальные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, активаторы фибринолиза — по показаниям.

Лечение гемофагоцитарного синдрома

- Пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг массы тела на введение в течение 3–5 последовательных дней с последующим назначением преднизолона для перорального приема в дозе 1–1,5 мг/кг массы тела в сут.
- Антибактериальные препараты.

Показания: бактериальная инфекция, сепсис, сопровождающиеся сомнительным (0,5–2 нг/мл) или положительным (> 2 нг/мл) значением прокальцитонинового теста даже без очага инфекции, подтвержденной бактериологическим и/или серологическим методами. Следует назначить препараты с широким спектром действия (аминогликозиды 3-го или 4-го поколения, цефалоспорины 3-го или 4-го поколения, карбапенемы и др.). При явных проявлениях сепсиса показано сочетанное применение 2–3 антибиотиков разных групп с целью подавления активности грамположительной, грамотрицательной, анаэробной и грибковой флоры. Препараты вводят внутривенно или внутримышечно. Продолжительность курса лечения составляет 7–14 дней. При необходимости антибиотики меняют и продлевают курс лечения.

- Иммуноглобулин нормальный человеческий, стандартный и содержащий антитела классов IgG, IgA и IgM.

Показания: сепсис, тромбоцитопения. Дозы и режим введения: 0,5–2,0 г/кг на курс. Вводить ежедневно, медленно.

- При развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома):
 - Гепарин вводится внутривенно (круглосуточно) или подкожно 4 раза в сутки из расчета 100–150 ЕД/кг под контролем значений активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ); надропарин кальция вводят подкожно 1 раз в сут из расчета 80–150 анти-Ха ЕД/кг. Продолжительность лечения прямыми антикоагулянтами составляет

21–24 сут с последующим назначением антикоагулянтов непрямого действия (варфарин).

- Свежезамороженная плазма в дозе 10 мг/кг/сут.

- Симптоматическая терапия (детоксикационная, кардиотропная и др.) по показаниям.

Юношеский полиартрит, ЮРА, серопозитивный

- НПВП. Диклофенак в дозе 2–3 мг/кг, селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 — нимесулид в дозе 3–5 мг/кг/сут, мелоксикам у детей в возрасте старше 12 лет в дозе 7,5–15 мг/сут.
- Внутрисуставное введение ГК.
- Иммуносупрессивная терапия:
 - метотрексат в дозе 12–15 мг/м²/нед подкожно или внутримышечно в течение первых 3 мес;
 - при недостаточной эффективности метотрексата в течение 3 мес — повышение его дозы до 20–25 мг/м²/нед;
 - при неэффективности высокой дозы метотрексата в течение 3 мес и (или) развитии побочных эффектов — комбинированная иммуносупрессивная терапия с лефлуномидом в дозе 0,6 мг/кг или монотерапия лефлуномидом в той же дозе при непереносимости метотрексата и развитии побочных эффектов;
 - при неэффективности комбинированной терапии в течение 3 мес — блокаторы ФНО-альфа: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт;
- Инфликсимаб — в дозе 6 мг/кг на введение внутривенно по схеме: 0, 2, 6 нед и далее каждые 8 нед. Лечение инфликсимабом проводится в сочетании с метотрексатом в дозе 15–25 мг/м²/нед.
- Адалимумаб — в дозе 40 мг на введение подкожно 1 раз в 2 нед. Назначается в сочетании с метотрексатом в дозе 15–25 мг/м²/нед.
- Этанерцепт — 0,4 мг/кг на введение подкожно 2 раза в неделю. Назначается в сочетании с метотрексатом в дозе 15–25 мг/м²/нед.
- При неэффективности — тоцилизумаб в дозе 8–10 мг/кг на введение внутривенно 1 раз в 2–4 нед в комбинации с метотрексатом и (или) циклоспорином.
- Перспективным препаратом для лечения юношеского полиартрита является новый биологический агент — абатацепт (блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов).
- При неэффективности — ГК перорально в дозе не более 0,25 мг/кг/сут

в сочетании с перечисленными выше методами лечения.

Пауциартрикулярный юношеский артрит

- НПВП.
- Внутрисуставное введение ГК, не чаще 1 раза в 3 мес.
- Иммуносупрессивная терапия:
 - метотрексат в дозе 7,5–10 мг/м²/нед;
 - при неэффективности в течение 3 мес — повышение дозы метотрексата до 15 мг/м²/нед или назначение инфликсимаба в сочетании с метотрексатом по ранее описанной схеме;
 - комбинированная иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 10–15 мг/м²/нед (подкожно или внутримышечно) и циклоспорином в дозе 4,5–5,0 мг/кг/сут при сохранении активности суставного синдрома;
 - инфликсимаб или адалимумаб или этанерцепт в сочетании с метотрексатом или циклоспорином при неэффективности комбинированной терапии;
 - при неэффективности — тоцилизумаб в дозе 8–10 мг/кг на введение внутривенно 1 раз в 2–4 нед в комбинации с метотрексатом и (или) циклоспорином.
- Перспективным препаратом для лечения пауциартрикулярного варианта ЮА является новый биологический агент — абатацепт.

Юношеский артрит с увеитом

Пациент с увеитом должен наблюдаться у офтальмолога и ревматолога. Медикаментозное лечение включает:

- НПВП.
- Внутрисуставное введение ГК, не чаще 1 раза в 3 мес.
- Иммуносупрессивная терапия:
 - циклоспорин в дозе 3,5–5 мг/кг/сут;
 - при неэффективности — адалимумаб 40 мг/кг 1 раз в 2 нед в сочетании с циклоспорином;
- В литературе встречаются данные об эффективности нового биологического агента — абатацепта в лечении юношеского артрита с увеитом:
 - местное лечение увеита;
 - ГК (дексаметазон, бетаметазон):
 - * при остром течении увеита назначают форсаж с дексаметазон-содержащими каплями: по 1 капле 6 раз в день, с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 нед) под контролем офтальмолога. Форсаж необходимо проводить в сочетании с применением НПВП-содержащих капель;

- * при подостром и вялотекущем течении увеита проводят инстилляцию дексаметазона: по 1 капле 2–3 раза в день, с постепенным снижением дозы под контролем офтальмолога (по 1 капле 1 раз в 2 нед) до полной отмены;
- * в случае неэффективности указанного лечения, а также при тяжелых пануевитах проводят парабульбарные инъекции бетаметазона (0,5 мл) 1 раз в 10–14 дней. Необходимо помнить, что при проведении парабульбарных инъекций высок риск повреждения глазного яблока (птоз, периокулярный фиброз, фиброз периокулярных мышц, субатрофия ткани клетчатки в орбите, энофтальм);
- капли, содержащие НПВП (диклофенак, индометацин):
- * при остром течении увеита: по 1–2 капли 4–6 раз в день с постепенным снижением дозы (по 1 капле 1 раз в 2 нед) под контролем офтальмолога. В обязательной комбинации с форсажем дексаметазона;
- * при подостром и вялотекущем течении увеита проводят инстилляцию НПВП-содержащих капель: по 1 капле 2–3 раза в день, с постепенным снижением дозы под контролем офталь-

молога (по 1 капле 1 раз в 2 нед) до полной отмены. Лечение начинают в комбинации с дексаметазон-содержащими каплями;

- мидриатики короткого действия назначаются для профилактики и лечения иридохрусталиковых синехий: мидриацил-содержащие капли: по 1–2 капли 2 раза в день в течение 1 мес под контролем офтальмолога. При необходимости курс может быть продлен до 2 мес;
- при наличии дистрофических изменений применяют препараты, улучшающие трофику роговицы: таурин по 1–2 капли 2 раза в день, декспантенол (мазь закладывают 1 раз в день, под веко на ночь) курсами по 2 мес, затем 2 мес перерыв, затем повторный курс на 2 мес.

Хирургическое лечение

Основные виды оперативного лечения — это эндопротезирование суставов, тенотомии, капсулотомии.

Показаниями к хирургическому лечению являются:

- тяжелые деформации суставов, значительное ограничение движений в суставах;
- анкилозы суставов (эндопротезирование суставов);

- развитие асептического некроза головок бедренных костей (эндопротезирование тазобедренных суставов);
- выраженные контрактуры суставов, не поддающиеся медикаментозному и консервативному ортопедическому лечению (тенотомии, капсулотомии).

Ведение больного на амбулаторно-поликлиническом этапе

Ведение больных юношеским артритом в амбулаторно-поликлинических условиях должен осуществлять:

- детский ревматолог;
- детский кардиоревматолог;
- врач-педиатр, прошедший цикл тематического усовершенствования по детской ревматологии, с учетом рекомендаций специализированного ревматологического отделения.

Госпитализация:

- показана всем детям с впервые установленным диагнозом, для его подтверждения и выработки тактики терапии;
- в дальнейшем детям с юношеским артритом с системным началом не менее 3 раз в год для проведения полного обследования и при необходимости смены терапии;



ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА «МЕРИДИАН-МЕДИЦИНА. СТАТИСТИКА»

ОБРАБОТКА ТАЛОНОВ НА ПРИЕМ И СТАТКАРТ
ФОРМИРОВАНИЕ СТАТОТЧЕТОВ
ВЫГРУЗКА ДАННЫХ В «МЕДСТАТ»
КОНТРОЛЬ ОШИБОК
КРУГЛОСУТОЧНАЯ ПОДДЕРЖКА

12 форм медотчетности
Соответствие 152 - ФЗ

Бесплатное тестирование www.mms.is-serv.com
Подробная информация www.accesspole.com

Реклама

- в случае обострения системных проявлений (обязательна!);
- детям с пауциартикулярным юношеским артритом и юношеским полиарtritом — не менее одного раза в год, а также при обострении заболевания, не купирующегося в амбулаторных условиях.

Физикальное обследование всем больным с поражением суставов проводится 1 раз в месяц. При лечении иммунодепрессантами:

- Клинический анализ крови (число эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) 1 раз в 2 нед. При снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы — иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней, после контрольного анализа крови, при нормализации показателей — возобновить прием препарата.
- Анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 нед. При повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы — иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней, после контрольного анализа крови, при нормализации показателей — возобновить прием препарата.
- Анализ иммунологических показателей (концентрация IgA, IgM, IgG, СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 мес. Всем больным проводится ЭКГ 1 раз в 3 мес. УЗИ брюшной полости, сердца, почек, рентгенологическое обследование грудной клетки, пораженных суставов, при необходимости позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений — 1 раз в 6 мес. При обострении системных проявлений УЗИ внутренних органов и рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ и другие необходимые инструментальные методы обследования (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) проводить по показаниям.

Больным, получающим НПВП и ГК, необходимо регулярное проведение эзофагогастродуоденоскопии с биопсией на *Helicobacter pylori* и морфологической диагностикой — 1 раз в 6 мес для исключения эрозивных, язвенных процессов и гастропатий.

Консультация окулиста и осмотр щелевой лампой всем больным с поражением суставов — 1 раз в 3 мес.

Всем детям с юношеским артритом — оформление инвалидности.

Больным с юношеским артритом с системным началом показано обучение на дому для избежания контактов с инфекциями, которые могут спровоцировать обострение системных проявлений. Детям с полиарtritом и пауциарtritом обучение на дому — в периоды обострения. Во время посещения школы не показаны занятия физкультурой в общей группе. Необходимы занятия ЛФК со специалистом, знакомым с особенностями патологии.

Противопоказаны профилактические прививки, введение гамма-глобулинов.

Обучение больного

Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках, характере заболевания, факторах, провоцирующих обострение. Они должны быть детально информированы обо всех достоинствах и побочных эффектах лекарственных средств, необходимости регулярного приема препаратов. Следует инструктировать больных о важности тщательного регулярного мониторинга проводимой терапии. При появлении побочных эффектов пациент должен знать о последовательности своих действий (временной отмене лекарственных средств и обращении к врачу). Необходимо обучение самих пациентов и их родителей навыкам ежедневных тренировок, упражнений лечебной физкультуры.

Прогноз

При системных вариантах ювенильного артрита у 40–50% детей прогноз благоприятный, может наступить ремиссия продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет. Однако обострение заболевания может развиваться спустя годы после стойкой ремиссии. У 1/3 больных отмечается непрерывно рецидивирующее течение заболевания. Наиболее неблагоприятный прогноз — у детей с упорной лихорадкой, тромбоцитозом, длительной ГК-терапией. У 50% больных развивается тяжелый деструктивный артрит. У 20% во взрослом возрасте отмечается амилоидоз, у 65% — тяжелая функциональная недостаточность.

У всех детей с ранним дебютом полиартикулярного серонегативного ювенильного артрита прогноз неблагоприятный.

У подростков с серопозитивным полиарtritом высок риск развития тяжелого деструктивного артрита, инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата.

У 40% больных с олигоарtritом с ранним началом формируется деструктивный симметричный полиарtrit. У больных с поздним началом возможна трансформация заболевания в анкилозирующий спондилоартрит. У 15% больных с увеитом возможно развитие слепоты.

Смертность при ювенильном артрите не высока. Большинство летальных исходов связано с развитием амилоидоза или инфекционных осложнений у больных с системным вариантом ювенильного артрита, нередко возникающих в результате длительной ГК-терапии. При вторичном амилоидозе прогноз определяется возможностью и успехом лечения основного заболевания.

Заключение

Юношеский артрит относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний у детей, которое в отсутствие эффективной терапии приводит к быстрой инвалидизации пациентов. Однако в последние годы взгляд на юношеский артрит как на потенциально неизлечимое и прогностически неблагоприятное заболевание пересматривается. Это во многом связано с расширением возможностей ранней диагностики ювенильного артрита, что позволяет начинать активную терапию в дебюте болезни, и разработкой нового класса базисных противовоспалительных препаратов, так называемых «генно-инженерных биологических агентов», которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза ювенильного артрита. Уникальный механизм действия и максимально избирательное действие на иммунную систему, высокая частота достижения ремиссии болезни, развитие быстрого ответа на терапию свидетельствуют о целесообразности продолжения исследования эффективности и безопасности биологических агентов у больных различными вариантами ювенильного артрита. Таким образом, ранняя диагностика и своевременное начало адекватной иммуносупрессивной и биологической терапии — еще до появления деструктивных изменений в суставах и инвалидизации пациента позволяют изменить неблагоприятный прогноз этого заболевания. ■

Анализ наиболее распространенных проблем в диагностике, лечении и ведении детей с нарушениями ритма сердца в сети первичной медицинской помощи

М. А. Школьникова, доктор медицинских наук, профессор

М. С. Харлап, кандидат медицинских наук

С. А. Арефьева

И. В. Абдулатипова

Г. Г. Осокина, доктор медицинских наук

Институт педиатрии и детской хирургии Минздрава России, Москва

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, врачебная ошибка, наджелудочковая тахикардия, мерцание предсердий, слабость синусового узла, антиаритмические препараты, синкопальные состояния, электрокардиостимуляторы.

В настоящее время активно внедряются новые методы ранней диагностики, высокотехнологичные медикаментозные и немедикаментозные, в том числе хирургические, виды лечения аритмий, которые существенно улучшают прогноз больных с нарушениями ритма сердца (НРС) и позволяют добиться полного клинического выздоровления в детском возрасте более чем в 80% случаев. Так, внедрение ЭКГ-скрининга в детском возрасте позволило улучшить диагностику сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе НРС [1, 2]. Стали общедоступными современные методы неинвазивной диагностики, включая длительное мониторирование ЭКГ, методы визуализации сердца [3–7]. Специализированные современные лаборатории электрофизиологии сердца позволили широко внедрить в педиатрическую практику интервенционные технологии, что также повысило качество и эффективность диагностических и лечебных мероприятий [8]. На базе введения специальности «детский кардиолог» в перечень врачебных специальностей (Приказ МЗ РФ № 36 от 05.02.2004) совершенствуется система последилового образования. Все это помогает повысить уровень диагностики и лечения детей с НРС. В то же время эффективность лечебных мероприятий требует тщательного клинического

исследования больного и наблюдения за течением болезни, а это в свою очередь определяется квалификацией и индивидуальной ответственностью врача.

Несмотря на значительные достижения последнего десятилетия в области диагностики и лечения НРС у детей, адекватность ведения и определения тактики лечебных мероприятий по-прежнему остается серьезной клинической и социальной проблемой. Имеют место случаи несвоевременного выявления и неадекватного оказания первичной медицинской и специализированной помощи больным детского возраста с НРС.

Академик И. В. Давыдовский определял врачебную ошибку как «следствие добросовестного заблуждения врача при выполнении им профессиональных обязанностей». Главное отличие ошибки от других дефектов врачебной деятельности — это исключение умышленных преступных действий, таких как небрежность, халатность, а также невежество». В уголовном законодательстве всех стран «врачебная ошибка» в данном понимании этого термина не фигурирует. УК РФ включает статьи: 109 (причинение смерти по неосторожности), 118 (причинение тяжкого или средней тяжести вреда здоровью по неосторожности), 124 (неоказание помощи больному) [9–11], которые в нашем исследовании не рассматриваются.

Среди врачебных ошибок выделяют [10]:

а) диагностические, т. е. связанные с неправильной постановкой диагноза;

б) лечебно-тактические, включающие ошибки в выборе методов исследования и оценке их результатов;

г) лечебно-технические, заключающиеся в неполном обследовании больного и ошибках при проведении диагностических или лечебных манипуляций;

д) организационные, возникающие вследствие неправильной организации лечебного процесса и рабочих мест медицинского персонала;

е) ведение медицинской документации.

Целью настоящей работы явился экспертный анализ типичных клинических ситуаций с ошибками диагностики, лечения и ведения детей с НРС на уровне первичного амбулаторного звена оказания специализированной медицинской помощи (а, б).

Методы исследования и клинические наблюдения

В процессе анализа были поставлены задачи оценить:

- адекватность первичного амбулаторного обследования ребенка с НРС;
- объем и результаты первичной медицинской помощи в лечебно-диагностических учреждениях муниципального уровня;
- соблюдение рекомендуемых современных стандартов ведения пациентов с НРС в амбулаторных условиях;
- своевременность обращения в специализированное лечебное учреждение;
- наличие в амбулаторной медицинской карте ребенка с НРС необходимой документации, отражающей

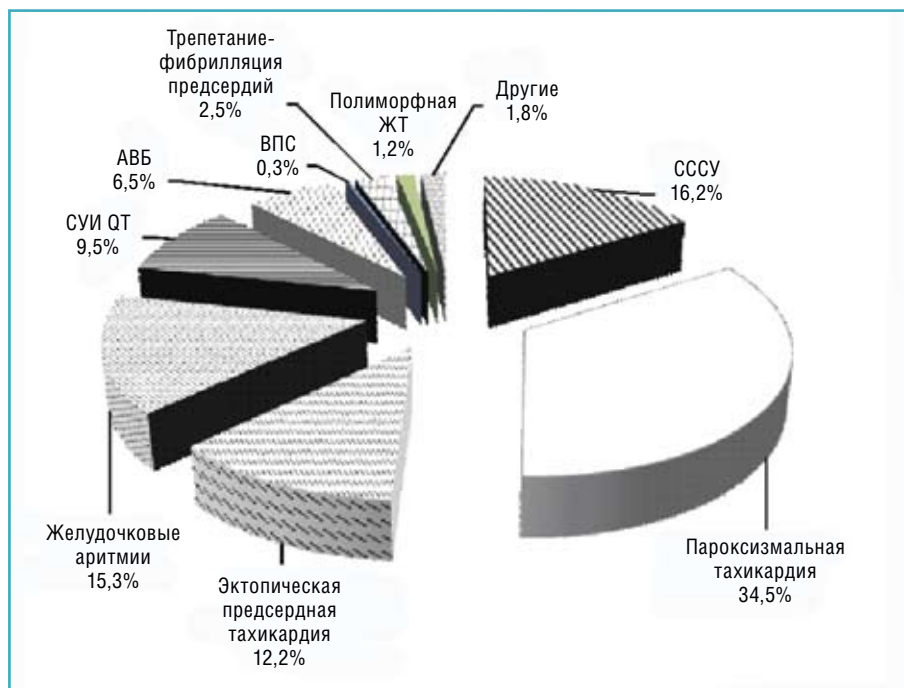


Рис. 1. Распределение пациентов, находившихся на лечении в ДЦ НРС ФГУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития РФ в 2010 году, по формам нарушений ритма сердца

обоснованность медицинских рекомендаций.

Исследование проведено на базе одного из ведущих педиатрических лечебных учреждений Министерства здравоохранения и социального развития РФ — ФГУ Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗСР РФ, в котором с 1996 года функционирует Детский научно-практический центр диагностики и лечения нарушений ритма сердца (ДЦ НРС) (Приказ МЗ РФ № 364 от 24.10.1996). Ежегодно в ДЦ НРС получают консультативную помощь более 2500 детей, специализированную стационарную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь от 1100 до 1500 детей возрасте от 0 до 18 лет, преимущественно с тяжелыми и хроническими формами нарушений сердечного ритма (рис. 1). Для решения поставленных задач была составлена выборка из 292 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, последовательно госпитализированных в плановом порядке в период с 1 января 2010 года по 1 мая 2010 года на обследование и лечение в специализированные дневной и круглосуточный стационары ДЦ НРС. Больные были направлены в центр органами управления субъектов РФ с документами из поликлиник и стационаров муниципального уровня для уточнения диагноза, лечения и выработки тактики дальнейшего ведения больных по месту жительства. Проведен анализ

медицинской документации, поступившей при направлении ребенка, и историй болезни ДЦ НРС. Анализ ошибок проводился с учетом существующей нормативной документации и современной доступной научной информации по раннему выявлению и лечению нарушений ритма сердца в детском возрасте.

Результаты исследования

Наиболее часто за указанный период времени в специализированный центр направлялись больные с наджелудочковыми НРС (43%), из которых 56% случаев составили больные с предсердной тахикардией, 12% — больные с хронической непароксизмальной наджелудочковой тахикардией, 2,5% — дети с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта (ВПУ), 2,5% — больные с трепетанием и мерцанием предсердий и 27% — дети с другими наджелудочковыми аритмиями.

Практически с одинаковой частотой направлялись больные с желудочковой экстрасистолей (19,5%) и синдромом слабости синусового узла (СССУ) (18,5%). Наследственный синдром удлиненного интервала QT был выявлен у 8,9%, атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) 1–3 ст. — у 6,3%, желудочковые тахикардии — у 3,8%.

В результате анализа 292 историй болезни было выявлено 27 случаев поздней диагностики, неадекватного лечения и тактики ведения детей с НРС в учреждениях здравоохранения по месту

жительства на предшествующих данной госпитализации этапах, что составило 9,2% от всех направлений на госпитализацию в специализированный ДЦ НРС за указанный период времени.

В зависимости от характера выявленных ошибок, они были подразделены на:

- очевидно позднюю диагностику аритмий в случаях, когда специфические клинические симптомы отмечались при наблюдении по месту жительства в течение нескольких лет, предшествующих настоящему обследованию;
- неадекватную интерпретацию данных первичного электрокардиографического обследования специалистами в поликлинике по месту жительства;
- неадекватное назначение антиаритмических препаратов с целью лечения диагностированных по месту жительства НРС;
- отсутствие динамического наблюдения за пациентом с ранее установленным кардиологическим диагнозом по месту жительства.

В 33% случаев имела место поздняя диагностика аритмии, к которой привели:

- а) отсутствие кардиологического обследования у детей с рецидивирующими синкопальными состояниями в анамнезе в течение от 6 месяцев до 8 лет с момента первого зарегистрированного специалистами в поликлинике приступа потери сознания;
- б) несвоевременное проведение рутинного 24-часового ЭКГ-мониторирования у детей с зарегистрированными на стандартной ЭКГ нарушениями ритма сердца, требующими дальнейшего исследования (дети не были в течение 2–5 лет направлены для проведения данного исследования в специализированный центр);
- в) отсутствие регистрации ЭКГ у ребенка в декретированные сроки и при оформлении в спортивные секции.

Достаточно частой ошибкой в тактике ведения ребенка с выявленными нами жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца оказалась недооценка потенциальной клинической значимости рецидивирующих приступов потери сознания у детей. В четырех из 9 случаев данной подгруппы у детей наблюдались синкопальные состояния, которые в отсутствие данных исследования электрической активности миокарда были расценены однозначно как проявления эпилепсии. В течение от 6 месяцев до 8 лет эти дети наблюдались неврологами по месту жительства с этим диагнозом, получая без эффекта противоэпилептическую

терапию, т.е. лечение, не направленное на устранение основного заболевания, каким оказалось НРС. Неэффективность терапии послужила причиной для направления в специализированный ДЦ НРС с целью уточнения причин рецидивирующих приступов потери сознания. При стационарном обследовании в ДЦ НРС у 3 детей был диагностирован СССУ с эпизодами асистолии, продолжительностью от 3,5 до 10 с, а у одного пациента была выявлена полная атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада 3-й степени). Выявление нарушений проводимости послужило основанием для имплантации этим больным постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС), после чего вплоть до настоящего времени синкопальные состояния не рецидивировали.

Поздняя диагностика НРС у двух из 9 детей данной подгруппы была обусловлена несвоевременным проведением необходимого кардиологического обследования, а именно 24-часового рутинного ЭКГ-мониторирования, основанием для которого должно было послужить выявление желудочковой экстрасистолии на стандартной 12-канальной ЭКГ, выполненной в поликлинике по месту жительства ребенка. В одном из этих случаев 24-часовое ЭКГ-мониторирование было проведено только через 2 года, во втором — через 5 лет после первого обнаружения желудочковой экстрасистолии на ЭКГ в связи с присоединением значимой клинической симптоматики. В эту подгруппу нами включены также истории болезни детей, у которых в амбулаторной карте за весь период их наблюдения в поликлинике отсутствовали данные ЭКГ, которая не была зарегистрирована и при оформлении детей в спортивную секцию. У 3 из этих детей через 1–3 года от начала занятий спортом в спортивных секциях были выявлены такие клинически значимые НРС, как СССУ, желудочковые аллоритмии, хроническая непароксизмальная тахикардия. Учитывая, что впервые ЭКГ была зарегистрирована в период от 1 до 3 лет от начала тренировок, а ранее дети не консультировались детским кардиологом, установить или даже предположить длительность существования аритмии не представлялось возможным.

В 26% случаев имела место неадекватная интерпретация данных первичного ЭКГ-обследования. Наибольшие трудности в интерпретации ЭКГ вызывала диагностика желудочковых аллоритмий, оценка степени АВ-блокады и удлинения интервала QT, а также адекватная диагностика зарегистрированных на ЭКГ

предсердных тахикардий (в частности, левопредсердной тахикардии).

В результате исследований, посвященных анализу врачебных ошибок, проведенных в разных странах, было установлено, что лидирующими (56% случаев) являются ошибки в выборе лекарственного препарата и в определении необходимого для каждого конкретного клинического случая дозы препарата. На втором месте (34%) оказались ошибки, связанные с некорректным изменением дозы препарата и неадекватной диагнозу длительностью применения лекарственных средств [12]. В нашем исследовании необоснованное назначение антиаритмических препаратов (ААП) имело место в 30% случаев. В этой подгруппе рассматривались истории болезни детей, которым ранее в стационарах по месту жительства были назначены комбинации более чем из трех ААП. Всем детям комплексная антиаритмическая терапия назначалась с целью купирования пароксизмов наджелудочковой тахикардии. В качестве одного из неправильных алгоритмов купирования приступа пароксизмальной наджелудочковой тахикардии можно привести пример последовательного назначения в течение нескольких часов 6 препаратов с последующим развитием проаритмогенного действия: АТФ, Изоптин, Кордиамин, Лидокаин, Дигоксин и Пропанорм.

Необоснованное назначение профилактической антиаритмической терапии выявлено еще у 5 больных с НРС в отсутствие структурной патологии сердца. Во всех этих случаях имели место либо относительно доброкачественные НРС в виде наджелудочковой или желудочковой экстрасистолии с низкой и умеренной представленностью эктопической активности по данным 24-часового ЭКГ-мониторирования, либо пароксизмальные формы наджелудочковой тахикардии, при которой приступы эффективно купировались внутривенным введением АТФ в возрастной дозировке и в дальнейшем не требовалось назначения постоянной антиаритмической терапии. Так, у детей с редкой экстрасистолией и редкими приступами пароксизмальной наджелудочковой тахикардии применялись пропранолол, атенолол, соталол, биспролол, пропафенон (Пропанорм), карбамазепин в качестве монотерапии или в комбинациях.

В 11% случаев по месту жительства отсутствовало динамическое наблюдение за пациентами с установленным кардиологическим диагнозом. Так, ребенок после оперативного лечения по поводу

врожденного порока сердца не наблюдался у кардиолога по месту жительства в течение 3,5 лет вплоть до появления рецидивирующих синкопальных состояний. При обследовании в ДЦ НРС было констатировано развитие у ребенка полной АВ-блокады, при этом время появления у него нарушения проведения установить не представлялось возможным. При проведении длительного ЭКГ-мониторирования в момент синкопального состояния была зарегистрирована полная АВ-блокада с асистолией 12с, что потребовало имплантации ЭКС (рис. 2).

У двух детей из этой подгруппы при первичном обследовании по месту жительства были выявлены ЭКГ — феномен ВПУ и выраженная синусовая брадикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) менее 2 перцентили возрастного распределения показателя. Дети в последующем детским кардиологом не наблюдались и в возрасте 6 и 8 лет соответственно были допущены к занятиям в спортивных секциях. Через несколько лет от начала тренировок у ребенка с феноменом ВПУ в момент спортивной нагрузки стали возникать приступы учащенного сердцебиения с ЧСС до 220 уд./мин, сопровождавшиеся слабостью и головокружением. Электрофизиологическое исследование, выполненное в ДЦ НРС, выявило причину клинической симптоматики. Были выявлены приступы пароксизмальной АВ-тахикардии, что послужило основанием для проведения интервенционного лечения аритмии — радиочастотной катетерной абляции дополнительного предсердно-желудочкового соединения. После хирургического лечения приступы тахикардии не рецидивировали, и ребенок продолжил занятия спортом без ограничений.

Таким образом, по данным настоящего исследования, включающего анализ медицинской документации и историй болезни детей, последовательно на протяжении 5 месяцев госпитализированных в специализированный ДЦ НРС, установлено, что в 9,2% случаев в сети первичной медицинской помощи имели место проблемы с определением правильной тактики их ведения. Преимущественно они были представлены поздней диагностикой и неадекватной интерпретацией данных обследования. В проанализированных нами случаях детские кардиологи и участковые педиатры в равной степени ответственны за неадекватный анализ жалоб пациентов и результатов первичного обследования, которые были достаточными для постановки своевременного и правильного диагноза.

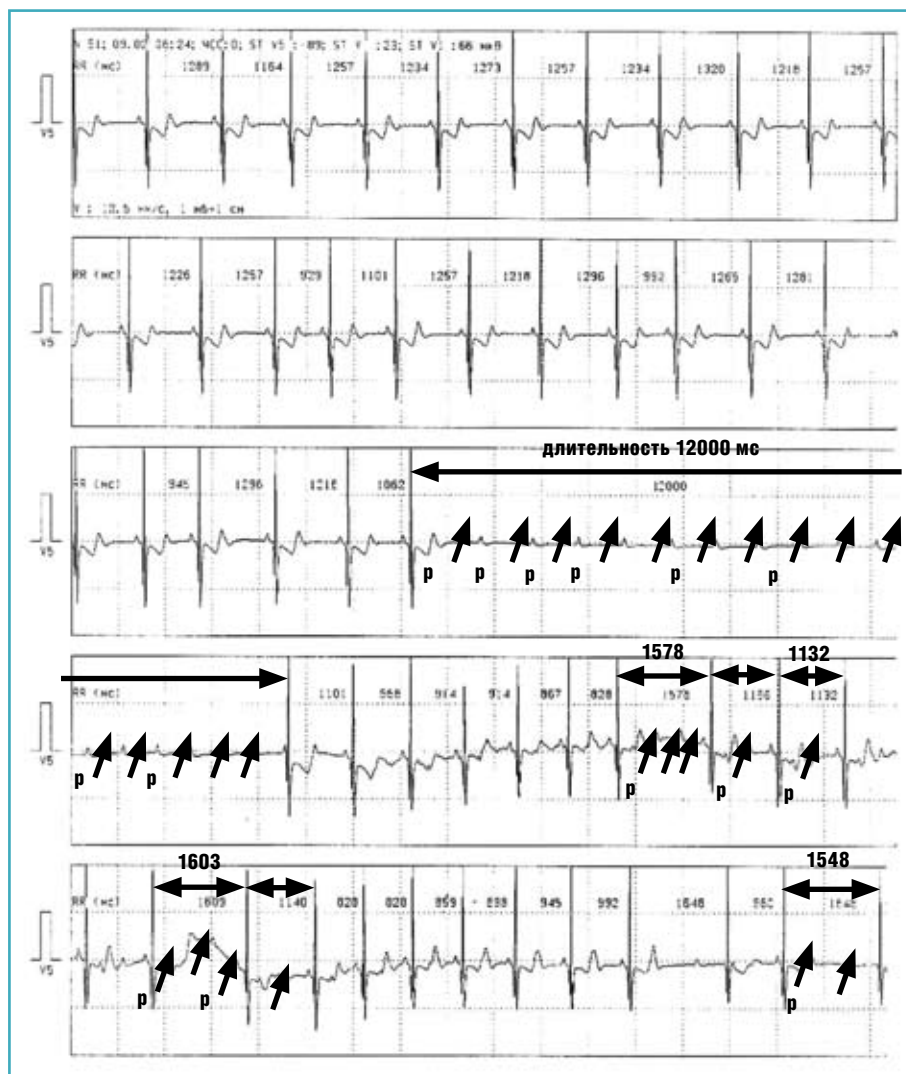


Рис. 2. Фрагмент холтеровского мониторинга ЭКГ ребенка четырех лет: на фоне синусовой брадикардии с ЧСС 45–64 уд./мин зарегистрирована полная АВ-блокада с максимальной паузой ритма 12 000 мс

имеют наиболее высокий среди всех синкопе риск развития жизнеопасных осложнений. Синкопальные и предсинкопальные состояния, особенно у детей и лиц молодого возраста, нередко являются единственным клиническим проявлением различных НРС, в том числе обусловленных наследственными заболеваниями, так называемыми первичными электрическими болезнями сердца — синдромом удлиненного интервала QT и катехоламинергической желудочковой тахикардией [13]. Всем детям с рецидивирующими приступами потери сознания так называемой неясной этиологии с целью исключения потенциально жизнеугрожающих заболеваний сердца необходима регистрация стандартной ЭКГ-покоя, а при возникновении подозрений на наличие органической патологии сердца или НРС — ультразвуковое исследование сердца и 24-часовое ЭКГ-мониторирование по Холтеру [14].

Отсутствие регистрации ЭКГ у детей вплоть до подросткового возраста, в том числе у детей, имеющих симптомы, ассоциирующиеся с вероятной сердечной патологией, и у детей, активно занимающихся спортом, до настоящего времени, к сожалению, не редкое явление. В настоящее время в приказ по диспансеризации детей входит обязательное проведение ЭКГ детям в 6 и 14 лет. Эти нормативы позволяют адекватно возрасту ребенка оценить все амплитудные и интервальные характеристики ЭКГ и выявить все возможные отклонения. Особого подхода требуют дети, желающие заниматься различными видами спорта. Допуск к занятиям в спортивных секциях должен осуществляться после проведения обязательного обследования, включающего сбор анамнеза (в том числе семейный анамнез, включая случаи приступов потери сознания и внезапной смерти у родственников пробанда), осмотр и, желательно, регистрацию ЭКГ (табл.) [15–16]. Рекомендации ребенку могут быть даны только с учетом выявленных отклонений и характера предполагаемых физических нагрузок. Такими международными организациями, как Медицинская комиссия международного олимпийского комитета, Европейское общество кардиологов и Федерация международной ассоциации футбола, разработаны и утверждены рекомендации, включающие показания, противопоказания, протоколы и частоту обследования спортсменов с учетом вида спорта.

Выявление любого НРС требует исключения структурной патологии сердца, а также других причин, проявлениями которых могут быть НРС: инфекционная патология, нейромышечные заболевания,

Рекомендованный протокол обследования перед принятием решения о возможности тренировок в спортивных секциях и занятиях спортом высоких достижений [15–16]

Таблица

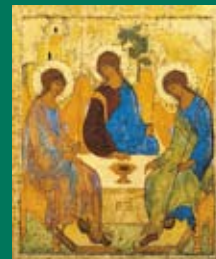
Анализ данных семейного анамнеза	• Случаи внезапной смерти в семье в возрасте менее 40 лет • Наличие сердечно-сосудистых заболеваний у родственников
Анализ жалоб	• Боли в области сердца • Сердцебиение, перебои в ритме сердца • Пре- и синкопальные состояния • Одышка при физической нагрузке
Физикальное обследование	• Наличие признаков соединительнотканной дисплазии, исключение фенотипа синдрома Марфана • Наличие шумов в сердце • Определение характера пульсации на а. femoralis • Измерение артериального давления слева и справа на руках и ногах
Инструментальное обследование	• ЭКГ-12 в покое и на фоне минимальной физической нагрузки
По показаниям	• Эхокардиография • Стресс-тест • ЭКГ-мониторирование по Холтеру • Молекулярно-генетическое исследование

Диагностика причин синкопальных состояний вызывает особые трудности у педиатров, детских кардиологов и неврологов. При этом нередко имеет место недо-

оценка возможной кардиогенной природы обморока. Эти случаи являются потенциально жизнеугрожающими, так как именно аритмогенные приступы потери сознания



XVIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



23 - 27 АПРЕЛЯ 2012 ГОДА • МОСКВА

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Министерство образования и науки Российской Федерации
Российская академия наук
Российская академия медицинских наук
Российская медицинская академия последиplomного образования
Фонд «Здоровье»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Реформирование здравоохранения. Основные вопросы
- Порядок, стандарты и качество оказания медицинской помощи больным
- Новые методы диагностики и фармакотерапии основных заболеваний человека
- Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезней детского возраста
- Стандарты и алгоритмы диагностики и лечения инфекционных болезней у детей и взрослых
- Медикаментозная терапия неотложных состояний
- Вопросы восстановительной медицины
- Персонализированная медицина и лечение редких болезней
- Генетические аспекты болезней человека
- Биомедицина
- Современные информационные технологии в системе образования врачей

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА включает: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ.

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология Пульмонология (междисциплинарная Школа)
- Гастроэнтерология;
- Гепатология
- Химиотерапия и антибиотики
- Инфекционные болезни
- Эндокринология
- Клиническая фармакология
- Стоматология(для врачей общей практики)
- Наркология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Гематология (клиническая гемостазиология)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология;
- Внутренние болезни;
- Гастроэнтерология;
- Стоматология;
- Клиническая фармакология;
- Провизор

КОНКУРС НАУЧНЫХ СТУДЕНЧЕСКИХ РАБОТ ПО ТЕМЕ: «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека ».

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий.

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIII выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	НАЧАЛО	ОКОНЧАНИЕ
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 11	30. 12. 11
Тезисы	01. 09. 11	15. 12. 11
Конкурсные работы	01. 09. 11	20. 01. 12
Регистрационные карты	01. 09. 11	13. 04. 12
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 11	16. 03. 12

КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)
Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа),
(495) 785-62-71 (выставка и реклама)
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы),
reg@medlife.ru (регистрационные карты),
trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы),
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

эндокринная патология (особенно нарушения функции щитовидной железы), электролитный дисбаланс и др. Лечение должно проводиться в соответствии с основным заболеванием. При наличии у детей без структурной патологии сердца относительно доброкачественных НРС, таких как редкая наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, редкие пароксизмы наджелудочковой тахикардии, постоянный прием ААП не рекомендуется. Выявленные нами проблемы в лечении в большей степени касаются переоценки показаний к назначению антиаритмической терапии и полипрагмазии. Алгоритмы купирования НРС и назначения адекватной антиаритмической терапии у детей представлены в ряде руководств и методических рекомендаций [18–24].

Таким образом, учитывая спектр и частоту встречаемости ошибок в диагностике, лечении и ведении детей с нарушениями ритма на уровне первичного звена здравоохранения, необходимо:

- 1) акцентировать внимание педиатров на выявлении симптомов, ассоциирующихся с кардиологической патологией с последующим своевременным направлением ребенка на консультацию к детскому кардиологу;
- 2) динамическое диспансерное наблюдение детским кардиологом по месту жительства всех детей с установленным кардиологическим диагнозом, в том числе больных с нарушениями ритма сердца;
- 3) соблюдать рекомендации по электрокардиографическому скринингу детей в период новорожденности, в возрасте 6 и 14 лет [25–30], а также детей, желающих заниматься спортом и имеющих определенные риски;
- 4) совершенствовать лечебно-диагностические навыки детских кардиологов и педиатров в вопросах анализа и интерпретации ЭКГ, диагностике и лечении детей с нарушениями ритма сердца;
- 5) необходимо акцентировать внимание педиатров, невропатологов и детских кардиологов на обязательном исключении кардиогенных причин рецидивирующих приступов потери сознания у детей. ■

Литература

1. Миклашевич И. М., Школьников М. А., Калинин Л. А., Абдулатипова И. В., Осокина Г. Г. и соавт. Нормальные значения временных параметров ЭКГ у детей по результатам клинико-эпидемиологического исследования «ЭКГ-скрининг детей и подростков Российской Федерации» // Кардиология. 2009. № 10. С. 47–54.
2. Нормативные параметры ЭКГ у детей и под-

- рошков / Под ред. Школьников М. А., Миклашевич И. М., Калинина Л. А. М., 2010. 232 с.
3. Аритмии у детей. Атлас электрокардиограмм / Под ред. М. А. Школьниковой. М.: ИД «Медпрактика-М», 2006. 148 с.
4. Калинин Л. А., Капушак О. В., Школьников М. А. Нагрузочные пробы у детей с нарушениями сердечного ритма // Педиатрия. 2009. № 5. Т. 88. С. 47–53.
5. Калинин Л. А., Школьников М. А., Полякова И. П. Современные технологии топической неинвазивной диагностики желудочковых тахикардий // Доктор.ру. 2009. 3: с. 39–43.
6. Рыбкина Г. В., Соболев В. А. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления // М.: Медпрактика-М, 2010, с. 319.
7. Ширинская О. Г., Тарасова А. А., Лыскина А. А. и соавт. Трансторакальная эхокардиография в диагностике аневризм коронарных артерий у детей с синдромом Кавасаки // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2010, 1, с. 43.
8. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: ВНОА, 2011, с. 516.
9. Эльштейн Н. В. Современный взгляд на врачебные ошибки // Терапевтический архив. 2005. № 8. С. 88–92.
10. Аколов С. И. Врач и современное право. Медицинское право в вопросах и ответах. М.: Приор, 2001. 208 с.
11. Балло А. М., Балло А. А. Права пациентов и ответственность медицинских работников за причиненный вред. СПб: «Бис». 2001. 374 с.
12. Otero P., Leyton A., Mariani G. et al. Medication errors in pediatric inpatients: Prevalence and results of a prevention program // Pediatrics. 2008; 122: e737–743.
13. Школьников М. А., Харлан М. С., Ильдарова П. А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца // Российский кардиологический журнал. 2011; 1: с. 8–25.
14. Moya A., Sutton R., Ammirati F., Blanc J. J., Brignole M., Dahm J. B., Deharo J. C., Gajek J., Gjesdal K., Krahm A., Massin M., Pepi M., Pezawas T., Ruiz Granell R., Sarasin F., Ungar A., van Dijk J. G., Walma E. P., Wieling W. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS). Eur Heart J. 2009 Nov; 30 (21): 2631–2671. Epub 2009 Aug 27.
15. Corrado D., Pelliccia A., Bjornstad H. et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology // European Heart Journal. 2005, 26, 516–524.
16. Maron B. J., Thompson P. D., Ackerman M. J., Balady G., Berger S., Cohen D. et al. Recommendations and considerations related to preparticipation screening

- for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism // Circulation. 2007, Mar 27; 115 (12): 1643–455.
17. Школьников М. А., Харлан М. С. Сердечные аритмии и спорт. В кн.: Сердце и спорт у детей и подростков: проблемы «взаимодействия». Под ред. Дегтяревой Е. А. М., 2011, с. 9–49.
18. Школьников М. А., Миклашевич И. М., Чупрова С. Н., Березницкая В. В. Неотложные состояния у детей с нарушениями ритма сердца / Серия «Неотложная кардиология». Глава № 5. Под ред. проф. Сыркина А. Л. М., 2004. С. 197–244.
19. Школьников М. А., Березницкая В. В. Диагностика и медикаментозное лечение желудочковых экстрасистол у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008, № 2. Т. 53. С. 60–67.
20. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии/Под ред. М. А. Школьниковой. М., 2011. 512 с.
21. Levy S., Ricard P. Using the right drug: a treatment algorithm for regular supraventricular tachycardias // Eur Heart J. 1997, May; 18 Suppl C: C27–32.
22. Pfammatter J. P., Bauersfeld U. Safety issues in the treatment of paediatric supraventricular tachycardias // Drug Saf. 1998, May; 18 (5): 345–356.
23. Ratnasamy C., Rossique-Gonzalez M., Young M. L. Pharmacological therapy in children with atrioventricular reentry: which drug? // Curr Pharm Des. 2008; 14 (8): 753–761.
24. Chang P. M., Silka M. J., Moromisato D. Y., Bar-Cohen Y. Amiodarone versus procainamide for the acute treatment of recurrent supraventricular tachycardia in pediatric patients // Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010, Apr 1; 3 (2): 134–140. Epub 2010, Mar 1.
25. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 1 июня 2010 г. № 409 н «Об утверждении Порядка оказания неонатологической медицинской помощи».
26. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ от 14 марта 1995 г. № 60 «Об утверждении инструкции по проведению профилактических осмотров детей дошкольного и школьного возрастов на основе медико-экономических нормативов».
27. Приказ Минздрава России и Минобразования России № 186/272 от 30.06.92 «О совершенствовании системы медицинского обеспечения детей в образовательных учреждениях».
28. Приказ Минздрава России № 151 от 07.05.98 «О временных отраслевых стандартах объема медицинской помощи детям».
29. Методические рекомендации «Организация медицинского контроля за развитием и здоровьем дошкольников и школьников на основе массовых скрининг-тестов и их оздоровление в условиях детского сада, школы» (утв. Минздравом России, 1993).
30. Приказ Минздрава России от 3 июля 2000 г. № 241 «Об утверждении «Медицинской карты ребенка для образовательных учреждений»».

Подходы к лечению ринитов у детей-атопиков (выбор топических антигистаминных средств в педиатрической практике)

В. А. Ревякина, доктор медицинских наук, профессор
НИИ питания, Москва

Ключевые слова: аллергический ринит, простудный ринит, аллергия, сосудосуживающие, астма, топические антигистаминные, ARIA.

Известно, что аллергический ринит (АР) является одним из самых распространенных заболеваний у детей (20–30%). Он часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями и рассматривается как один из факторов, способствующих развитию бронхиальной астмы.

Аллергический ринит сопровождается такими симптомами, как заложенность носа, ринорея, зуд в полости носа, приступы чихания. Дополнительная симптоматика может включать головную боль, нарушение обоняния и проявления конъюнктивита.

В зависимости от особенностей клинического течения и характера обострений, связанных со временем года, у детей выделяют круглогодичную и сезонную формы заболевания. Проявления сезонного АР возникают в период цветения растений, к которым пациент чувствителен. У таких больных аллергенами, как правило, бывают пыльца растений (деревья, сорные и злаковые травы) и споры плесневых грибов *Alternaria* и *Cladosporium*. Данная форма АР характеризуется строгой сезонностью и возникает в одно и то же время года. Для круглогодичного АР типична постоянная клиническая симптоматика в течение всего года. Возникновение и развитие этой формы заболевания взаимосвязано с воздействием клещей домашней пыли, аллергенов домашних животных, пера и пуха подушек, тараканов, мышей, крыс, некоторых видов плесневых грибов (*Aspergillus*, *Candida*). У ряда детей встречается смешанная форма АР, при которой у одного и того же пациента наблюдается пыльцевая, бытовая и грибковая аллергия.

АР нередко приводит к нарушению сна и развитию усталости, ослаблению концентрации внимания, головным болям, неспособности детей принимать участие в играх и спортивных мероприятиях. Это существенно ухудшает качество жизни пациентов и членов их семей, поэтому эпидемиология, своевременная диагностика и адекватная терапия составляют одну из важнейших проблем детской аллергологии.

Принципы лечения

Современная терапевтическая программа аллергических заболеваний включает: устранение контакта с причинно-значимыми аллергенами, проведение фармакотерапии и специфической иммунотерапии, обучение маленьких пациентов и их родителей.

Среди фармакологических средств ведущее место в терапии АР занимают антигистаминные препараты системного и местного действия.

В основе их назначения лежит ступенчатый подход, при котором более тяжелому течению заболевания должны соответствовать комбинация антигистаминных препаратов с эндоназальными кортикостероидами. При легком же течении АР предпочтение отдается местным антигистаминным препаратам.

Очевидным преимуществом местных антигистаминных средств является отсутствие побочных эффектов, возникающих обычно при применении антигистаминных препаратов системного действия, а также быстрое начало терапевтического эффекта (через 15 минут после приема). Концентрация антигистаминных средств в крови при местном их применении в несколько раз ниже по сравнению с системными препаратами. Кроме того, для местных антигистаминных средств не отмечено взаимодействий с другими лекарствами.

Комбинированные лекарственные средства

Для получения максимального лечебного эффекта в терапии АР перспективным является использование комбинированных препаратов. Одним из таких местных комбинированных лекарственных средств является Виброцил®.

Виброцил® содержит 250 мкг диметиндена, блокирующего H₁-гистаминовые рецепторы, и 2,5 мг фенилэфрина, селективно стимулирующего альфа₁-адренергические рецепторы кавернозной венозной ткани слизистой оболочки носа. При этом диметинден обладает противоаллергическим действием, а фенилэфрин оказывает выраженное сосудосуживающее и противотечное действие (быстро и надолго устраняет отек слизистой оболочки носа и его придаточных пазух). Виброцил® не оказывает седативного действия.

Препарат удобен для применения в педиатрической практике, поскольку выпускается в нескольких лекарственных формах: в виде назального спрея, капель и геля. Это дает возможность более широкого его использования у детей различного возраста и с учетом особенностей клинического течения АР. Так, Виброцил® капли можно использовать у детей любого возраста, в том числе и у новорожденных. Перед применением рекомендуется тщательно очистить носовые ходы; лекарство закапывают в нос, запрокинув голову. Это положение головы сохраняют в течение нескольких минут. Грудным детям препарат закапывают в нос перед кормлением. Детям до года — по 1 капле в каждый носовой ход 3–4 раза в день. Детям с года до 6 лет — по 1–2 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки. Детям старше 6 лет — по 3–4 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки.

Виброцил® спрей назначается детям старше 6 лет по 1–2 вспыскивания

Таблица 1

Распределение детей с аллергическим ринитом по возрасту

Диагноз «аллергический ринит»	2–3 года	3–7 лет	7–13 лет	Всего
Сезонный	–	9 (40,9%)	13 (59,1%)	22 (56,4%)
Круглогодичный	4 (23,5%)	7 (41,3%)	6 (27,3%)	17 (43,6%)
Итого	4 (10,3%)	16 (41,9%)	19 (48,7%)	39 (100%)

Таблица 2

Динамика клинических симптомов в процессе лечения Виброцилом® у детей с аллергическим ринитом (n = 39)

Симптомы ринита	До лечения	После лечения
Ринорея	1,97 ± 0,05	0,58 ± 0,01
Зуд/чихание	1,75 ± 0,07	0,38 ± 0,05
Заложенность носа	1,92 ± 0,08	0,87 ± 0,07

в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки. Большим преимуществом в применении спрея является возможность равномерного орошения слизистой носа. Во время впрыскивания рекомендуется слегка вдохнуть через нос. Виброцил® гель используется у детей старше 6 лет в качестве профилактического средства при заложенности носа, в особенности возникающей по ночам, а также при наличии в носу у ребенка с этой патологией корочек. Взрослым гель наносят в каждый носовой ход как можно глубже 3–4 раза в сутки (последнюю аппликацию проводят незадолго до сна). Применение препарата непосредственно перед сном обеспечивает эффект в течение всей ночи. Доказана эффективность Виброцил® геля при лечении синуситов, евстахеитов, при катаральном отите, а также после операций в полости носа.

Широкий спектр лекарственных форм препарата Виброцил® позволяет использовать его при различной аллергической патологии ЛОР-органов. Кроме того, достоинством этого препарата является то, что Виброцил® не оказывает негативного воздействия на мерцательную активность эпителия слизистой оболочки полости носа.

Клинический опыт

Как показывает клинический опыт применения препарата Виброцил® в нашем отделении у детей, страдающих сезонным АР (острый период) или имеющих клинические проявления круглогодичного АР, препарат (независимо от лекарственной формы) эффективно устраняет ринорею, приступы чихания, зуд в носу, а также заложенность носа. Группу наблюдения составили 39 детей с АР в возрасте от 2 до 13 лет (табл. 1).

В первую группу вошли 17 детей в возрасте от 2 до 6 лет, получавших

Виброцил® (капли в нос) в период цветения растений. Доза препарата составляла 1–2 капли 3 раза в день. Вторую группу составили 12 детей с сезонным АР в возрасте от 6 до 10 лет, получивших Виброцил® эндоназально в виде спрея по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю 3 раза в сутки. Третья группа включала 10 детей с круглогодичным АР в возрасте от 11 до 13 лет. В этой группе Виброцил® гель применялся у детей с заложенностью носа, возникающей в основном по утрам.

Переносимость препарата, при использовании в возрастных дозировках, была хорошая. Так, в первой и второй группах больных с сезонным АР в процессе лечения препаратом Виброцил® отмечалось исчезновение или выраженное уменьшение ринореи, приступов чихания, зуда в носу, а также заложенности носа. При этом хороший клинический эффект в виде полного исчезновения ринореи, зуда в носу, приступов чихания и уменьшения заложенности носа отмечался у 17 детей (77,3%). Обладая умеренным сосудосуживающим действием, Виброцил® достаточно быстро устранял отек слизистой оболочки носовых ходов и восстанавливал носовое дыхание.

«Удовлетворительный» эффект (явления АР сохранялись, но были слабо выражены) наблюдался у 3 детей (13,6%) в виде уменьшения вышеперечисленных симптомов. Отсутствие эффекта при использовании препарата Виброцил® отмечено у 2 детей (9,1%).

У большинства детей (80%) с круглогодичным АР при использовании препарата Виброцил® (гель) на ночь наблюдалось исчезновение заложенности носа, зуда в носу и приступов чихания (по утрам). Купирование затрудненного носового дыхания по ночам благоприятно сказывалось на общем самочувствии ребен-

ка, способствовало нормализации сна и повышенной работоспособности школьников.

Побочных явлений не было отмечено ни у одного ребенка. Продолжительность курсового лечения препаратом Виброцил® не превышала 7 дней.

При анализе выраженности клинических симптомов АР в баллах до и после лечения было выявлено, что на фоне применения препарата Виброцил® отмечалось обратное развитие всех клинических симптомов (табл. 2).

Таким образом, Виброцил® является современным высокоэффективным препаратом, применяемым в терапии острого периода сезонного и круглогодичного АР у детей любого возраста. Виброцил® хорошо переносится пациентами и не оказывает побочного действия на слизистую оболочку носа, причем, в отличие от обычных деконгестантов, его можно применять до 14 дней (у подростков).

Быстрое и стойкое купирование симптомов АР, удобство применения, возможность использования препарата для профилактического лечения ночной и утренней заложенности носа делают Виброцил® идеальным средством для местной терапии АР у детей и лечения насморка при простуде. ■

Литература

1. Лопатин А. С., Овчинников А. Ю., Свистушкин В. М., Никифорова Г. Н. Топические препараты для лечения острого и хронического ринита // Русский медицинский журнал. 2003, т. 11, № 8, с. 446–448.
2. Заплатников А. Л. Топические деконгестанты в педиатрической практике: безопасность и клиническая эффективность // Педиатрия. 2006, № 6, с. 69–75.
3. Тарасова Г. Д. Топические деконгестанты в комплексной терапии заболеваний верхних дыхательных путей // Педиатр. фармакол. 2006, т. 3, № 3, с. 54–58.
4. Карпова Е. П., Тулупов Д. А., Усень Л. И., Божатова М. П. Возможности симптоматической терапии круглогодичного аллергического ринита у детей // Участковый педиатр. 2010, № 2, с. 8–9.
5. Генне Н. А., Фарбер И. М., Др. Амит Джейн. К вопросу о взаимосвязи аллергического ринита (АР) с бронхиальной астмой (БА) и методах его терапии // Доктор.Ру. 2008, № 5, с. 29–34, 64.
6. Овчинников А. Ю. Место сосудосуживающих препаратов в комплексном лечении симптомов острого насморка // Медицинский вестник. 2009, № 1–2, с. 470–471.
7. Генне Н. А., Батырева О. В., Малышев В. С., Утюшева М. Г., Старостина Л. С. Волнообразное течение бронхиальной астмы. Терапия обострений // Трудный пациент. 2007, № 2, т. 5, с. 43–46.

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**

Применение новых синбиотиков в педиатрической практике

Л. В. Феклисова, доктор медицинских наук, профессор

ГУ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Ключевые слова: пребиотики, синбиотики, кишечная микрофлора, нормофлора кишечника, Бифидум-Мульти.

В противоположность термину «антибиотики», обозначающему препараты, угнетающие рост бактерий, предложено название «пробиотики» — категория препаратов на основе живых микроорганизмов, которые при введении в адекватном количестве оказывают положительный эффект на здоровье хозяина. Такие микроорганизмы называют пробиотическими [1].

Вслед за этим введены термины «пребиотики» и «синбиотики». Пребиотики — неживые, неперевариваемые ферментами человека вещества, которые оказывают положительный физиологический эффект на организм хозяина, селективно стимулируя рост или активность автохтонной кишечной микрофлоры. Термин «синбиотики» характеризует продукты, содержащие и пробиотики, и пребиотики, обладающие синергизмом.

В составе нормофлоры кишечника содержится более 90% облигатных анаэробных бактерий (бифидобактерии, эубактерии, бактероиды) и лактобактерий. Именно они чаще всего используются для коррекции нарушений в микрофлоре кишечника человека, особенно у детей. На протяжении нескольких десятилетий *in vitro* и *in vivo* установлено положительное многоплановое влияние нормальной микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на обеспечение защитной, адаптационной и обменнотрофической функций, направленных на сохранение и поддержание гомеостаза человека.

С целью восстановления нарушенных показателей микрофлоры стремятся устранить качественно-количественные отклонения в составе и довести до соответствия с возрастными нормативами отраслевого стандарта РФ [2].

Бифидобактерии являются наиболее значимыми представителями микроорганов кишечника детей и взрослых. В толстой кишке они составляют основные популяции пристеночной и просветной микрофлоры. У детей их содержание достигает 90–98%, что составляет не менее чем 10^{10} – 10^{11} микробных клеток в 1 г.

Общеизвестен факт эффективности использования бифидобактерий в педиатрической практике. В настоящее время, по крайней мере, пять из них активно используются в качестве пробиотических штаммов: *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. adolescentis*.

Изучение микробного пейзажа кишечника показало, что вид *B. bifidum* присутствует у всех здоровых людей, но в большей степени представлен у младенцев на грудном вскармливании — до 70%, у детей 4–6 лет — до 40%, у взрослых — 1–5–20%. Вид *B. longum* также характерен для детей и взрослых, он составляет 40–60% в микробиоценозе детей первого года, у более старших возрастов — до 70–75%. Вид *B. adolescentis* свойственен взрослым лицам и детям старшего возраста и становится доминирующим у пожилых людей (до 85%). Виды *B. infantis* и *B. breve* обнаруживаются только у детей грудного возраста, первый из них отмечен как преобладающий вид, а *B. breve* определен вторым по частоте встречаемости [3].

Существует коррелятивная связь между становлением биотопы кишечника и возрастными физиологическими изменениями в организме. Формирование микробиоценоза определяется присутствием доминантных видов бифидофлоры. По мере взросления ребенка в видовом сообществе микроорганизмов происходит вытеснение одних видов другими вследствие их биоэкологических преимуществ. У детей отмечается закономерная последовательная смена биоценозов в определенные возрастные промежутки, обусловленная рядом естественных физиологических факторов.

Биологическое равновесие нормофлоры легко нарушается под воздействием самых различных причин — лечение антибиотиками, изменения характера питания, перистальтики, наличие воспалительных заболеваний и продолжительных дисфункций ЖКТ, желчевыделительной, ферментативной, эндокринной, нервной и других систем и органов.

Коллектив исследователей МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского впервые в отечественной практике предложил БАД-синбиотики, созданные на основе консорциумов бифидобактерий с учетом возрастного доминирования отдельных их видов.

На основе совместного культивирования симбиотических ассоциаций высокотехнологичных и высокоэффективных видов бифидобактерий (выделенных от человека, т. е. видоспецифичных) созданы нелекарственные препараты-синбиотики на основе устойчивых консорциумов отдельно для детей от 0 до 3 лет — Бифидум-Мульти-1, детей от 3 лет до 14 — Бифидум-Мульти-2 и для подростков и взрослых лиц — Бифидум-Мульти-3.

Соответственно возрасту консорциум Бифидум-Мульти-1 содержит виды *B. infantis*, *B. breve*, *B. bifidum*, *B. longum*. Бифидум-Мульти-2 включает в себя: *B. longum*, *B. breve*, *B. bifidum*, а Бифидум-Мульти-3 состоит из *B. bifidum*, *B. longum*, *B. adolescentis*.

В лабораторных условиях показано, что консорциум обладал антагонистической активностью в отношении *Shigella sonnei*, *Sh. flexneri*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* в 2–3 раза большей, чем штаммы, входящие в него, но выращенные отдельно.

Введение в состав рецептуры пребиотиков также осуществлялось с учетом возрастных особенностей. Для младшей возрастной группы (Бифидум-Мульти-1) — это был мальтодекстрин, рекомендованный диетологами для введения в рацион питания детям млад-

шего возраста, а в Бифидум-Мульт-2 и Бифидум-Мульт-3 для детей старших возрастных групп и взрослых в капсулу включены пектин яблочный, инулин и олигофруктоза (с увеличением дозировки по мере увеличения возраста).

Клинико-лабораторные наблюдения, проведенные у новорожденных и детей первых месяцев жизни, подтвердили преимущество использования Бифидум-Мульт-1, разработанного с учетом возрастного преобладания популяций определенных представителей бифидофлоры у младенцев, по сравнению с приемом одноштаммового коммерческого препарата из бифидобактерий [4].

Исследования, выполненные в Центре акушерства и гинекологии РАМН у контингента новорожденных с угрозой реализации внутриутробного инфицирования, свидетельствовали о достоверно более быстром формировании бифидо- и лактофлоры с высоким содержанием (соответственно 10^9 – 10^{10} и 10^9), происходившем на третьи сутки жизни. Данная тенденция сохранялась и далее, на 5–6 день при выписке. Одновременно выявлялись различия в более редком заселении кишечника гемолизинпродуцирующими эшерихиями и фекальными энтерококками, отсутствии роста культур золотистого стафилококка и вульгарного протей. Показаны достоверные различия по всем представленным показателям с одноштаммовым препаратом бифидобактерий в пользу Бифидум-Мульт-1, представляющем консорциум видов *B. infantis*, *B. breve*, *B. bifidum*, *B. longum*.

Следующая работа выполнена в детской поликлинике. Под наблюдением находились младенцы первых месяцев жизни, матери которых отмечали беспокойство детей, периодические срыгивания и изменение характера испражнений (понос, запор или перемежающийся стул), что вместе с тем не требовало стационарного лечения. При лабораторном обследовании у всех детей было отмечено сниженное содержание бифидобактерий — не более 8–9 Ig КОЕ/г. Референсные значения лактобацилл имели только 25% обследованных детей. У 30% детей было снижено общее количество кишечной палочки. В группе детей, имевших диспепсические и кишечные расстройства, с достоверно большей частотой (92,9% против 42,9%) были обнаружены гемолизующие эшерихии.

После 2–3-недельного приема Бифидум-Мульт-1 отметили заметное

клиническое улучшение и исчезновение жалоб, которые отмечались накануне приема синбиотика. Бактериологический анализ кала показал, что количество бифидобактерий достигло референсных значений, достоверно повысился средний уровень лактобацилл, а у детей, у которых до приема препарата отмечалось высокое содержание грамотрицательных энтеробактерий и золотистого стафилококка, произошла элиминация микробов.

Следующая серия наблюдений по оценке синбиотика Бифидум-Мульт-2 была проведена в детских дошкольных учреждениях г. Москва.

Клинические наблюдения за детьми, получавшими синбиотик Бифидум-Мульт-2, проводились сотрудниками детского инфекционного отделения МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского; микробиологические исследования выполнены в лабораториях МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского.

Общими критериями для включения детей в исследование были:

- возраст 4–6 лет;
- обследование в предэпидемический период по сезонному подъему респираторной заболеваемости (октябрь–декабрь);
- в день начала исследования: обязательная термометрия, отсутствие жалоб у ребенка и родителей, а при осмотре ротоглотки, кожи — каких-либо изменений;
- ежедневное двухмесячное наблюдение за ребенком с регистрацией любых, даже небольших, катаральных проявлений в специально разработанной карте.

В каждом коллективе формировались две группы — получающих и не принимающих синбиотики. Синбиотик давали 3-недельным курсом (с 2-дневным перерывом на каждой неделе — суббота, воскресенье) дважды в день — перед завтраком и обедом.

Перед началом исследования всем детям проводили забор мазков со слизистых оболочек ротоглотки и проб фекалий для лабораторного анализа.

Повторный анализ мазка из ротоглотки и пробы кала проводили через десять дней после курса пробиотика. То же лабораторное исследование проводили детям, не принимавшим Бифидум-Мульт-2.

При выполнении сравнительного анализа учитывали число дней, пропущенных по болезни, осложненное течение ОРВИ, интеркуррентные заболевания, прием антибактериальных средств,

результаты микробиологических исследований.

В группе детей, получавших Бифидум-Мульт-2, эпизоды ОРЗ отмечены в 42,8% со средним числом пропущенных по болезни дней — $7,3 \pm 0,8$. Осложнения, интеркуррентные заболевания не возникали, антибактериальная терапия не назначалась. В группе сравнения эти значения составили соответственно 61,9% и $16,8 \pm 0,7$ дня. Наряду с отмеченными различиями обращали на себя внимание такие данные, как регистрация пневмонии (1), отита (2), возникновение ветряной оспы (1), острой кишечной инфекции (2). Пяти детям из этой группы были назначены антибиотики.

В первоначальном исследовании микробиоты ротоглотки почти у всех (у 96% детей) обнаружены ассоциации облигатных микроорганизмов стрептококков и нейссерий, в 9,8% случаев — повышение содержания золотистого стафилококка ($> 10^4$), в 11,3% выявлены энтеробактерии. У одного ребенка обнаружены грибы рода *Candida*.

Более существенными были нарушения микрофлоры кишечника, в числе которых следует отметить снижение уровня облигатных микроорганизмов: уменьшение общего количества кишечной палочки — у 17,2%, лактобацилл у 22,5%, бифидобактерий у 6,8%.

У 26,6% обследованных детей выделялась кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью, а у 27,2% — гемолизинпродуцирующая. Отмечен избыточный рост грибов рода *Candida* у 8,2%; грамотрицательные энтеробактерии высевались изолированно или в ассоциациях у 11,2% детей.

Статистический анализ ряда клинико-анамнестических показателей не выявил связи между глубиной микробиологических сдвигов и наличием патологии беременности и родов у матерей, ранним неонатальным развитием ребенка, принадлежностью к III группе здоровья.

Избыточное содержание золотистого стафилококка чаще обнаруживали у детей с установленным диагнозом «тонзиллит», «аденоидит». Тем не менее, его этиологическую значимость не удалось определить. После приема синбиотика Бифидум-Мульт-2 и восстановления содержания облигатных микроорганизмов количество золотистого стафилококка снизилось. Данный факт подвергает сомнению рекомендации ряда исследователей о необходимости использования антибиотиков только

по данным лабораторного обнаружения этого микроба.

Сравнение микробиологических нарушений, выявленных в обоих биотопах, позволяет также высказаться о том, что для каждого биотопа в отдельности присущи свои изменения. Не обнаружено совпадений в частоте одновременного обнаружения определенных родов условно-патогенных микроорганизмов — стафилококков, энтеробактерий и грибов. Вместе с тем было отмечено, что если в анамнезе в течение 15–30 дней до исследования были указания о перенесенном ОРЗ, отмечалось резкое снижение уровня кишечной палочки и лактобацилл. После приема синбиотика уровень кишечной палочки увеличился с $\lg 6,07 \pm 0,17$ до $\lg 8,09 \pm 0,11$ КОЕ/г ($p < 0,05$), а лактобацилл с $\lg 5,44 \pm 0,18$ до $\lg 5,95 \pm 0,14$ КОЕ/г ($p < 0,05$). У часто болеющих детей (ЧБД) дисбиотические расстройства характеризовались достоверно более высоким содержанием (в 4 раза) грамотрицательных условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), а у детей, в течение предшествующих двух недель перенесших ОРЗ, достоверно чаще встречались микробы транзитной группы ($p < 0,001$).

В микробиоте детей после приема Бифидум-Мульти-2 определена позитивная динамика показателей: увеличение содержания бифидо- и лактобактерий, общее количество кишечной палочки также повысилось до нормы у всех детей. Число детей, у которых выделялась гемолизин-продуцирующая кишечная палочка, сократилось в 3 раза. Положительные сдвиги также заключались в снижении числа детей, выделявших золотистый стафилококк (с 38,4% до 12,5%) и энтеробактерии (с 30,7% до 12,5%).

Иные результаты были получены при микробиологическом обследовании детей группы сравнения, не получавших синбиотик: содержание золотистого стафилококка в мазках из ротоглотки осталось прежним. Число детей с низким уровнем полноценной кишечной палочки в кишечнике достигло 100%, при этом число гемолизинпродуцирующих эшерихий осталось высоким. У 30% выявлены грибы рода *Candida*.

Другим синбиотиком, который применяли для коррекции микрофлоры у детей, был Нормоспектр[®].

Своеобразием синбиотика Нормоспектр[®] является содержание в его составе композиции из штаммов бифидобактерий *B. bifidum*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis* и лактобацилл *Lactobacillus*

plantarum, *L. acidophilus*, *L. casei*. Все штаммы выделены от человека, всесторонне изучены. Кроме того, в его состав включен витаминно-минеральный премикс из витаминов Е, В₁, рибофлавина, В₆, В₁₂, витамина С, фолиевой кислоты, пантотеновой кислоты, ниацинамида, биотина, цинка, селена в рекомендованной дозировке. В качестве пребиотиков в Нормоспектр[®] входят ФОС инулин и олигофруктоза. Комплекс из живых бифидо- и лактобактерий в высокой концентрации устраняет микробный дисбаланс в кишечнике, обладает высокой антагонистической активностью в отношении патогенных, условно-патогенных бактерий и ротавирусов. Штаммы устойчивы к антибиотикам, кислотам, желчи, подобраны с учетом возрастных особенностей детей. Включенные в состав Нормоспектр[®] пребиотики обеспечивают усиленный рост бифидо- и лактобактерий.

Теоретические предпосылки, положенные в основу разработанного синбиотика, предусматривают проведение коррекции нарушенной микрофлоры кишечника, которые обычно возникают в результате перенесенных острых инфекций, течения хронических заболеваний, приема антибактериальных препаратов, дисбаланса в функционировании органов и систем макроорганизма.

В связи с отмеченным целесообразно было его использование у контингента детей из группы часто болеющих с хронической ЛОР-патологией или функциональными расстройствами пищеварительной системы.

В детском дошкольном учреждении были подобраны две группы: получавших и не получавших Нормоспектр[®]. Из каждой группы выбраны две подгруппы из числа детей, отнесенных к ЧБД, имевших хронический тонзиллит, аденоидит или функциональные расстройства ЖКТ.

В группе ЧБД, получивших Нормоспектр[®], снизилась частота возникновения ОРЗ по сравнению с предшествующим периодом (с 62,5% до 30%) и осталась на прежнем уровне в группе сравнения ЧБД (27% и 27%); в этой же подгруппе у двух детей возникли осложнения (бронхит и отит), что потребовало назначения антибиотиков.

Известно, что в детской популяции отмечается высокий удельный вес гастроэнтерологической патологии. У получавших Нормоспектр[®] число диспепсических нарушений снизилось (сокращение симптомов метеориз-

ма, урчания, болей в животе, спазма в кишечнике, запоров, «каломазания»).

Результаты микробиологического исследования после приема Нормоспектр[®] показали увеличение в кишечнике количества бифидо- и лактобактерий. Это, в свою очередь, оказало позитивное влияние на элиминацию клебсиелл, гемолизирующих эшерихий и золотистого стафилококка, присутствующих при первичном обследовании накануне приема. На слизистых оболочках ротоглотки при первичном анализе у 20% детей были обнаружены транзитные микроорганизмы, не свойственные данному биотопу. При повторном анализе, после приема препарата, обнаружена положительная динамика с сокращением числа не свойственных биотопу микроорганизмов на фоне повышенного уровня ассоциаций облигатной микрофлоры.

Итак, результаты микробиологического изучения двух биотопов детей, посещающих детские учреждения, показали, что после приема синбиотиков на основе комплексов бифидобактерий, доминирующих в бифидофлоре кишечника детей (Бифидум-Мульти-2) или синбиотика Нормоспектр[®] на основе мультипробиотического комплекса бифидо- и лактобактерий, физиологичного для данной возрастной группы, и витаминно-минерального премикса восстанавливаются до нормальных показателей представители облигатной микрофлоры, прежде всего, активизирующие защитную антагонистическую функцию, в результате нормализованный состав микробиоты запускает комплекс иммунологических реакций, обеспечивающих формирование резистентности организма.

Применение 2–3-недельных курсов Бифидум-Мульти-1, Бифидум-Мульти-2, Нормоспектр[®] оказало положительное влияние на улучшение клинических и микробиологических показателей, не выявило побочных эффектов и аллергизации. ■

Литература

1. World Gastroenterology Organisation. 2008, p. 24.
2. Отраслевой стандарт 91500.11.0004–2003. 2003, с. 70.
3. Proceedings of the International Scientific Conference on Probiotics and Prebiotics YPC2010, Kosice, Slovakia, 2010, p. 15.
4. Вопросы детской диетологии. 2006, т. 4, № 6, с. 66–69.
5. Кремлевская медицина. 2006, № 3, с. 87.

Ксероз кожи. Часть 1: патогенез

Ю. А. Галлямова, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Барина

РМАПО, Москва

Ключевые слова: ксероз кожи, сухость кожи, эпидермис, роговой слой, влагоудерживающие структуры, липидный барьер, пирамиды.

Структурное и функциональное здоровье кожи во многом связано с содержанием и распределением в ней воды. Сухость кожи влечет за собой ее легкую проницаемость для токсичных и sensibilizing веществ, способствует развитию иммунных нарушений и формированию аллергического воспаления [1–3]. Нарушение гидратации рогового слоя эпидермиса является основной причиной патологической десквамации эпителия и ксероза. Поскольку корнеоциты представляют собой клетки, лишенные ядра, дерматологи до последнего времени не относились к роговому слою с должным вниманием. Но оказалось, что, воздействуя на роговой слой, можно не только добиться косметических эффектов, но и облегчить симптомы кожного заболевания, улучшить результат от медикаментозного лечения и повысить качество жизни больного.

Основа ухода за кожей при кожных заболеваниях — «корнеотерапия», система восстановления функционирования и целостности рогового слоя. В современных условиях грань между косметическими и лекарственными средствами постепенно стирается ввиду усложнения рецептуры косметологических препаратов. Современные косметические средства могут влиять на физиологические процессы в коже так же, как это делает фармацевтический препарат. Мастерство дерматолога основано на его умении использовать в терапии различные активные и индифферентные средства наружной терапии, добиваясь максимального успеха.

В поддержании водного баланса участвуют многочисленные структуры, регулирующие скорость трансэпидермальной потери воды и осуществляющие поступление воды из дермы в эпидермис. Очевидно, что для полноценно-

го функционирования кожи необходима опорная структура корнеоцитов, при ее нарушении увеличивается трансэпидермальная потеря воды, что ведет к гиперплазии эпидермиса и гиперкератозу. Роговой слой служит сенсором для подлежащих слоев [1]. В эпидермисе контроль за водным балансом осуществляет роговой слой и компоненты рогового слоя эпидермиса (натуральный увлажняющий фактор, липиды кожи, кожное сало и кератин) [3].

Кожа начинает обезвоживаться именно с эпидермиса. Происходит это из-за того, что эпидермис лишен кровеносных сосудов, которые могли бы пополнять в нем запасы влаги, поэтому основную часть жидкости эпидермис получает из дермы. До последнего времени считалось, что вода просачивается в верхние слои кожи по закону перфузии. Свободные аминокислоты, образующиеся при разрушении белка филагрина, поддерживают в корнеоцитах высокое осмотическое давление, что вызывает приток воды, которая сохраняется даже при пониженной влажности окружающей среды [4]. Однако в последние годы установлено, что в поддержании нормального уровня гидратации эпидермиса важное значение имеет также механизм облегченной диффузии, т.е. попадание молекул воды через водные каналы, названные аквапоринами. Аквапорины представляют собой мембранные белки, формирующие сквозные поры на поверхности клеток, через которые проходит вода, а также небольшие водорастворимые соединения, такие как глицерин и мочевины. За открытие этих белков в 2003 г. группе американских ученых во главе с Питером Эгром присуждена Нобелевская премия по химии [3].

Достигнув поверхности кожи, вода стремится к испарению, однако этому препятствует роговой слой. Несмотря на низкое содержание воды в роговом слое — 15–20%, сохранение влаги одна из основных его функ-

ций [5]. Непроницаемость рогового слоя обусловлена барьерными свойствами кератина, ацилцерамидов и кожного сала. Эпидермис достаточно хорошо проницаем по направлению к своей поверхности и почти непроницаем в обратном направлении. При этом вода и водорастворимые вещества сквозь эпидермис проникают с большим трудом, тогда как жирорастворимые вещества значительно легче [6, 7]. Чтобы оценить важную роль рогового слоя эпидермиса в сохранении влаги в коже, необходимо четко знать его строение.

Роговой слой представляет собой конечный продукт дифференцировки кератиноцитов эпидермиса. В тонкой коже он состоит из 15–20 слоев роговых чешуек, в толстой из сотен слоев. Чешуйки располагаются колонками друг над другом, и каждая чешуйка в проекции покрывает 9–10 клеток базального слоя [8]. Корнеоцит имеет 6-угольную форму и каждой из шести сторон контактирует с соседними корнеоцитами, такое строение можно сравнить со «стеганым одеялом» [4]. Роговой слой эпидермиса имеет уникальное строение, которое называют «brick and mortar» («кирпич и цемент»), где роль «кирпичей» играют роговые клетки, а «цемента» — межклеточные липиды. На поперечном срезе роговой слой представляется рыхлым, пористым, однако это только видимость. Такое впечатление создается за счет межклеточных пространств, которые составляют значительную часть рогового слоя. Однако все они заполнены особым веществом, склеивающим их в непреодолимую преграду липидами-ацилцерамидами, которые относятся к классу сфинголипидов, или церамидов [6, 7]. Впервые сфинголипиды были выделены из мозговой ткани, поэтому свое второе название — церамиды — они получили от латинского слова *cerebrum* (мозг). Позже было установлено, что церамиды участвуют в построении эпидермального барьера, формируя липидную про-

слойку между роговыми чешуйками. Молекулы церамидов и фосфолипидов имеют гидрофильные «головы» (фрагменты, любящие воду) и липофильные «хвосты» (фрагменты, предпочитающие жиры). В водной среде молекулы полярных липидов самостоятельно группируются таким образом, чтобы гидрофобные хвосты были спрятаны от воды, а гидрофильные головы, напротив, были обращены в водную среду. Если таких липидов мало (и если смесь липидов и воды хорошо встряхнуть), то образуются шарики (липосомы). Это свойство полярных липидов используется в косметической промышленности при производстве липосом [5].

Церамиды состоят из жирного спирта сфингозина (образует «голову») и одной жирной кислоты («хвост»). Если в жирной кислоте имеются двойные связи, то она называется ненасыщенной, если двойных связей нет, то говорят, что кислота насыщенная. В зависимости от того, какая жирная кислота прикреплена к голове церамида, липидные пласты, построенные из них, получаются более или менее жидкими. Самые твердые (кристаллические) липидные пласты образованы церамидами с насыщенными хвостами. Чем длиннее хвост церамида и чем больше в нем двойных связей, тем более жидкими получаются липидные структуры [9–11]. Помимо рассмотренных выше межклеточных липидных пластов, в роговом слое обнаружены липиды, ковалентно связанные с корнеоцитами. Это особые длинноцепочечные церамиды, хвосты которых представлены жирными кислотами, имеющими в своей цепочке более 20 атомов углерода. Длинноцепочечные церамиды выполняют роль заклепок, скрепляя соседние липидные пласты. Благодаря им многослойная липидная прослойка не расслаивается и представляет собой целостную структуру. Церамиды в последнее время стали очень популярными ингредиентами в косметике. Популярность церамидов объясняется той ролью, которую они играют в поддержании целостности эпидермального барьера.

Благодаря наличию многослойной липидной прослойки между роговыми чешуйками, роговой слой способен эффективно защищать кожу не только от проникновения посторонних веществ извне, но и от обезвоживания. Диффузия воды через сухие полутвердые кератиновые пластинки, склеенные в сплошную массу церамидами, резко снижается,

по сравнению с наполненными жидкостью живыми клетками.

Основными продуцентами межклеточного цемента являются гранулы Орланда клеток зернистого слоя [6, 7]. Именно они путем экзоцитоза выделяют свое содержимое в межклеточное пространство, где оно превращается в богатый липидами межклеточный цемент с пластинчатым строением. Таким образом, при ороговении происходит формирование гидрофобного эпидермального барьера, который не только препятствует проникновению в кожу вредных веществ, но и участвует в регуляции водного гомеостаза в дерме [4].

Кроме механизма биомеханической непроницаемости рогового слоя, влажность кожи поддерживают влагоудерживающие структуры.

Эпидермальные влагоудерживающие структуры кожи

1. Натуральный увлажняющий фактор (natural moisturizing factor, NMF) — это целый комплекс органических молекул на поверхности корнеоцитов, обладающий способностью связывать воду. К нему относятся свободные аминокислоты (40%); пироглутамат натрия (12%); мочевины (7%); аммиак, креатинин и др. органические соединения (17%); магний (1,5%); калий (4%); кальций (1,5%); натрий (5%); молочная и лимонная кислоты, ионы хлорида и фосфата (12%). Нарушение их баланса влечет за собой изменение состава NMF и, как следствие, неспособность кожи удерживать влагу. От количества влаги, связанной с NMF, зависит и эластичность рогового слоя. Доказано, что в жирной и нормальной коже больше NMF, чем в сухой [5].

Снижение синтеза филагрина, которое наблюдается, в частности, при ихтиозе и атопическом дерматите, приводит к уменьшению содержания аминокислот в составе NMF и уменьшению водоудерживающей способности кожи. Так как для работы ферментов, участвующих в гидролизе филагрина, необходимо достаточное количество влаги, при развитии сухости рогового слоя образование аминокислот NMF также снижается. В результате получается замкнутый круг, приводящий к хронической сухости кожного покрова.

Минеральный состав натурального увлажняющего фактора меняется в зависимости от времени года, и именно эти изменения вызывают снижение влажности рогового слоя в зимний период. В частности, в зимний период в роговом

слое значительно понижается уровень калия, натрия, хлоридов и солей молочной кислоты [5].

При частом умывании горячей водой с мылом из NMF могут вымываться аминокислоты и минеральные вещества, что тоже приводит к развитию ксероза. Наиболее опасно сочетание «вымывания», например длительного нахождения в горячей ванне, и воздействия растворителей и агрессивных поверхностно-активных веществ (ПАВ). Опасность ПАВ заключается в том, что они способны взаимодействовать с липидными пленками, поскольку в них, как и в полярных липидах, есть два участка — гидрофобный и гидрофильный, поэтому они могут встраиваться в липидный слой, обращаясь к ним своими гидрофобными «хвостами». При этом головы молекул ПАВ группируются вместе так, что в липидном слое оказываются гидрофильные, проницаемые для воды участки. Таким образом, первым следствием воздействия ПАВ на роговой слой является дегидратация липидных мембран, так называемый «Wash-Out-Effect» — эффект вымывания собственных липидов.

Длительное воздействие анионных ПАВ способствует их более глубокому проникновению вплоть до зернистого слоя эпидермиса, что приводит к разрушению клеточных мембран гранулоцитов — гранул Орланда, являющихся основной фабрикой межклеточных липидов. В результате снижается синтез липидов, необходимых для склеивания корнеоцитов [8].

Именно поэтому любые косметические процедуры, сопровождающиеся «отмачиванием» кожи с последующим ее очищением, должны завершаться применением увлажняющих средств на основе NMF [5, 14].

2. Эпидермальные межклеточные липиды (липидный барьер) — состоят из холестерина, церамидов и ненасыщенных жирных кислот (омега-3, омега-6), количество которых находится в строго определенной пропорции по отношению друг к другу. Если корнеоцит содержит лишь 3% липидов, то межклеточный цемент — 80%. По биохимическим данным в межклеточном матриксе обнаруживаются: церамиды — ~40%, свободные жирные кислоты — ~20%, холестерин и его эфиры — ~10%, холестерол — ~15%, фосфолипиды — ~5%, сквален — ~10% [4]. Холестерин предотвращает избыточную ригидность и ломкость слоя церамидов. Свободные жирные кислоты расположены вокруг

церамидов в липидном слое и способствуют поддержанию водоотталкивающей функции кожи, защищают водорастворимые компоненты рогового слоя от выщелачивания вследствие образования водно-масляной эмульсии [4, 9]. Если эта пропорция меняется, липидная прослойка между роговыми чешуйками нарушается и, как следствие, нарушается барьерная функция, влага испаряется более интенсивно. Пытаясь предотвратить избыточную потерю влаги, кожа замедляет процесс физиологической десквамации, и клетки начинают скапливаться на поверхности. Внешне это проявляется избыточным шелушением, утолщением рогового слоя, сероватым оттенком. Ярким примером такого процесса является себорей. При себорее в кожном сале уменьшается концентрация линолевой кислоты, что также приводит к нарушению целостности кожного барьера и возникновению адаптивной реакции в виде увеличения количества роговых клеток [12].

Среди липидов поверхности кожи выявляются эпидермальные липиды и липиды сальных желез. Эпидермальные липиды составляют меньшую часть. Главные компоненты эпидермальных липидов — свободный холестерин и его эфиры — образуются при распаде оболочек клеток рогового слоя. Доказано, что эпидермальные липиды поверхности кожи не оказывают большого влияния на гидратацию кожи, но представляют собой ограничивающую мембрану для водного обмена [4, 6, 7].

Интересно, что липидный состав рогового слоя неоднороден. Концентрация фосфолипидов уменьшается по направлению к поверхности, тогда как содержание нейтральных липидов и церамидов, наоборот, повышается [4].

Изменение состава эпидермальных липидов происходит при многих заболеваниях: атопическом дерматите, псориазе, контактном дерматите, себорее, а также при некоторых физиологических процессах. Например, при атопическом дерматите в коже нарушен обмен жирных кислот, а при ихтиозе наблюдается их снижение (табл.). В результате формируется неполноценный защитный гидролипидный слой, что также приводит к траскутанной потере воды и облегчению проникновения аллергенов и ирритантов.

3. Кожное сало. Функциональное значение кожного сала очень велико, выделяясь из секреторного отдела сальных желез, заполняя их выводные протоки и устья волосяных фолликулов, секрет

Изменение состава эпидермальных липидов

Заболевание	Церамиды	Холестерин	Свободные жирные кислоты
Атопический дерматит	Снижение	Повышение	Снижение
Псориаз	Снижение	Повышение	Снижение
Ихтиоз	Снижение	Снижение	Снижение
«Стареющая» кожа	Снижение	Снижение	Снижение
Кожа в зимнее время года	Снижение	Снижение	Снижение

распределяется по бороздкам кожи и неравномерно покрывает практически всю ее поверхность слоем 7–10 мкм. За одну неделю у здорового человека выделяется 100–200 г секрета сальных желез, а при себорее 300 г и более. На поверхности кожи кожное сало смешивается с секретом потовых желез и эмульгируется. Таким образом, формируется тонкая водно-липидная эмульсионная пленка (sebum). Водно-липидная мантия подобно восковому налету предохраняет от избыточного солнечного излучения, переувлажнения, вредных воздействий внешней среды, инфекций, препятствует испарению воды и высвобождает глицерин, который связывает воду из атмосферного воздуха и удерживает у поверхности кожи [12, 13].

4. Кератин — конечный продукт жизнедеятельности эпидермиса, характеризуется стойкостью по отношению к механическим, физическим и химическим факторам. По мнению некоторых авторов, кератин, как все белки, является коллоидом — в воде набухает и связывает молекулы воды [14].

При нарушении одной или нескольких влагоудерживающих структур (дефицит компонентов, структурные изменения и т. д.) уровень воды в роговом слое падает. Происходит нарушение его структуры, что влечет за собой и нарушение барьерных свойств. Это означает, что роговой слой перестает быть непроницаемой преградой для воды и ее испарение усиливается. Через нарушенный барьер могут легче проникать микроорганизмы, химические факторы агрессии, которые дополнительно поддерживают раздражение и воспаление кожи. Сухость кожи — неизменный симптом различных кожных заболеваний, таких как атопический дерматит, псориаз, экзема и т. д. В последние годы стала преодолевать необоснованная позиция среди практикующих врачей, касающаяся пренебрежения таким важным аспектом, как уход за кожей и восстановление ее барьерных функций у больных дерматозами. Поэтому во второй части статьи речь пойдет не только о вспомогательной терапии

космецевтики во время обострения, но и об очень важном вопросе — закреплении ремиссии путем активного восстановления целостности кожи и ее нормальной функции с помощью лечебно-косметических средств. ■

Литература

1. Ломакина Е. А. Роль барьерной функции кожи в патогенезе некоторых дерматозов // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2009, № 2. С. 87–90.
2. Калюжная Л. Д. Атопический дерматит и сухость кожи // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2009, № 1. С. 27–18.
3. Ткаченко С., Эрнандес Е. Акваторины в регуляции водного баланса кожи // Косметика и медицина. 2011, № 2. С. 26–33.
4. Мядлец О. Д., Адакевич В. П. Морфофункциональная дерматология. М.: Медлит, 2006. 752 с.
5. Марголина А. А., Эрнандес Е. И., Зайкина О. Э. Новая косметология. М., 2002. 208 с.
6. Кошевенко Ю. Н. Кожа человека. Т. 2. М.: Медицина, 2008. 754 с.
7. Кошевенко Ю. Н. Кожа человека. Т. 1. М.: Медицина, 2006. 360 с.
8. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии) / Под. ред Н. Г. Короткого. Тверь: «Губернская медицина», 2001. 528 с.
9. Cork M. J., Robinson D. A., Vasilopoulos Y. et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions // J Allergy Clin Immunol. 2006; 118 (1): 3–21.
10. Dobrev H. Scientific Researches of the Union of Scientists // Series D. Medicine, Pharmacy and Stomatology. 2002; 1: 107–10. Plovdiv.
11. Norlen L., Nicander I., Lundh Rozell B. et al. Inter- and intra-individual differences in human stratum corneum lipid content related to physical parameters of skin barrier function in vivo // J Invest Dermatol. 1999; 112 (1): 72–77.
12. Roh M., Han M., Kim D., Chung K. Sebum Output as a Factor Contributing to the Size of Facial Pores // Br J Dermatol. 2006; 155 (5): 890–894.
13. Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В. Сухость кожи. Причины возникновения. Принципы коррекции // Журнал дерматовенерологии и косметологии. 2002, № 1. С. 23–25.
14. Эрнандес Е. И. Увлажнение кожи. М.: ООО «Фирма Клавель», ООО «Школа косметических химиков», 2007. 32 с.

Остеопороз: залог безопасности лечения бисфосфонатами – правильная диагностика

Остеопороз в Российской Федерации, как и во всем мире, представляет собой одну из актуальных проблем здравоохранения. Более чем у 10 млн россиян в возрасте 50 лет и старше выявляется это заболевание. В преддверии Всемирного дня борьбы с остеопорозом, введенного по инициативе ВОЗ в 1997 г., руководитель Научно-клинического центра остеопороза Центрального института травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова, докт. мед. наук, проф. Светлана Семеновна Родионова рассказывает о ситуации с заболеваемостью остеопорозом в России, а также о последних тенденциях в сфере лечения.

Существует точка зрения, что значимость проблемы остеопороза в нашей стране зачастую переоценивается.

Значимость остеопороза — это, прежде всего, его последствия в виде переломов различной локализации. По экспертным оценкам ВОЗ, число переломов, связанных с остеопорозом, будет увеличиваться во всех странах мира. Полагают, что к 2020 году 50% женщин в менопаузе будут иметь тот или иной перелом, возникший на фоне остеопороза, в том числе у 25% этих женщин вероятен перелом позвоночника, а у 15% — перелом бедра. Ожидается, что к 2025 году общее число переломов на фоне остеопороза и стоимость их лечения увеличатся в полтора раза, а у лиц 65–74 лет их число может вырасти на 87%. Это удручающие цифры и для нашей страны, где смертность пациентов с переломами шейки бедра остается высокой. Если пожилого человека с переломом проксимального отдела бедра оставить без оперативного пособия, то уже в течение первых 2–3 недель почти 70% из них погибает от осложнений. Таких больных необходимо оперировать в первые дни после перелома. Хочу отметить, что проблема остеопороза «помолодела». Раньше переломы шейки бедра у женщин старше 40 лет встречались редко, но теперь это довольно частая ситуация в травматологических отделениях.

На сегодняшний день для лечения остеопороза широко используется такой класс лекарственных препаратов, как бисфосфонаты. Однако в последнее время в профессиональном сообществе активно обсуждается вопрос безопасности их применения.

Да, действительно, с одной стороны, бисфосфонаты находят все большее применение для лечения системного остеопороза, с другой — все чаще приводятся случаи нежелательных последствий лечения. Довольно много внимания уделяется остеонекрозу челюсти, фибрилляции предсердий и подвертельным переломам бедренной кости. В ЦИТО бисфосфонаты применяют с 1978 года, конечно, самый большой срок касается первого отечественно-

го бисфосфоната ксидифона. Бисфосфонаты следующего поколения, например ибандронат, используем почти 5 лет, и должна сказать, что у нас не отмечено ни одного подобного осложнения. Уверена, что осложнения возникают только в тех случаях, когда нарушается принцип назначения бисфосфонатов. Например, их назначают пациентам с остеомалацией или при выраженной гипокальциемии, дефиците витамина D или вводят так часто, что остеопороз «переводят» в остеомалацию. В этих случаях становится возможным появление и перестроечных переломов и некроза челюсти. Последнее часто имеет место у пациентов с опухолями, у которых лечение цитостатиками сочетают с бисфосфонатами. Так вот, в ЦИТО подобных осложнений нет. Залог безопасности применения бисфосфонатов — это, в первую очередь, оценка состояния костной ткани и ее метаболизма, поэтому для введения препарата недостаточно только наличия диагноза «Остеопороз». При назначении бисфосфонатов у пациентов следует оценивать уровень кальция и фосфора крови, уровень щелочной фосфатазы, выделение кальция и фосфора с мочой. В последнее время мы уделяем большое внимание и состоянию метаболизма D₃. Это дает возможность обосновать необходимость комбинации бисфосфонатов с альфакальциолом и препаратами кальция.

Некоторые доктора могут нас упрекнуть в «удорожании» обследования. Но высокотехнологичное лечение требует и соответствующего обследования. Тем более что в аннотации любого бисфосфоната подчеркивается необходимость исключения гипокальциемии. При назначении бисфосфонатов без соответствующей коррекции метаболизма кальция и витамина D возможно усиление гипокальциемии, что провоцирует развитие вторичного гиперпаратиреоза, перестроечных переломов.

Какие клинические преимущества есть у наиболее широко применяемых в России бисфосфонатов?

Я бы не хотела делать такое сравнение, так как подобного исследования не проводила. Но могу сказать, что большинство пациентов выбирает препарат с меньшей кратностью введения. Например, ибандронат внутривенно один раз в 3 месяца предпочитают алендронату, который следует применять один раз в неделю. И, конечно, значимую роль играет фактор «разовой» цены. Часто бывает, что у пациента просто не хватает денег на препарат, который надо вводить один раз в год, а тот, что вводится один раз в 3 месяца, он может себе позволить. Конечная стоимость годового курса будет одинаковой, но на такие разовые траты могут пойти не все. И лечение с оплатой «в рассрочку» кажется большинству пациентов более привлекательным. ■

Использование ингаляций эфирными маслами в реабилитации детей с повторными заболеваниями

Н. А. Красавина*, доктор медицинских наук, доцент

А. Н. Биянов*, кандидат медицинских наук

С. Е. Старцева**

***ПГМА им. Е. А. Вагнера, **ДКГБ № 15, Пермь**

Ключевые слова: дети, повторные острые респираторные инфекции, профилактика, эфирные масла, гомеопатические препараты, каепутовое масло.

В настоящее время в практической деятельности педиатра используются много способов предупреждения простудных заболеваний, и направлены они на повышение резистентности детского организма. С этой целью используют как специфические методы — прием противовирусных препаратов, так и неспецифические — прием иммуностимулирующих, гомеопатических препаратов и витаминов. В ряде исследований доказана их эффективность в снижении заболеваемости у детей [2]. В последнее время все больший интерес у исследователей вызывает применение местных методик. Особого внимания среди них заслуживают ингаляции эфирными маслами. Известно, что эфирные масла обладают ярко выраженными антисептическими, противовирусными, бактерицидными и противовоспалительными свойствами [5, 6]. Эфирные масла можно использовать самостоятельно, без специального ингалятора, путем вдыхания их при нанесении нескольких капель масла на носовой платок или непосредственно из флакона. С помощью эфирных масел можно проводить как индивидуальную, так и коллективную профилактику.

Наиболее эффективна комбинация нескольких эфирных масел, обладающих различными взаимодополняющими свойствами и одновременно воздействующих на слизистую оболочку верхних дыхательных путей. В состав используемого в данной работе комплексного препарата эфирных масел входят следующие натуральные эфирные масла растительного происхождения:

- мятное (без ментола) (болеутоляющий, дезодорирующий, тонизирующий и легкий антисептический эффект);
- эвкалиптовое (один из сильнейших антисептиков в группе эфирных масел, широко используется в составе различных ингаляций, применяемых при респираторных инфекциях верхних дыхательных путей; оказывает иммуностимулирующее действие);
- каепутовое (обладает высокой гермицидной активностью по отношению к *Staphylococcus aureus*, противовоспалительной активностью и тонизирующим эффектом);
- винтергриновое (противовоспалительный и тонизирующий эффект);
- можжевельное (противомикробное действие);
- гвоздичное (антисептическое, противовоспалительное и болеутоляющее действие);
- левоментол (антибактериальное, противовоспалительное, болеутоляющее действие).

Мятное, эвкалиптовое и каепутовое масла — основные компоненты, другие три масла (винтергриновое, можжевельное, гвоздичное) и левоментол составляют менее 15% в исследуемой композиции эфирных масел.

В проведенных исследованиях комплексных препаратов эфирных масел отмечается положительный эффект как в лечебном, так и в профилактическом действии [1, 3, 4]. Было показано, что комплекс эфирных масел обладает достаточной эффективностью при острых ринитах и одновременно лишен отрицательных свойств сосудосуживающих препаратов, вводимых в полость носа в виде капель или спреев. Важным является отсутствие ограничений по длительности курса приема эфирных масел.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование состояло из нескольких этапов. На первом этапе проведена оценка заболеваемости дошкольников за последние три года в зависимости от фактора организованности. На втором были выбраны дети, которые уже повторно переболели ОРВИ с начала года. На третьем этапе была проведена клиническая оценка комплексного препарата эфирных масел.

В ходе исследования заболеваемость проанализирована по обращаемости в зависимости от фактора организованности у 7156 детей в возрасте 2–6 лет в Мотовилихинском районе г. Перми за 2007–2009 гг.

Нами не было установлено достоверной разницы между уровнями заболеваемости в разных возрастных группах, ее структурой и фактором организованности ($p = 1,1$). В структуре общей заболеваемости по обращаемости в течение 2007–2009 гг. у детей 4–5 лет на первом месте доминировали болезни органов дыхания (630%), на втором — инфекционная патология (80%), на третьем — патология желудочно-кишечного тракта (72,3%). Этот факт подтверждает необходимость усиления профилактики инфекционных заболеваний и заболеваний органов дыхания у дошкольников.

На втором этапе была отобрана когорта детей с повторными заболеваниями ОРВИ.

Критерии включения в когорту:

- здоровые дети в возрасте 5 лет;
- проживание в одном районе (3 ДОУ расположены рядом, одинаковы по техническим характеристикам);
- в анамнезе у детей нет аллергических заболеваний (показатель IgE — в норме);
- относятся к группе детей с повторными заболеваниями (с начала года уже переболели ОРВИ 3 раза);
- отсутствие хронических заболеваний;
- отсутствие ЛОР-патологии.

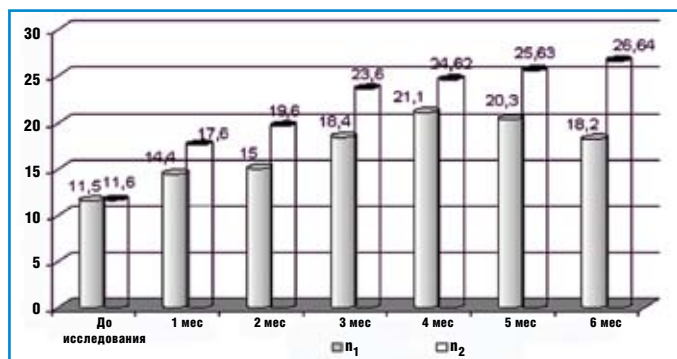


Рис. 1. Динамика уровня секреторного IgA в носоглоточных смывах

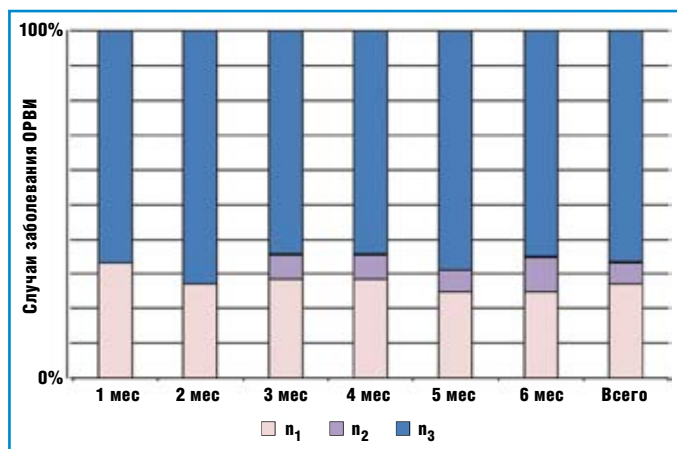


Рис. 2. Распределение случаев заболеваний у детей на фоне приема композиции эфирных масел

Критерии исключения:

- отсутствие хотя бы одного из вышеперечисленных критериев;
- участие в каком-либо другом клиническом исследовании в течение последних 3 месяцев.

Дизайн исследования: рандомизированное, проспективное, когортное исследование. Срок исследования — 6 месяцев.

На этом этапе все дети были обследованы педиатром и ЛОР-врачом, проведены лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи, взятие носоглоточных смывов на секреторный IgA и сывороточный IgE. Всего было выбрано для дальнейшего исследования 268 детей. Все они были рандомизированы на две группы:

- основная группа: 179 здоровых детей в возрасте 5 лет, которых подразделили на две подгруппы в зависимости от схемы приема композиции эфирных масел;
- контрольная группа: 89 детей, сопоставимых по возрасту и полу.

В первой подгруппе ($n_1 = 90$) эфирные масла наносили на салфетки и раскладывали в местах размещения детей. Дети вдыхали препарат в течение 20 минут: начиная первые процедуры с 5 минут, ежедневно увеличивали время процедуры на 5 минут, доводя воздействие до 20 минут (по предложенной производителем методике). Процедуру проводили 2 раза в день (утром, после прихода в сад, и вечером, перед уходом домой). Для чистоты эксперимента дети в выходные дни дома не вдыхали пары эфирных масел.

Во второй подгруппе детей ($n_2 = 89$) комплексный препарат эфирных масел также наносили на салфетки и раскладывали в местах размещения детей. Препарат дети вдыхали в течение 20 минут: начиная первые процедуры с 5 минут, ежедневно увеличивали время процедуры на 5 минут, доводя воздействие до 20 минут (по предложенной производителем методике). Процедуру проводили 2 раза в день (утром, после прихода в сад, и вечером, перед уходом домой). Дополнительно насыщали воздух парами эфирных масел во время дневного сна с помощью аромалампы. Для чистоты эксперимента дети в выходные дни дома не вдыхали пары масел.

Контрольная группа ($n_3 = 89$) была сопоставима по возрасту и полу. Детям проводили общепринятую профилактику ОРВИ — массаж, промывание полости носа и носоглотки физиологическим раствором, смазывание преддверия носа противовирусной мазью. Сроки и оцениваемые параметры аналогичны таковым в группе детей, получавших препарат эфирных масел.

На третьем этапе была проведена клиническая оценка используемой композиции эфирных масел. Были выбраны следующие критерии для оценки эффективности препарата:

- ежедневный осмотр педиатром (в течение первого месяца) и оценка состояния здоровья, в том числе носового дыхания;
- оценка по 3-балльной шкале переносимости препарата по наличию/отсутствию аллергических реакций и других побочных эффектов;
- ЛОР-осмотр в начале исследования, далее — в конце каждого месяца;
- взятие носоглоточных смывов на секреторный IgA — в начале и в конце каждого месяца;
- определение сывороточного IgE в начале исследования, далее — каждый месяц;
- общий анализ крови — в начале исследования и каждый месяц;
- оценка заболеваемости — каждый месяц.

Результаты исследования

В течение всего срока наблюдения ни у кого из детей не было местных реакций на препарат. У одного ребенка из второй подгруппы была замечена аллергическая реакция на коже. После отмены препарата сыпь исчезла. Данный ребенок (1,12%) выбыл из исследования, таким образом, во второй группе наблюдения осталось 88 детей. Из общей группы детей, получавших эфирные масла, это составило 0,55%. Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости используемой композиции эфирных масел в 99,45% случаев.

Оценка безопасности комплекса эфирных масел проводилась на основе мониторинга показателей общего анализа крови (ОАК), уровня IgE до начала исследования и в конце каждого месяца наблюдения. В двух исследуемых подгруппах показатели достоверно не отличались, поэтому для удобства подсчета они были объединены в одну группу.

При анализе показателей ОАК существенных изменений в динамике наблюдения не выявлено. Показатели находились в пределах нормы. Оценка безопасности используемой композиции эфирных масел проводилась по результатам изучения влияния препарата на содержание IgE (табл.).

У всех детей содержание IgE исходно и в динамике было в пределах нормы, что говорит об отсутствии у данной композиции эфирных масел аллергизирующих свойств.

Для изучения местного иммунного ответа проводился анализ уровня секреторного IgA в носовых смывах методом иммуноферментного анализа. Как видно на рис. 1, более высокий уровень, быстрая динамика и стабильный показатель секреторного IgA в носовых смывах определялись у детей второй группы. Возможно, это связано с более

Динамика и уровень IgE в сыворотке крови детей (МЕ/мл) в двух подгруппах ($n_1 + n_2$)

До исследования	1-й месяц	2-й месяц	3-й месяц	4-й месяц	5-й месяц	6-й месяц
90,3 ± 11,8	89,4 ± 10,6	92,8 ± 11,1	86,6 ± 10,4	85,6 ± 10,7	87,6 ± 10,8	88,6 ± 10,9

Таблица

длительным воздействием эфирных масел на ребенка. Кроме того, свидетельствует о хорошем местном иммунном ответе.

Была проанализирована заболеваемость детей в период применения комплексного препарата эфирных масел (рис. 2). Как видно на рисунке, наименьшее число заболеваний отмечено во второй подгруппе. Количество заболевших детей было в 4,5 раза меньше, чем в первой подгруппе, и в 11 раз меньше, чем в контрольной группе. В первой подгруппе зарегистрировано в 2,5 раза меньше заболеваний по сравнению с контрольной группой. В целом в подгруппах, где дети получали эфирные масла ($n_1 + n_2$), заболевших было в 2 раза меньше, чем в контрольной группе.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности комплексных препаратов эфирных масел. Эффективность составляет 74,4% в случае проведения ароматерапии 2 раза в день, а при дополнительном применении эфирных масел во время дневного сна эффективность возрастает до 94,32%. Персонал ДОО отметил удобство приема препарата, что немаловажно при проведении профилактических мероприятий в организованных детских коллективах.

Выводы

- Полученные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости и низкой аллергенности используемой в данной работе композиции эфирных масел (композиция мятного, эвкалиптового, каепутового, винтергренового, можжевельного, гвоздичного масел и левоментола).
- Увеличение секреторного IgA в носоглоточных смывах свидетельствует о хорошем местном иммунном ответе при применении данного комплекса эфирных масел.
- Применение данной композиции эфирных масел 2 раза в день в течение 6 месяцев позволило снизить заболеваемость детей ОРВИ в 2 раза по сравнению с контрольной группой, а при дополнительном применении эфирных масел во время дневного сна — в 11 раз.

- Комплексный препарат эфирных масел оказался эффективным у 74,4% детей с повторными ОРВИ, а при пролонгированном воздействии (дополнительно во время дневного сна) — у 94,32% детей.

Таким образом, полученные результаты доказывают хорошую переносимость, безопасность, низкую реактогенность и удобство приема предложенной композиции эфирных масел, что позволяет рекомендовать препарат на основе входящих в состав данной композиции компонентов (эфирных масел) к применению у детей с повторными заболеваниями ОРВИ. ■

Литература

1. Горелова Ж.Ю., Плац-Колдобенко А.Н., Миронова Л.С., Буданцева С.В. Опыт использования масла «Олбас» в профилактике острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. № 6. С. 103–106.
2. Заплатников А.Л. Новые возможности профилактики и лечения ОРВИ у детей: эффективность и безопасность / Материалы научно-практической конференции «Фармакотерапия в педиатрии-2005». М., 2005. С. 10.
3. Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В., Сапаева Н.В., Богомилский М.Р. Альтернатива топическим деконгестантам при симптоматическом лечении острого ринита у детей // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6, № 5. С. 92–95.
4. Радциг Е.Ю., Богомилский М.Р., Ермилова Н.В. Ингаляции эфирными маслами — способ профилактики респираторных вирусных инфекций в организованных детских коллективах // Лечащий Врач. 2009. № 9. С. 92–94.
5. Chaieb K., Hajlaoui H., Zmantar T. et al. The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (Syzigium aromaticum L. myrtaceae): a short review // Phytother. Res. 2007. V. 21. P. 501–506.
6. Cermelli C., Fabio A., Fabio G., Quaglio P. Effect of eucalyptus essential oil on respiratory bacteria and viruses // Curr. Microbiol. 2008. V. 56 (1). P. 89–92.



Композиция натуральных эфирных масел

- Обладает бактерицидным действием.
- Эффективно и удобно для проведения профилактики простудных заболеваний в организованных детских коллективах.
- Рекомендовано к применению у детей с повторными заболеваниями ОРВИ.
- Способствует развитию местного иммунного ответа.
- Безопасно в применении: обладает низкой реактогенностью.
- Не оставляет следов на тканях — можно наносить на салфетки, детские игрушки и т. п.



Рекомендуйте
в «сезон простуд»

Эффективное и безопасное средство профилактики простудных заболеваний и их осложнений у детей



www.akvion.ru

Не является лекарством. Реклама

Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодуляторов топического и системного действия при хроническом простом бронхите и хронической обструктивной болезни легких

Е. И. Алтынбаева*, кандидат медицинских наук

С. Н. Теплова**, доктор медицинских наук, профессор

Г. Л. Игнатова***, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Родионова***, кандидат медицинских наук

А. Н. Егоров*

***ФГУЗ ЦМСЧ-71 ФМБА, Поликлиника № 3, Озерск, Челябинская область**

****ЧГМА, ***УГМАДО, Челябинск**

Ключевые слова: ХОБЛ, цитокины, Т-хелперы, IL-17, алармины, хронический бронхит, ИРС® 19, Имунорикс.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается чрезвычайно распространенной болезнью, смертность от которой продолжает увеличиваться (Авдеев А. Н., 2007; Чучалин А. Г., 2010). Основной причиной развития заболевания является вдыхание раздражающих веществ и прежде всего курение (Calverley P. M. A., 2007; Визель А. А., 2009; Barnes P. J., 2010). В основе развития патофизиологических изменений при ХОБЛ лежит хроническое воспаление в дыхательных путях, приводящее к деструктивным изменениям в легочной паренхиме, ремоделированию легочной ткани и развитию необратимой бронхиальной обструкции. Воспаление развивается по всей дыхательной трубке и обусловлено воздействием поллютанта на генетически восприимчивого человека (Buist A. S., 1996; Викторова Т. В., 2004; Shaker S. B. et al., 2005). Длительное и интенсивное курение при ХОБЛ воздействует в первую очередь на слизистую оболочку ротовой полости, омываемую слюной, на бронхолегочную систему организма и состояние мукозоассоциированной лимфоидной ткани (Barnes P. J., 2003, 2006). Слизистые оболочки верхних дыхательных путей являются входными воротами и постоянной областью персистенции различных микробных возбудителей. Пограничное положение слизистых мембран определяет их ведущую роль в антимикробном ответе организма, тип которого зависит от характера антигена и меняется под влиянием различных агентов внешней биологически агрессивной среды (Теплова С. Н., Алексеев Д. А., 2002).

Общепризнанно (GOLD 2006, 2007, Авдеев А. Н., Чучалин А. Г.) ведущее значение курения в развитии ХОБЛ и персистенции

воспалительного процесса в бронхах в результате активации иммунных механизмов и усиления секреции эндогенных провоспалительных факторов (Суркова Е. А., Кузубова Н. А., Сесь Т. П., Тотолян Арег А., 2010). Успехи в развитии лабораторных высокотехнологичных методов исследований определяют возможность точного количественного анализа иммунных белков, продуцируемых на уровне мукозоассоциированной лимфоидной ткани в респираторном тракте, в слюнной жидкости, как в условиях нормы, так и при развитии патологии. Изучение иммунных показателей слюны представляет интерес в связи с неинвазивным взятием исследуемого материала и с непосредственным воздействием табачного дыма на слизистые оболочки ротовой полости, вызывающего изменения функциональной активности мукозаливарного барьера и мукозоассоциированной ткани данной индуктивной зоны мукозального иммунитета.

ХОБЛ — одна из ведущих причин заболеваемости и летальности. Основная причина смерти больных ХОБЛ — тяжелое обострение заболевания и/или острая дыхательная недостаточность. Вирусные инфекции бронхиального дерева являются самой частой причиной обострения ХОБЛ (Ball, 1995), хотя немалую роль играют и неинфекционные факторы (сердечная недостаточность, тромбоэмболии и др.).

Для практической пульмонологии является важным вопрос фармакологической профилактики обострений ХОБЛ и хронического простого бронхита (ХПБ) на ранних стадиях болезни. Не изучено влияние иммуномодуляторов различных типов действия у работающих на крупном радиохимическом предприятии для профилактики инфекционно-воспалительных респираторных эпизодов. Это стало предметом нашего изучения.

Проблема профилактики обострений у больных ХОБЛ на ранних стадиях болезни с целью замедления ее про-

грессирования является чрезвычайно актуальной для лиц, работающих на промышленных предприятиях. Для ХОБЛ характерно медленное, но неуклонное прогрессирование бронхообструкции, приводящее к запоздалой диагностике заболевания и назначению лечения. Бессимптомное или стертое течение заболевания в первые 10–15 лет, когда терапия наиболее перспективна, диктует необходимость принципиально новых подходов к диагностике, лечению и разработке эффективной системы профилактики ХОБЛ. Данная проблема представляется особенно важной для пациентов, живущих и работающих в условиях экологической и производственной агрессии.

В современной литературе признается важная роль респираторных вирусов при обострениях ХОБЛ в холодный период года (Шмелев Е. И., 2007). В связи с этим нами для профилактики обострений у лиц с ХПБ и ранними формами ХОБЛ был выбран интраназальный спрей ИРС® 19. Выбор препарата был обусловлен данными литературы о высокой эффективности ИРС® 19 для профилактики сезонных обострений респираторных заболеваний (Земсков А. М., Караулов А. В., 1998). Его действие не изучено с точки зрения профилактики респираторных обострений у больных с ранними формами ХОБЛ, работающих в условиях радиохимического производства.

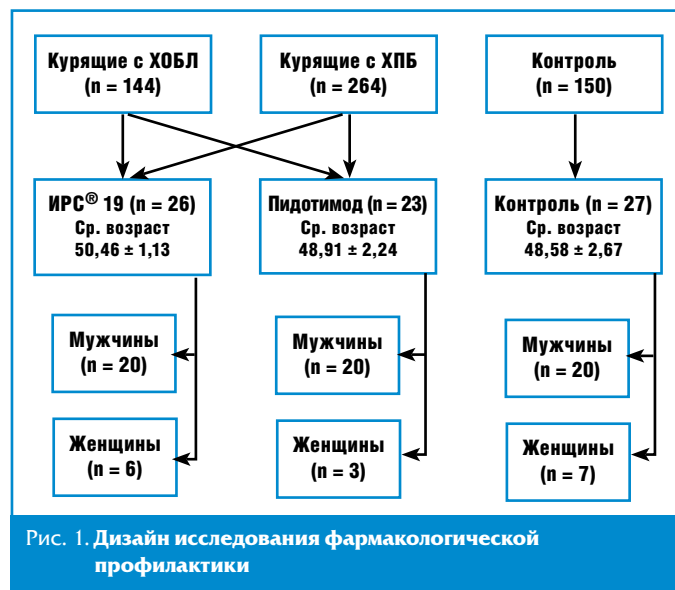
ИРС® 19 — смесь лизатов бактерий, иммунобиологический препарат, который повышает естественный иммунитет, усиливает факторы неспецифической противомикробной защиты: повышает фагоцитарную активность макрофагов, активность лизоцима, усиливает продукцию эндогенного интерферона. При распылении ИРС® 19 образуется мелкодисперсный аэрозоль, который покрывает слизистую оболочку носа, что приводит к быстрому развитию местного ответа со стороны слизистой оболочки и мукозоассоциированной лимфоидной ткани.

Целью исследования является оценка терапевтической эффективности и изменений некоторых показателей мукозального иммунитета при использовании иммуномодуляторов топического и системного действия у пациентов с ХПБ и ХОБЛ, работающих на радиохимическом производстве.

Материалы и методы

Настоящее исследование проводится с 2006 года и по настоящее время в отделении профилактики ФГУЗ ЦМСЧ-71 ФМБА России в рамках периодического медосмотра работников радиохимического производства ПО «Маяк». Под постоянным наблюдением в течение последних 10 лет находится контингент пациентов с ХОБЛ I и II стадий (144 человека, из них мужчин — 115, женщин — 29; средний возраст $50,87 \pm 1,14$ года) и ХПБ (264 человека, мужчин — 198, женщин — 66; средний возраст $49,67 \pm 1,14$ года). Из них в настоящее исследование путем рандомизации с помощью компьютерного генератора случайных чисел было включено и углубленно обследовано клинически, инструментально, лабораторно, иммунологически 49 (мужчин — 40, женщин — 9). В качестве контрольной группы было отобрано 27 здоровых человек того же возраста и пола, работающих в тех же условиях, не курящих, без признаков респираторной патологии (средний возраст — $48,58 \pm 2,67$ года) (рис. 1).

Диагноз ХПБ устанавливался на основании Российского консенсуса по хроническому бронхиту (Шмелев Е. И., 1997; Лещенко И. В. и соавт., 2001). Диагноз ХОБЛ у работающих на радиохимическом предприятии устанавливался в соответствии со стандартами диагностики GOLD (2003), Федеральной программой «Хроническая обструктивная болезнь лег-



ких» (2004) и Стандартами по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (2005) на основе определения спирографических показателей, которые являются «золотым» стандартом диагностики и мониторинга прогрессирования заболевания.

Основную группу для изучения воздействия ИРС® 19 составили 26 человек, средний возраст которых $50,46 \pm 1,13$ года; у всех обследованных индекс курильщика был выше 240. Пациенты получали препарат ИРС® 19, ежедневно впрыскивая по одной дозе в каждый носовой ход два раза в день (утром и вечером) в течение 1 месяца в весенний период.

Основную группу для исследования действия Имунорикса (пидотимода) для сезонной профилактики острых респираторных инфекций составили курильщики с ХПБ и ХОБЛ I и II стадий вне обострения — 23 человека, средний возраст которых составил $50,46 \pm 1,13$ года; среди них было 20 мужчин (80%) и 3 женщины (20%); у всех обследованных индекс курильщика был выше 240. Режим профилактического назначения препарата Имунорикс (пидотимод) был следующий: в дозе 800 мг (2 флакона) 1 раз в сутки вне приема пищи в течение 14 дней в осенний сезон года с последующим диспансерным наблюдением в течение 6 месяцев с целью контроля эффективности терапии.

Исследованы уровни цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-17, ИФН-гамма), аларминов (ИЛ-1 бета, лактоферрина) в слюне, а также IgG2 до и после профилактического назначения иммуномодуляторов в отделении профилактики в период ремиссии. Уровни иммунных белков в слюне определяли с помощью иммуноферментного метода с использованием тест-систем для исследования биологических жидкостей производства Bender MedSystem, Австрия. Количественную оценку ИФН-гамма, ИЛ-1 бета и лактоферрина, IgG2, ИЛ-8 в слюне проводили при помощи наборов для определения уровня этих пептидов в сыворотке крови и других биологических жидкостях (слюне, сперме, спинномозговой жидкости) российского производства. Результаты регистрировали на планшетном спектрофотометре Multiscan Plus (Labsystems) при длине волны 450 нм.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ Statistica, версия 6. Межгрупповые сравнения проводились согласно тестам Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1

Частота респираторных эпизодов до и после применения ИРС® 19

	До профилактического лечения		После профилактического лечения		p
	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	Me(Q ₂₅ -Q ₇₅)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	Me(Q ₂₅ -Q ₇₅)	
ИРС® 19	3,00 ± 0,21	3 (1-6)	1,50 ± 0,16	2 (1-4)	< 0,05
Контроль	2,7 ± 0,18	3 (1-5)	2,7 ± 0,18	3 (1-5)	–

Таблица 2

Спирометрические показатели через один месяц после проведения фармакологической профилактики препаратом ИРС® 19

Спирометрические показатели	До применения ИРС® 19	После применения ИРС® 19	P1
FEV1/FVC, %	71,5 ± 4,3	74,3 ± 5,3	< 0,1
FEV1, % долж.	70,0 ± 5,2	73,2 ± 5,5	< 0,1

P1 – достоверность различий до и после приема ИРС® 19.

Результаты и обсуждение

Нами проведен анализ частоты обострений заболевания до и после приема ИРС® 19 (табл. 1). В контрольной группе, не получавшей ИРС® 19, а также в основной группе до лечения число обострений составляло в среднем 3 случая. После проведенного цикла назначения ИРС® 19 число обострений снизилось в полтора раза в течение полугодового наблю-

дения, в то время как в контрольной группе число респираторных эпизодов осталось на прежнем уровне. По мнению Шмелева Е.И. (2006), применение ИРС® 19 у больных ХОБЛ в стабильном состоянии представляется перспективным, т. к. наряду с профилактикой обострений ИРС® 19 обладает способностью ограничивать колонизацию слизистых оболочек респираторного тракта микроорганизмами, что с учетом обсуждавшихся патогенетических связей может влиять на прогрессирование основного заболевания.

В клинической картине после применения препарата ИРС® 19 одышка, кашель, сухие хрипы при аускультации существенно не изменились. Достоверных изменений спирометрических показателей также не установлено.

В соответствии с рекомендациями экспертов Европейского респираторного общества, целями профилактики ХОБЛ являются: облегчение симптомов заболевания, улучшение функции легких, повышение переносимости физической нагрузки, улучшение общего состояния здоровья, предотвращение и эффективная терапия обострений, предотвращение прогрессирования заболевания, снижение смертности (Wijkstra P. J., Jones P. W., 1997).

Таблица 3

Частота респираторных эпизодов до и после применения Имунорикса (пидотимода)

	До профилактического лечения		После профилактического лечения		p
	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	Me(Q ₂₅ -Q ₇₅)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	Me(Q ₂₅ -Q ₇₅)	
Имунорикс	3,00 ± 0,20	3 (1-6)	0,0 ± 0,00	0 (0-0)	< 0,05
Контроль	2,7 ± 0,18	3 (1-5)	2,7 ± 0,18	3 (1-5)	–

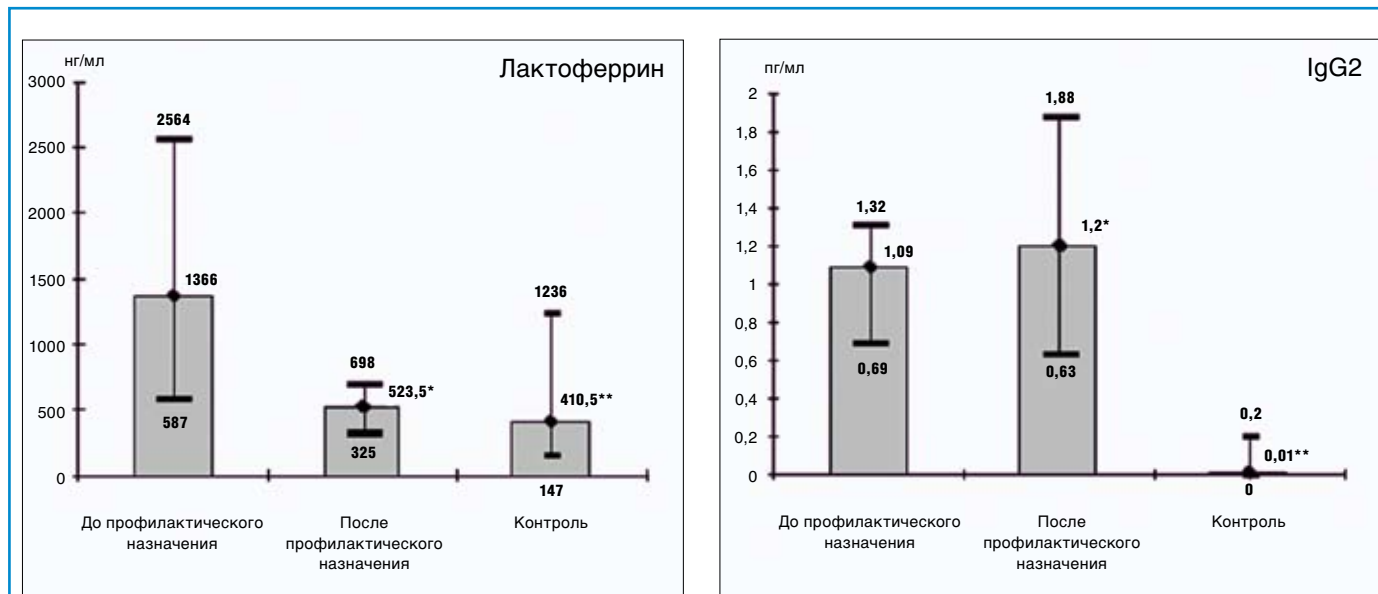


Рис. 3. Показатели секреторного иммунитета (Лактоферрин нг/мл, IgG2 мкг/мл) до и после назначения ИРС® 19

Далее нами проанализированы спирометрические показатели через 1 месяц после проведения фармакологической профилактики препаратом ИРС® 19. Полученные данные приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 3, динамика спирометрических показателей в группе принимавших препарат фармакологической профилактики ИРС® 19 сопровождалась тенденцией к повышению последних.

После проведенного цикла профилактического лечения с помощью препарата ИРС® 19 у пациентов с ХПБ и ХОБЛ показатели адаптивного и врожденного иммунитета на уровне мукозального компартмента иммунной системы, свидетельствующие о выраженном нарушении иммунного гомеостаза, снизились и приблизились к значениям здоровых лиц. Уровень в слюне провоспалительного цитокина ИЛ-8 (77,2 к 12,3 пкг/мл при $p = 0,002$) упал, что представляет наибольший интерес, т. к. отражает падение уровня эндогенного провоспалительного хемокина в верхних дыхательных путях. Данный цитокин секретируется преимущественно активированными эпителиоцитами и макрофагами, и повышение его уровня в секретах может свидетельствовать о хронизации воспалительного процесса (Yamamoto C. et al., 1997) (рис. 2.).

Особый интерес представляет изучение уровня эндогенных сигналов повреждения. Так, после профилактического назначения ИРС® 19 снизился уровень лактоферрина (1366 к 523,5 нг/мл при $p = 0,004$). В свете имеющихся данных литературы, лактоферрин рассматривается в настоящее время не только как микробицидный фактор биологических жидкостей, но и как эндогенный маркер повреждения, который некоторые авторы относят к аларминам — молекулам, сигнализирующим о повреждении клеток организма (de la Rosa, Yang D., Tewary P., Varadhachary A., Opptenheim J. J., 2008).

Также было установлено, что достоверно увеличилось количество иммуноглобулинов субкласса IgG2, относящихся к противомикробным иммуноглобулинам вторичного иммунного ответа (1,2 к 1,09 мкг/мл при $p = 0,03$). При корреляционном анализе была выявлена прямая сильная связь между индексом курения (ИК) и субклассом IgG2 в слюне ($r = 0,7$ при $p = 0,03$), т. е. чем выше интен-

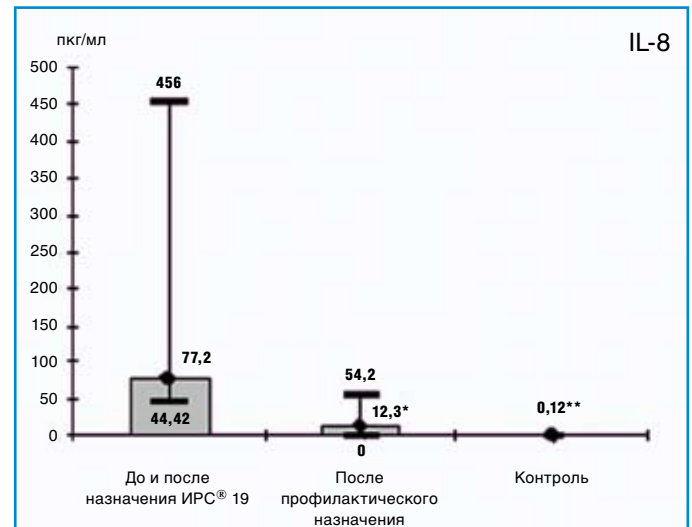


Рис. 2. Показатель секреторного иммунитета ИЛ-8 пкг/мл

сивность курения, тем выше транссудация белка из кровотока (Nadel R., 2005) (рис. 3).

В следующем фрагменте работы нами проанализирована клиническая и иммунологическая эффективность системного иммуномодулятора Имунорикс (пидотимод) у пациентов с ХПБ и ХОБЛ, работающих на радиохимическом производстве.

При анализе клинической эффективности применения системного иммуномодулятора Имунорикс (пидотимод) у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ в течение 6 месяцев эпизодов обострения заболевания отмечено не было. В контрольной группе число респираторных эпизодов осталось прежним (табл. 3). Отмечалось улучшение самочувствия пациентов, тенденция к уменьшению кашля, но достоверных различий спирограммы до и после приема препарата не выявлено.

Одним из основных факторов иммунного ответа, действующего в очаге воспаления, являются Т-хелперы (Harrington L. E., Hatton R. D., Mangan P. R., 2005). Различают Т-хелперы 1-го, 2-го и 17-го типов (Th1,

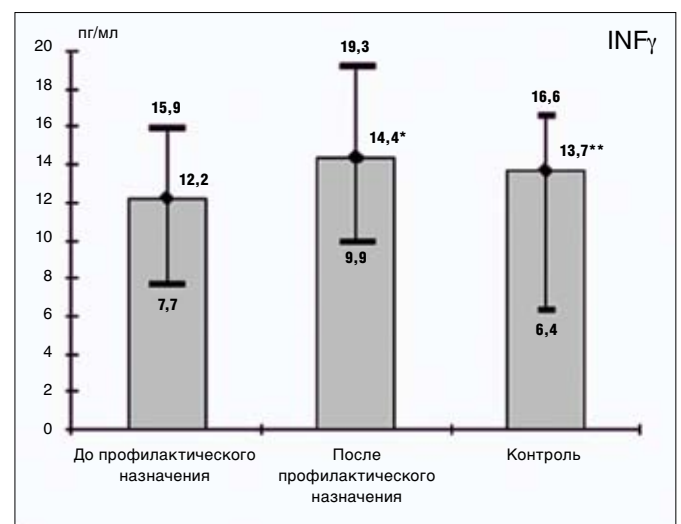
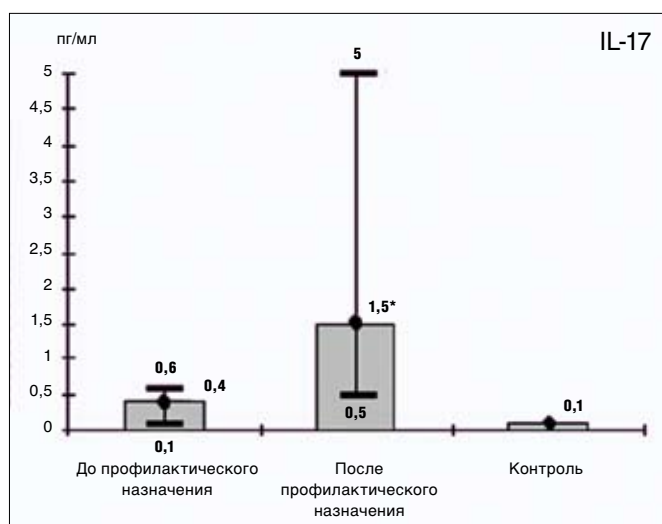


Рис. 4. Показатели секреторного иммунитета (ИЛ-17, ИФН-гамма)

Th2 и Th17), а также фолликулярные Т-хелперные клетки. При сопоставлении показателей секреторного иммунитета слюны у пациентов с хроническим простым бронхитом и ХОБЛ после цикла профилактики препаратом Имунорикс (пидотимод) в сравнении с группой, не получавшей фармакологических препаратов, было установлено повышение уровня ИЛ-17, т.е. активации секреторной функции одной из субпопуляций CD3+CD4+ лимфоцитов, а именно Т-хелперов-17. Данные популяции лимфоцитов имеют принципиальное значение в защите организма от внеклеточных патогенов в результате продукции ИЛ-17 (Ley K., Smith E., Stark M. A., 2006; Aujla S. J., 2007), который приводит к активации секреторной функции эпителиоцитов, усилению ими продукции хемокинов, способствующих эмиграции корпускулированного ингалируемого материала из верхних дыхательных путей (рис. 4).

Отмечено достоверное увеличение содержания в слюне провоспалительного цитокина ИФН-гамма — продукта активации Th1-типа, способного оказывать противовирусный эффект, ингибируя вирусную репликацию, а также активировать макрофаги, запуская их микробоцидные механизмы, тем самым отражая более высокую активность Т-хелперов-1, что может объяснить отсутствие респираторно-вирусных эпизодов у пациентов, принимавших пидотимод в профилактических целях.

Обнаруженные изменения можно расценивать как нарушение соотношения Th1- и Th2-лимфоцитов, они также могут являться патогенетическим признаком дисфункции иммунной системы при ХОБЛ, т.к. нормальная работа иммунной системы строится на балансе звеньев Th1 и Th2, основанном на равноценной продукции ими регуляторных цитокинов.

Проведенными исследованиями показана клиническая и иммунологическая эффективность применения фармакологических методов профилактики катаральных обострений препаратами ИРС® 19 и Имунорикс (пидотимод) у пациентов с хроническим простым бронхитом и ранними формами ХОБЛ, работающих на радиохимическом производстве. Дальнейшее изучение действия различных иммуномодуляторов на частоту катаральных обострений хронической обструктивной болезни легких может обосновать патогенетическую терапию заболевания. ■

Литература

- Хронические обструктивные болезни легких: Федеральная программа Министерства здравоохранения Российской Федерации Всероссийского научного общества пульмонологов. М., 2004. 73 с.
- Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа РФ: Практическое руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. / Под. ред. А.Г.Чучалина. М., 2004. 61 с.
- Хроническая обструктивная болезнь легких / Под. ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера, 2003. С. 7–18.
- Чучалин А. Г., Арион В. Я., Евсеев Н. Г. и др. Иммунокоррекция в пульмонологии. М., 1989. 256 с.
- Шмелев Е. И. Воспаление — ключевой элемент прогрессирования хронической обструктивной болезни легких // Consilium medicum. 2003. Т. 3, № 3. С. 655–657.
- Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. 2007. № 2. С. 5–9.
- Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. 2007. № 2. С. 27–30.
- Суркова Е. А., Кузубова Н. А., Сесь Т. П., Тотолян Арег А. Особенности цитокиновой регуляции очагового и системного воспаления при ХОБЛ // Медицинская иммунология. 2010. Т. 12, № 4–5, с. 340–354.
- Визель А. А., Визель И. Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: воспаление как ключевая проблема // Практическая медицина. 2009. № 3 (35). С. 22–24.
- Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Пер. с англ. под ред. Чучалина А. Г. М.: Атмосфера, 2003. 96 с.
- Теплова С. Н., Алексеев Д. А. Секреторный иммунитет. Челябинск, 2002. 200 с.
- Barnes P. J. ABC of chronic pulmonary disease. Future treatments // BMJ, 2006. Vol. 333. P. 246–248.
- Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease: New treatments for COPD // Thorax. 2003. Vol. 58, № 9. P. 803–808.
- Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations // Chest. 1995; 108: 43 S52 S.
- Calverley P. M. A. Respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 22 P. 26 S–30 s.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report/Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication № 2701. April 2001. 100 p.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease/Executive summary//Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. 2003. www.goldcopd.com [электронная публикация].
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)/Workshop Report. 2005. www.goldcopd.com [электронная публикация].
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Executive Summary 2006. Medical Communications Resources, Inc. 2006. P. 1–32.
- Yamamoto C., Yoneda T., Yoshikawa M., Fu A., Tokuyama T., Tsukaguchi K. et al. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8 // Chest. 1997. Vol. 112. P. 505–510.
- Ley K., Smith E., Stark M. A. IL-17 A-producing neutrophil-regulatory Th lymphocytes // Immunol Res. 2006. Vol. 34, № 3. P. 229–242.
- Aujla S. J., Dubin P. J., Kolls J. K. Th17 cells and mucosal host defense // Semin Immunol. 2007. № 19. P. 362–371.
- Harrington L. E., Hatton R. D., Mangan P. R., Turner H., Murphy T. L., Murphy K. M., Weaver C. T. Interleukin-17 producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages // Nat Immunol. 2005. Vol. 6, № 11. P. 1123–1132.
- Weaver C. T., Harrington L. E., Mangan P. R., Gavrieli M., Murphy K. M. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties // Immunity. 2006. Vol. 24, № 6. P. 677–688.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and prevention of COPD. NHLBI/WHO workshop report/Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. 2008. www.goldcopd.com.
- Викторова Т. В., Корытина Г. Ф., Янбаева Д. Г. Поиск генетических маркеров ХОБЛ (на примере генной сети ферментов биотрансформации ксенобиотиков) / Тезисы 14 Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 2004. С. 345.
- Buist A. S. Risk factors for COPD // Eur. Resp. Rev. 1996. Vol. 6, № 39. P. 253–258.
- Shaker S. B., Maltbaek N., Brand P. et al. Quantitative computed tomography and aerosol morphometry in COPD and α 1-antitrypsin deficiency // Eur. Respir. J. 2005. Vol. 25. P. 23–30.

ПОДПИШИСЬ

НА ЖУРНАЛ

The Practitioner
Лечащий Врач

И ЧИТАЙ БОЛЬШЕ!



КНИГА НА ВЫБОР В ПОДАРОК*

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ ГОДОВОЙ ПОДПИСКИ

* Акция действительна до 31 декабря 2011



ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Рудольф Пробст, Герхард Греверс, Генрих Иро

Издательство: ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Эта книга — одновременно и учебник, и справочник по оториноларингологии. Она предназначена прежде всего для студентов, но будет интересна и врачам, особенно тем, кто сейчас проходит дальнейшее обучение. Книга написана с учетом последних достижений в области оториноларингологии и хирургии головы и шеи.

Материал издания разделен на четыре части «Нос, околоносовые пазухи и лицо»; «Полость рта и глотка», «Ухо», «Шея». Каждая часть начинается с описания анатомии и физиологии соответствующего органа, разбора методов исследования. Затем рассматриваются отдельные заболевания и способы их лечения.



РАССТРОЙСТВА АФФЕКТИВНОГО СПЕКТРА

Краснов В. Н.

Издательство: ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

В книге отражены проблемы современной психиатрии, связанные с меняющимся эпидемиологическим положением и теоретическими расхождениями в понимании одной из наиболее распространенных групп психических расстройств. Объединяющее понятие «аффективный спектр» позволяет соотнести разнообразные виды патологии — от маний и меланхолий до смежных с психосоматической патологией клинических форм. С позиций единства психического и соматического рассматриваются динамические клинко-патогенетические закономерности развития и течения расстройств, возможности их терапии в различных организационных условиях.

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

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

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: (499) 253-92-04/05 с пометкой "МАРКЕТИНГ", по адресу: Россия, 123056, Москва, Электрический пер., д. 8, стр. 3, издательство "Открытые системы" или по e-mail: SAFRONOV@OSP.RU

ОТРЕЗНАЯ КАРТОЧКА ЛВ № 09/11

Пожалуйста, заполните печатными буквами:

Ф. И. О.
полностью

Место работы

Должность

Специальность

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

Телефон

Оплаченная сумма

Прошу оформить подписку на журнал «Лечащий Врач»

Сравнительный анализ цитокинового статуса при аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекциях

Ю. А. Климова*,

А. К. Токмалаев*, доктор медицинских наук, профессор

И. П. Балмасова**, доктор медицинских наук, профессор

*РУДН, **Научно-исследовательский медико-стоматологический институт МГМСУ, Москва

Ключевые слова: аденовирусная инфекция, респираторно-синцитиальная инфекция, цитокины, Виферон, дискриминантный анализ, спонтанный интерферон.

Обследовано 64 больных аденовирусной инфекцией и 48 — респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией. У всех больных исследовали цитокиновый статус с определением уровней сывороточного и спонтанного интерферона (ИФН), индуцированного ИФН-альфа и ИФН-гамма, уровней ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-альфа в сыворотке крови, спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12 лейкоцитами крови обследованных. Проводили сравнительный анализ цитокинового статуса при неосложненном и осложненном течении аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекций. Разработаны дополнительные критерии дифференциальной диагностики исследованных инфекций: при неосложненном течении уровень сывороточного ИЛ-1 выше 12 пг/мл свидетельствует о наличии аденовирусной инфекции, при осложнении ангиной уровень сывороточного ИЛ-12 ниже 95 пг/мл и уровень индуцированной продукции лейкоцитами ИЛ-12 ниже 1800 пг/мл свидетельствуют больше в пользу аденовирусной инфекции, а уровень индуцированной продукции лейкоцитами ИЛ-6 выше 15000 пг/мл — в пользу респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, при осложнении бронхитом уровень спонтанной продукции ИЛ-2 ниже 650 пг/мл указывает на течение респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, при осложнении пневмонией уровень индуцированной продукции ИЛ-6 лейкоцитами крови ниже 10800 пг/мл с высокой долей вероятности свидетельствует в пользу аденовирусной инфекции. Рекомендовано применение Виферона для лечения аденовирусной инфекции, осложненной бронхитом, и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, осложненной пневмонией.

Аденовирусная и респираторно-синцитиальная вирусная инфекции — широко и повсеместно распространенные ОРВИ, представляющие угрозу для лиц различного возраста, а особенно — для людей группы риска (страдающих сердечно-легочными хроническими заболеваниями, иммунодефицитами), у которых зачастую развиваются серьезные осложнения [1, 2]. С этими заболеваниями связывают развитие в последующем хронических обструктивных заболеваний легких [3–5].

Пациенты и методы

В исследовании, проведенном на базе ИКБ № 1 г. Москвы, приняли участие 64 больных аденовирусной инфекцией и 48 больных респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией. Контрольная группа включала 24 донора. Диагноз был установлен на основании клинических данных, а также лабораторного подтверждения наличия соответствующего

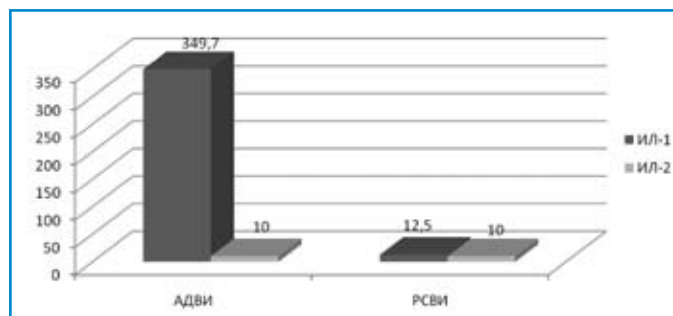


Рис. 1. Соотношение дискриминантных признаков в группах больных аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекциями неосложненного течения

вируса в назальном содержимом методом иммунофлюоресценции или иммунохроматографическим методом (набор QuickStripe фирмы Savyon). У всех больных исследовали цитокиновый статус с определением уровней сывороточного и спонтанного ИФН, индуцированного ИФН-альфа и ИФН-гамма, уровней ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-альфа в сыворотке крови, спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12 лейкоцитами крови обследованных. Определение интерферонов проводили в лаборатории интерферонов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи по методике, разработанной Соловьевым В.Д. и Бектемировым Т.А. Исследование показателей системы интерлейкинов проводили в лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи под руководством проф., д.б.н. Малиновской В.В. с использованием набора реагентов для иммуоферментного определения концентраций интерлейкинов в биологических средах человека. Для лечения 31 больного аденовирусной инфекцией и 30 больных респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией применялся препарат Виферон, суппозитории ректальные в дозировке 1000000 ME, в состав которого входит рекомбинантный ИФН-альфа2b в комплексе с мембраностабилизирующими средствами — антиоксидантами: витаминами С и Е. Назначалось по одной свече 2 раза в день с интервалом 12 часов, длительность курса составляла 5 дней. Статистическая обработка результатов проводилась непараметрическими методами с использованием критерия Манна-Уитни (пакет программ SPSS).

Результаты исследования и их обсуждение

Для проведения сопоставления цитокинового статуса при аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекциях был



Рис. 2. Соотношение уровней информационно значимых цитокинов у больных аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекциями при наличии осложнений

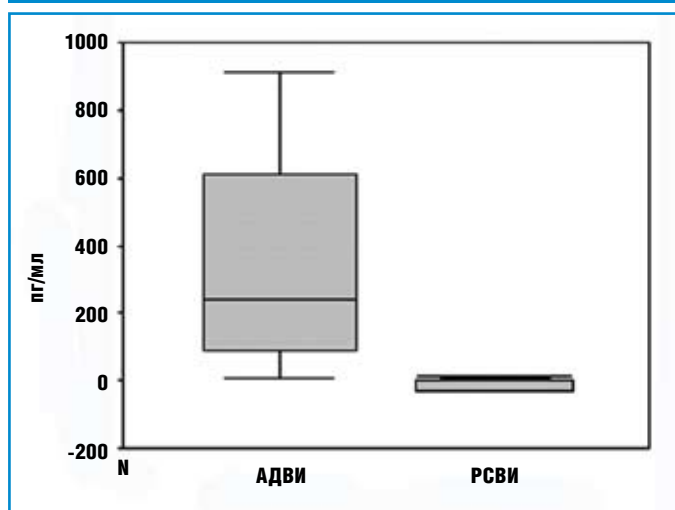


Рис. 3. Диапазоны значений сывороточного ИЛ-1 при неосложненном течении аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекций

проведен дискриминантный анализ всех показателей уровней цитокинов (табл. 1).

С помощью дискриминантного анализа выявлялись наиболее информативные критерии, позволяющие дифференцировать между собой два инфекционных процесса неосложненного течения, а также осложненного ангиной, бронхитом, пневмонией. Результаты дискриминантного анализа выражали абсолютной величиной стандартизованного канонического коэффициента дискриминантной функции (СККДФ) и ранжировали в соответствии с величиной этого коэффициента.

Как видно из таблицы, при неосложненном течении различия между аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией выявлялись только по содержанию в сыворотке крови ИЛ-1 и ИЛ-2, дискриминантную роль которых можно проанализировать с помощью рис. 1.

При неосложненном течении заболеваний набор отличительных признаков между группами с различными ОРВИ был минимальным, но имеющим выраженное дифференциально-диагностическое и патогенетическое значение. Для аденовирусной инфекции были характерны довольно высокие показатели уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 в сыворотке крови, достоверно превышающие таковые в группе сопоставления в 28 раз ($p < 0,05$).

Соотношение дискриминантных параметров цитокинового статуса при аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекциях осложненного течения нашло отражение в табл. 2 и на рис. 2, при этом на рисунке для повышения сопоставимости данных показаны

Таблица 1

Стандартизованные канонические коэффициенты дискриминантной функции (СККДФ) показателей цитокинового статуса у больных аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекциями неосложненного и осложненного течения

Характер течения инфекционного процесса	Клинические признаки	СККДФ
Неосложненное течение	Уровень сывороточного ИЛ-1 Уровень сывороточного ИЛ-2	2,192 2,037
Течение, осложненное ангиной	Уровень сывороточного ИЛ-1	6,227
	Уровень индуцированного ИФН-альфа лейкоцитов	4,444
	Уровень сывороточного ФНО-альфа	4,395
	Уровень индуцированного ИЛ-12 лейкоцитов	3,904
	Уровень спонтанного ИЛ-6 лейкоцитов	3,350
	Уровень индуцированного ИЛ-6 лейкоцитов	3,239
	Уровень сывороточного ИЛ-12	3,171
	Уровень сывороточного ИФН	2,920
	Уровень индуцированного ИЛ-2 лейкоцитов	2,613
	Уровень сывороточного ИЛ-4	2,534
	Уровень спонтанного ИЛ-12 лейкоцитов	2,358
	Уровень спонтанного ИФН лейкоцитов	1,678
	Уровень спонтанного ИЛ-2 лейкоцитов	1,158
	Уровень сывороточного ИЛ-6	0,892
Течение, осложненное бронхитом	Уровень спонтанного ИЛ-2 лейкоцитов Уровень сывороточного ИЛ-2	7,953 7,895
Течение, осложненное пневмонией	Уровень индуцированного ИЛ-2 лейкоцитов	15,536
	Уровень спонтанного ИЛ-2 лейкоцитов	13,804
	Уровень сывороточного ИЛ-1	2,404
	Уровень индуцированного ИЛ-6 лейкоцитов	1,148
	Уровень сывороточного ИЛ-5	0,465

коэффициенты отклонения достоверно различающихся показателей от контроля.

В тех случаях, когда течение инфекционного процесса осложнялось ангиной, перечень различий включал наибольшее число показателей, но из этих 14 потенциально информативных параметров только три показывали достоверность различий между цитокиновым профилем при аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекциях, осложненных ангиной. К числу таких показателей относились уровень сывороточного ИЛ-12, а также уровни индуцированной секреции лейкоцитами крови ИЛ-12 и ИЛ-6. При респираторно-синцитиальной вирусной инфекции значения этих показателей превосходили таковые при аденовирусной инфекции соответственно в 2, 2,1 и 1,8 раза.

При неосложненном течении ОРВИ критериальное значение имел уровень сывороточного ИЛ-1, диапазоны индивидуальных значений которого представлены на рис. 3. Значения выше 12 пг/мл регистрируются только при аденовирусной инфекции при частоте их встречаемости в 75% случаев.

При ОРВИ, осложненном ангиной, диапазоны значений трех критериальных признаков представлены на рис. 4.

Как следует из иллюстраций, критериальной величиной для сывороточного ИЛ-12 служит 95 пг/мл. В диапазон ниже этой величины входит 87,5% случаев аденовирусной инфекции, а в более высокий диапазон — 50% случаев респираторно-синцитиальной вирус-

Таблица 2

Соотношение дискриминантных признаков в группах больных аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией осложненного течения

Показатели цитокинного статуса	Средние значения		p
	АДВИ	РСВИ	
Ангина (n ₁ = 40, n ₂ = 8)			
Уровень сывороточного ИФН (Ед/мл)	6,81 ± 3,24	2,50 ± 0,91	0,449
Уровень спонтанного ИФН лейкоцитов (Ед/мл)	2,6 ± 0,62	1,50 ± 0,50	0,835
Уровень индуцированного ИФН-альфа лейкоцитов (Ед/)	239,4 ± 54,1	192,0 ± 54,0	0,781
Уровень сывороточного ИЛ-12 (пг/мл)	60,3 ± 10,0	121,1 ± 25,5	0,041
Уровень спонтанного ИЛ-12 лейкоцитов (пг/мл)	151,4 ± 52,9	160,9 ± 70,8	0,570
Уровень индуцированного ИЛ-12 лейкоцитов (пг/мл)	1213,2 ± 220,7	2484,7 ± 611,4	0,012
Уровень спонтанного ИЛ-2 лейкоцитов (пг/мл)	1101,9 ± 144,4	1472,6 ± 374,2	0,378
Уровень индуцированного ИЛ-2 лейкоцитов (пг/мл)	1112,9 ± 144,3	1356,9 ± 330,5	0,529
Уровень сывороточного ИЛ-4 (пг/мл)	278,8 ± 90,4	1795,6±1189,9	0,272
Уровень сывороточного ИЛ-6 (пг/мл)	7,99 ± 0,94	9,18 ± 1,39	0,383
Уровень спонтанного ИЛ-6 лейкоцитов (пг/мл)	458,7 ± 162,4	327,8 ± 157,8	0,280
Уровень индуцированного ИЛ-6 лейкоцитов (пг/мл)	14285 ± 1869	26516 ± 7095	0,033
Уровень сывороточного ИЛ-1 (пг/мл)	181,6 ± 78,3	374,6 ± 253,9	0,509
Уровень сывороточного ФНО-альфа (пг/мл)	165,2 ± 66,7	402,8 ± 302,5	0,322
Бронхит (n ₁ = 12, n ₂ = 22)			
Уровень сывороточного ИЛ-2 (пг/мл)	10,0 ± 0	12,0 ± 1,22	0,471
Уровень спонтанного ИЛ-2 лейкоцитов (пг/мл)	890,8 ± 138,0	487,3 ± 114,2	0,016
Пневмония (n ₁ = 8, n ₂ = 16)			
Уровень спонтанного ИЛ-2 лейкоцитов (пг/мл)	1045,8 ± 167,7	1806,5 ± 354,7	0,127
Уровень индуцированного ИЛ-2 лейкоцитов (пг/мл)	1064,6 ± 152,7	1993,7 ± 386,2	0,127
Уровень сывороточного ИЛ-5 (пг/мл)	7,50 ± 0,50	12,4 ± 1,93	0,037
Уровень индуцированного ИЛ-6 лейкоцитов (пг/мл)	4593,7 ± 1427,4	39236 ± 18563	0,002
Уровень сывороточного ИЛ-1 (пг/мл)	16,9 ± 2,66	20,0 ± 9,93	0,052
Примечание: p — вероятность различий между данными у больных аденовирусной и респираторно-синцициальной вирусной инфекцией, серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Манна–Уитни при p < 0,05; n ₁ — число больных аденовирусной инфекцией; n ₂ — число больных респираторно-синцициальной вирусной инфекцией.			

Примечание: p — вероятность различий между данными у больных аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией, серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$; n_1 — число больных аденовирусной инфекцией; n_2 — число больных респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией.

ной инфекции. Информативное значение уровня индуцированной продукции лейкоцитами ИЛ-12 несколько выше. При критериальной величине в 1800 пг/мл значения ниже этой величины наблюдаются у 87,5% больных аденовирусной инфекцией, а выше — у 62,5% больных респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией. Что касается третьего показателя, то при критериальной величине в 15 000 пг/мл значения ниже этой величины отмечены у 70% больных аденовирусной инфекцией, а выше — у 75% больных респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией.

Спонтанная продукция ИЛ-2 ниже критериальной величины в 650 пг/мл зарегистрирована у 95,4% больных респираторно-

синцитиальной вирусной инфекцией, а выше — у 58,3% больных аденовирусной инфекцией.

Для сывороточного ИЛ-5 критериальная величина составляла 8 пг/мл, значения, равные этой величине, отмечались у 87,5% больных аденовирусной инфекцией и у 62,5% больных респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией, то есть данный показатель критерием служить не мог, несмотря на различия по средним величинам. Критериальной для второго показателя — индуцированной продукции ИЛ-6 лейкоцитами крови — служила величина 10800 пг/мл, в диапазон значений ниже этой величины входили все 100% больных аденовирусной инфекцией,

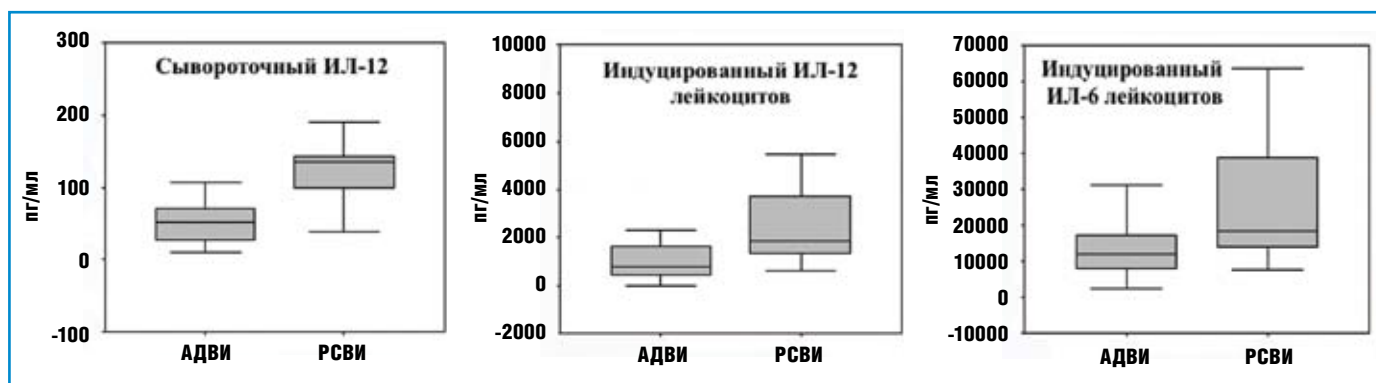


Рис. 4. Диапазоны значений критериально значимых цитокинов при аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекциях, осложненных ангиной

а выше — 81,3% больных респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией.

Таким образом, как при неосложненном, так и при осложненном течении ОРВИ, вызванных аденовирусом и респираторно-синцитиальным вирусом, определение цитокинового статуса помогает не только оценить патогенетическое значение отдельных цитокинов и прогнозировать развитие осложнений, а также может способствовать дифференциальной диагностике инфекционных процессов рассматриваемой этиологии, хотя и в качестве не абсолютных, а дополнительных критериев.

Относительными дифференциальными признаками аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекций являются:

- при неосложненном течении уровень сывороточного ИЛ-1 выше 12 пг/мл свидетельствует о наличии аденовирусной инфекции;
- при осложнении ангиной уровень сывороточного ИЛ-12 ниже 95 пг/мл и уровень индуцированной продукции лейкоцитами ИЛ-12 ниже 1800 пг/мл свидетельствуют больше в пользу аденовирусной инфекции, а уровень индуцированной продукции лейкоцитами ИЛ-6 выше 15000 пг/мл — в пользу респираторно-синцитиальной вирусной инфекции;
- при осложнении бронхитом уровень спонтанной продукции ИЛ-2 ниже 650 пг/мл указывает на течение респираторно-синцитиальной вирусной инфекции;
- при осложнении пневмонией уровень индуцированной продукции ИЛ-6 лейкоцитами крови ниже 10800 пг/мл с высокой долей вероятности свидетельствует в пользу аденовирусной инфекции.

При определении целесообразности применения Виферона в комплексном лечении аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекций у взрослых было выявлено, что включение в схему лечения больных аденовирусной инфекцией Виферона, высокоэффективно при лечении бронхита. При применении Виферона сокращалась длительность госпитализации ($p < 0,05$) и длитель-

ность боли в горле при глотании ($p < 0,05$) на фоне снижения спонтанной продукции ИЛ-12 и ИЛ-6 лейкоцитами крови ($p < 0,01$). Использование Виферона в комплексной терапии аденовирусной инфекции, осложненной ангиной и пневмонией, не показано.

Применение Виферона нецелесообразно при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, осложненной поражением миндалин или бронхитом. При респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, осложненной пневмонией, имеются относительные показания для назначения Виферона, поскольку имеет место достоверное повышение уровня сывороточного ИФН на фоне лечения данным препаратом ($p < 0,05$). ■

Литература

1. Echavarría M. Adenoviruses in immunocompromised hosts // Clin. Microbiol. 2008. Vol. 21. № 4. P. 704–715.
2. Walsh E.E., Falsey A.R., Hennessey P.A. Respiratory syncytial virus and other infections in persons with chronic cardiopulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. Vol. 160. P. 791–795.
3. Ogawa E., Elliott W.M., Hughes F., Eichholtz T.J. et al. Latent adenoviral infection induces production of growth factors relevant to airway remodeling in COPD // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2004. Vol. 286. № 1. P. 189–197.
4. Openshaw P.J., Dean G.S., Culley F.J. Links between respiratory syncytial virus bronchiolitis and childhood asthma: clinical and research approaches // Pediatr. Infect. Dis. J. 2003. Vol. 22. P. 58–64.
5. Sigurs N. RSV and RAD: possibilities for prevention? The link between respiratory syncytial virus and reactive airway disease // Respiratory Research. 2002. Vol. 3. № 1. P. 8–14.
6. Fernandez J.A., Tapia L., Palomino M.A., Larranaga C. et al. Plasma interferon-gamma, interleukin-10 and soluble markers of immune activation in infants with primary adenovirus (ADV) and respiratory syncytial virus (RSV) infection // Eur. Cytokine Netw. 2005. Vol. 16. № 1. P. 35–40.

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

* жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства



ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

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; адрес web-сайта: <http://www.viferon.ru>
 информационный сайт: <http://www.interferon.ru>

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	01.11–13.12	1 мес
Актуальные вопросы сомнологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	27.10–24.12	2 мес
Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей, Москва	Педиатры	14.11–23.12	1 мес
Гастроэнтерология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	07.11–16.12	1 мес
Дерматовенерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	01.11–27.12	2 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	01.11–29.11	1 мес
Клиническая иммунология и аллергология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	31.10–26.12	1 мес
Неонатология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неонатологии, Москва	Неонатологи	07.11–16.12	1 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	31.10–12.12	2 мес
Оториноларингология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра оториноларингологии, Москва	Оториноларингологи	01.11–27.12	1 мес
Пульмонология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра пульмонологии, Москва	Пульмонологи	01.11–27.12	1 мес
Пульмонология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра пульмонологии, Москва	Пульмонологи	31.10–09.12	1 мес
Педиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра педиатрии и школьной медицины, Москва	Педиатры	30.11–27.12	1 мес
Психотерапия	РМАПО, кафедра психотерапии, Москва	Психотерапевты	18.11–15.12	1 мес
Современные вопросы ревматологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра ревматологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	15.11–26.12	1 мес
Современные аспекты питания здорового и больного питания	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра детских болезней № 2, Москва	Педиатры	31.10–25.11	1 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра неотложных состояний в клинике внутренних болезней, Москва	Терапевты	01.11–27.12	2 мес
Урология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра урологии лечебного факультета, Москва	Врачи лечебных специальностей	01.11–13.12	1 мес
Эндокринология	РМАПО, кафедра эндокринологии и диабетологии, Москва	Эндокринологи	23.11–20.12	1 мес



Российское научное медицинское общество терапевтов

2011

8 сентября 2011 года, Калуга

VI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

29-30 сентября 2011 года, Ростов-на-Дону

II Съезд терапевтов Юга России

Совместно с Европейской федерацией внутренней медицины (EFIM)

20-21 октября 2011 года, Пермь

I Съезд терапевтов Приволжского федерального округа

23-25 ноября 2011 года, Москва

VI Национальный конгресс терапевтов

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Основные темы научной программы:

- Диагностика, профилактика и лечение патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, суставов и соединительной ткани, центральной и периферической нервной системы.
- Бактериальные и вирусные инфекции.
- Артериальные и венозные тромбозы.
- Создание и внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения терапевтических заболеваний.

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Дирекция выставки:

НП «Дирекция «Национального конгресса терапевтов»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 786-25-57
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Выставка
в рамках
каждого
форума

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

Сумамед®

азитромицин

таблетки 500 мг, 125 мг
капсулы 250 мг
порошок для приготовления суспензии
для приема внутрь 200 мг/5 мл, 100 мг/5 мл
лиофилизат для приготовления
раствора для инфузий, 500 мг

3 дневный прием = 10 дневный
лечебный эффект¹



Инфекции
верхних
и нижних
дыхательных
путей

Признанный стандарт
эмпирической антибактериальной терапии

1. Foulds G, Jonhson RB. Selection of dose regimens of azytromicin // Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1993;31(Suppl. E):39-50

на правах рекламы
Регистрационные удостоверения: ПН015662/04 от 17.02.2006; ПН015662/02 от 18.05.2009; ПН015662/03 от 10.03.2006; ПН011923/01 от 22.09.2006; ПН015662/01 от 18.05.2009

ТЕВА

ЖИВИ
полной
жизнью

ООО «Тева», 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2,
бизнес-центр «Конкорд», тел.: +7 (495) 644-22-34,
факс: +7 (495) 644-22-35/36.
E-mail: info@teva.ru, Интернет: www.teva.ru
ООО «ПЛИВА РУС» входит в группу компаний Teva.