

The Practitioner

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 10 2011

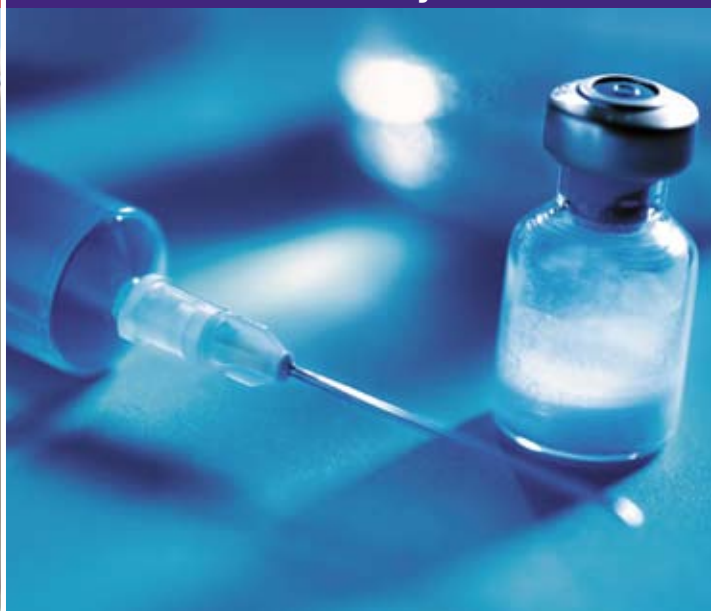
Симпозиум



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Папилломавирусная инфекция
- Ксероз кожи
- Опоясывающий лишай
- Пустулезный псориаз
- Синдром Роуэлла

Коллоквиум



ИНФЕКЦИИ. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

- Хламидиозы
- Грипп
- Гепатит С
- Амебиаз
- Холера

Страничка педиатра

- Коклюш у детей • Персонализированная медицина в педиатрии
- Суправентрикулярные тахикардии у детей • Фармакотерапия респираторных аллергозов

Актуальная тема

- Использование пробиотиков в клинической практике
- Пыльцевой аллергический риноконъюнктивит • Табакокурение и наркопотребление как формы аддиктивного поведения студентов-медиков

Клинические исследования

- Лечение тяжелых форм хронической венозной недостаточности
- Эффективность однократного приема рабепразола у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

ISSN 1560-5175



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

**Париет - лидер среди
ингибиторов протонной помпы
по скорости антисекреторного эффекта**



Регистрационное удостоверение П №011880/01 от 09.10.2008

Действует с ПЕРВЫХ ЧАСОВ приема¹

- + Обеспечивает **ОПТИМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ pH** днем и ночью²⁻⁵
- + **МОЩНОЕ АНТИСЕКРЕТОРНОЕ** действие^{4, 6-7}
- + Оптимальный профиль **БЕЗОПАСНОСТИ**^{8, 9}
- + Эффективен для **ВСЕХ ФОРМ** рефлюксной болезни

= ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ ГЭРБ

1. Tolman KG et al. Expert Opin Pharmacother 2000; 1(6):1171-94. 2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода М. 2000. С. 18-70. 3. Pantoflickova D. et al. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1507-1514. 4. Robinson M. et al. Drugs 2003; 63: 2739-54. 5. Лопина О.Д. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002, №2. С. 38-44. 6. Saltoh T. et al. Presented at DDW 2000, abstract 2579. 7. Williams MP et al. Aliment Pharmacol Ther. 1998; 12: 1079-89. 8. McCall KEL, Kennerley P., Digest Dis. 2002; 34: 461-467. 9. Ishizaki T., Horai Y. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13 (suppl): 27-36.

За полной информацией по препарату обращаться:
121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, корп.2,
Тел.: 8 (495) 755-83-57, факс: 8 (495) 755-83-58
или звонить на бесплатный номер по России 8-800-700-88-10

Перед использованием ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата



The Practitioner Лечащий Врач

№10/21.11.2011

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОРИрина Ахметова, proektiv@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 «Чемпион»»

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 № 1147

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.**ПРЕЗИДЕНТ**

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина

ДИРЕКТОР ПО МАРКЕТИНГУ

Ольга Аралова

Уважаемые коллеги!

Осень и резкое похолодание неразрывно связаны с ростом острых респираторно-вирусных инфекций. В тематических номерах, посвященных инфекционной патологии и вакцинопрофилактике, мы подробно останавливались на этой актуальной теме. Поэтому в данном номере мы решили поговорить о такой редко встречающейся особо опасной инфекции, как холера. После окончания курортного сезона на Черном море многие украинские инфекционисты высказали озабоченность, связанную с появлением в южных областях таких заболеваний, как холера, амелиаз, острые кишечные инфекции. Так, в текущем году было зарегистрировано более 30 случаев холеры. Правильно организованные лечебно-профилактические мероприятия в очаге заражения — единственный способ остановить распространение инфекции, которая, подобно снежному кому, растет стремительно и угрожающе. Обсуждению этой проблемы был посвящен видеомост Москва—Киев, в котором приняли участие инфекционисты России (Владислав Лучшев, Мурат Шахмарданов) и Украины (Владимир Матяш). Инфекционистам была предоставлена возможность обсудить не только реальное положение дел с особо опасными инфекциями на территории двух стран, но и кадровые вопросы, а также проблемы с лекарственным обеспечением.

Из интересных событий последнего месяца я бы отметила приезд в Москву кавалера Ордена Почетного Легиона Французской Республики госпожи Мишель Буарон. Семейная фармацевтическая компания, известная своими комплексными гомеопатическими препаратами, процветанием во многом обязана неутомимой энергии Мишель Буарон, которая считает своим долгом знакомить врачей всего мира не только с возможностями симптоматической терапии, основанной на применении гомеопатических препаратов, но и с определением той ниши, которую занимают гомеопатические препараты в современной медицине. Кроме этого, госпожа Мишель Буарон занимается и социальными проектами. Так, в нескольких странах Европы и Латинской Америки г-жа Буарон спонсирует лечебные учреждения, в которых пребывают дети с неизлечимыми заболеваниями. Разумеется, эти проекты очень дороги, но компания идет на это, понимая, в каком тяжелом положении находятся и дети, и их родители. Именно за социальную активность и достижения в развитии фармацевтического производства г-жа Мишель Буарон была награждена высшим орденом Французской Республики.

О том, какое место занимают комплексные гомеопатические препараты в практике врача-педиатра, читайте в статье профессора Е. Ю. Радциг «Персонализированная медицина в педиатрии: перспективы и реалии».

Желаю вам познавательного и увлекательного чтения.

*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.

Ноябрь 2011, № 10

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

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Актуальная тема

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты.	4
Папилломавирусная инфекция сегодня: клиническое разнообразие, лечение и профилактика/ Е. И. Касихина	6
Ксероз кожи. Часть 2: лечение/ Ю. А. Галлямова, О. А. Барина	9
Опоясывающий лишай/ И. М. Шаков	14
Особенности клинических проявлений и терапия больных пустулезным псориазом/ И. А. Чистякова, Е. А. Соснина	18
Синдром Роуэлла в практике дерматолога/ Ю. А. Галлямова	22
Хламидиозы/ Н. И. Брико	26
Грипп: история, клиника, патогенез/ М. Ю. Щелканов, Л. В. Колобухина, Д. К. Львов	33
Возможности персонализированного подхода к лечению гепатита С/ О. О. Знойко, Е. В. Пыпкина, Е. А. Климова, К. Р. Дудина, А. Н. Козина, Д. Д. Абрамов, Т. В. Петрова, Н. П. Блохина, Н. Д. Ющук	39
Амебиаз/ Н. Х. Сафиуллина, Н. Д. Ющук, Г. К. Аликеева, Е. В. Кухтевич	44
Под стекло/ в помощь практикующему врачу	48
Холера/ Г. К. Аликеева, Н. Д. Ющук, Н. Х. Сафиуллина, А. В. Сундуков, Г. М. Кожевникова	50
Коклюш у детей/ Л. М. Панасенко, Е. И. Краснова, А. В. Васюнин	55
Персонализированная медицина в педиатрии: перспективы и реалии/ Е. Ю. Радциг	61
Клинические варианты и частота возникновения суправентрикулярных тахикардий у детей/ Т. К. Кручина, Г. А. Новик, Д. Ф. Егоров	64
Клиника и рациональная фармакотерапия респираторных аллергозов/ Т. А. Сидорова, В. П. Алфёров, Ф. П. Романюк, А. В. Орлов	69
Использование пробиотиков в клинической практике/ Э. П. Яковенко, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов, Н. А. Агафонова, А. В. Ковтун, И. В. Васильев, А. С. Прянишникова	74
Влияние флутиказона пропионата на глазные симптомы у больных с пыльцевыми аллергическими риноконъюнктивитами/ Н. Г. Астафьева, И. А. Перфилова, Д. Ю. Кобзев, Е. Н. Удовиченко, И. В. Гамова	79
Табакокурение и наркопотребление как формы аддиктивного поведения студентов-медиков/ И. В. Андрущенко, Е. В. Малинина	84
Современные аспекты амбулаторного лечения тяжелых форм хронической венозной недостаточности/ А. Г. Багдасарян	88
Эффективность однократного приема рабепразола у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки/ Д. И. Абдулганиева	91
Последипломное образование	96

Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи

Вопросы распространения внутрибольничных инфекций в России, отечественный и мировой опыт их профилактики, а также современные технологические разработки обсудили члены Ассоциации международных производителей медицинских изделий IMEDA, главный внештатный специалист эпидемиолог Минздрава России Николай Иванович Брико на пресс-конференции с представителями СМИ России.

Профилактика внутрибольничных инфекций (ВБИ), являясь одной из актуальных проблем современного здравоохранения, приобрела исключительное значение как для промышленно развитых, так и для развивающихся стран. Под угрозой заражения находятся как пациенты, так и медицинский персонал. Ежегодно в России от ВБИ страдают до 2,5 млн пациентов и около 320 тыс. медицинских работников. В структуре профессиональных болезней медработников первое место стабильно занимают именно инфекционные заболевания (в среднем 80,2%).

По словам Николая Ивановича Брико, главного внештатного специалиста эпидемиолога Минздрава России и профессора кафедры эпидемиологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, «стратегической задачей здравоохранения, помимо обеспечения качества медпомощи, является также безопасность пациента и медперсонала. Парадокс в том, что сегодня, на фоне развития высоких технологий, увеличивается и возможность инфицирования пациента, особенно ослабленного. Мы научились спасать больных в самых тяжелых случаях, теперь необходимо думать об их безопасности в медицинском учреждении. В настоящее время мы меняем представление о профилактике ВБИ, даже определение меняем — не «внутрибольничные инфекции», а «инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи», согласно рекомендациям ВОЗ. Этот термин более точно отражает содержание вопроса. На утверждении главного государственного санитарного врача России сейчас находится «Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи», которая отражает стратегические задачи профилактики ВБИ и новейшие подходы в решении этой глобальной проблемы».

Члены Ассоциации международных производителей медицинских изделий IMEDA активно работают во всех направлениях решения проблемы ВБИ: выступают в роли экспертов при обсуждении нормативно-правовой базы, регламентирующей вопросы безопасности условий труда и охраны медицинских работников, разрабатывают и производят современные средства инженерной защиты, а также обучают

медицинских работников правильному использованию их на практике.

Ветряная оспа — не безопасная инфекция

Ежегодно в России ветряной оспой заболевает около 750 тысяч человек. По мировым данным в довакцинальную эру 1 из 60 000 заболевших умирал. Это заболевание считается детским, поскольку почти 50% случаев ветрянки приходится на возраст от 5 до 9 лет, к 7 годам инфекцию переносят около 80% детей.

В последнее время наблюдается «возросление» ветряной оспы — уже около 10% заболеваний приходится на детей старше 15 лет и взрослых. При этом болезнь протекает значительно тяжелее (головная боль, пояснично-крестцовые боли, лихорадка, массивные высыпания и сильный зуд), а риск осложнений — намного выше. Также при заболевании во взрослом возрасте увеличивается вероятность наступления летального исхода — число смертей среди взрослых в 30–40 раз выше, чем среди детей в возрасте 5–9 лет.

«Ветряная оспа в тяжелой форме и смертельные случаи отмечаются у детей, принимающих стероидные гормоны — например, для лечения бронхиальной астмы, — рассказывает Н.Ф.Снегова, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения детской иммунопатологии НИИ иммунологии. — Особенно опасна ветряная оспа для беременных женщин и новорожденных. Внутриутробное поражение плода может привести к врожденной ветряной оспе или неонатальной ветряной оспе, что в 30% случаев приводит к смерти ребенка».

Как же бороться с ветряной оспой? Как предотвратить заболевание? К сожалению, медицинские препараты и санитарно-гигиенические меры в этом случае малоэффективны. «На сегодняшний день единственный способ профилактики ветряной оспы, рекомендованный ведущими международными и российскими органами здравоохранения, — это вакцинация, — говорит В.К.Таточенко, профессор, доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник Научного центра здоровья детей. — Уже более 25 лет для борьбы с ветряной оспой во всем мире применяется живая аттенуированная (ослабленная) вакцина. Данная вакцина содержит вирус, который был модифицирован и ослаблен в лабораторных условиях с тем, чтобы он мог продуцировать иммунитет, достаточный для защиты от заболевания, но при этом не имел болезнетворных свойств».

Положительные результаты относительно эффективности и безопасности вакцинации против ветряной оспы стали основанием для ее внедрения в Национальные программы детской иммунизации в развитых странах. Сейчас массовая вакцинация детей против ветряной оспы проводится в США, ряде стран Европы

и Азии. С 2009 года вакцинация против ветряной оспы внесена в российский Региональный календарь профилактических прививок и Региональный календарь прививок по эпидемиологическим показаниям в г. Москвы.

Локальные этические комитеты обсудили актуальные вопросы клинических исследований в России

14–15 октября 2011 года в Москве состоялся первый в России семинар «Этическая экспертиза клинических исследований: деятельность локальных этических комитетов (ЛЭК)». В рамках семинара были рассмотрены актуальные вопросы этической экспертизы клинических исследований, защиты прав и благополучия пациентов, а также роль локальных этических комитетов в регулировании современных клинических исследований.

По оценкам экспертов, в России в настоящее время ресурсы клинических исследований в фармацевтической отрасли задействованы лишь на 5%. Ежегодно в России на 142 миллиона населения в среднем запускается 500 клинических исследований, что является незначительным в сравнении с международной практикой — к примеру, в США на 301 миллион населения иницируется 11 000 клинических исследований в год.

На открытии семинара заведующий кафедрой управления здравоохранением и лекарственного менеджмента Первого МГМУ им. И.М.Сеченова академик РАМН А.И.Вялков подчеркнул значение деятельности локальных этических комитетов для обеспечения качества клинических исследований.

Кирилл Тверской, медицинский директор компании Pfizer в России, сказал: «Компания Pfizer обладает значительным опытом проведения клинических исследований в России и мире — в соответствии с этическими принципами и стандартами надлежащей клинической практики. Семинар для локальных этических комитетов — инициатива компании в рамках образовательного направления инвестиционной стратегии Pfizer «БОЛЬШЕ ЧЕМ» призвана внести вклад в дальнейшее развитие и укрепление института клинических исследований в нашей стране и, в конечном итоге, в увеличение доступности современных лекарственных препаратов для российских пациентов».

В рамках семинара Е.А.Вольская, доцент кафедры управления здравоохранением и лекарственного менеджмента Первого МГМУ имени И.М.Сеченова, Председатель Межвузовского комитета по этике, провела практические занятия для членов локальных этических комитетов. Участники семинара не только обсудили актуальные вопросы регулирования клинических исследований, но и проработали различные ситуации, возникающие в деятельности ЛЭК.

Пробиотический
комплекс

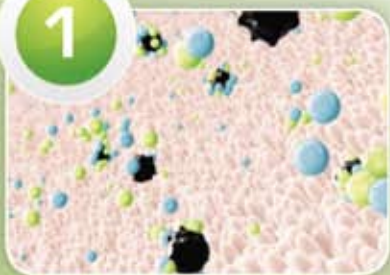
РиоФлора
Иммуно



Включите свой иммунитет!

Инновационные пробиотики воздействуют на организм на трёх уровнях

1



защищают
от болезнетворных
бактерий

2



восстанавливают
защитный барьер
кишечника

3



активизируют
иммунитет, данный
от природы



Nycomed: a Takeda Company

РиоФлора Иммуно № RU.77.99.11.003.E.002223.02.11 от 10.02.2011 г.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625. www.nycomed.ru.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАСТВОМ. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА

Папилломавирусная инфекция сегодня:

клиническое разнообразие, лечение и профилактика

Е. И. Касихина, кандидат медицинских наук, доцент

ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Ключевые слова: вирусы папилломы человека, папилломатоз, онкогенные типы ВПЧ, остроконечные кондиломы, супрессия местного иммунитета, лечебные вакцины, тилорон, вакцина Гардасил.

Папилломавирусы относятся к семейству Papovaviridae и в течение многих тысяч лет паразитируют на людях. Это мелкие безоболочечные 20-гранные ДНК-содержащие вирусы, которые поражают эпителиальные клетки разных анатомических зон. Вирусы папилломы человека (ВПЧ) классифицируются на пять эволюционных групп: альфа, бета, гамма, мю и ню. Представители группы альфа поражают генитальный тракт, а остальные только кожу. Диаметр вируса 55 нм, геном ВПЧ представлен длинной двуспиральной циркулярной ДНК с размером 8 тысяч пар основ. В зависимости от времени экспрессии гены ВПЧ делятся на ранние и поздние, соответственно они кодируют ранние E1-E7 и поздние L1- и L2-протеины.

Оценить распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) среди населения очень трудно. Предполагается, что генитальные бородавки встречаются приблизительно у 1% сексуально-активного населения, у 5–40% инфекция протекает субклинически или бессимптомно. У беременных женщин частота выявления всех типов ВПЧ составляет 30–65%, а типов высокого онкогенного риска — 20–30% [1].

Наиболее распространенный путь передачи — это прямой контакт с кожным покровом или слизистой оболочкой больного человека или вирусоносителя. Вирус сохраняет жизнеспособность в воде (бассейне, бане), а также передается при половых контактах. Папилломавирусы, инфицирующие кожу и слизистые оболочки аногенитального тракта, являются одной из самых распространенных сексуально-трансмиссивных инфекций, с которой женщины и мужчины встре-

чаются в первые годы сексуальной активности. Пик инфицирования ВПЧ во всем мире составляет от 17 до 25 лет, затем распространенность инфекции снижается и вновь повышается в возрасте 35–44 или 45–54 лет. Вероятно, это отражает возрастающую социальную тенденцию разводов и новых партнерских отношений, формирующихся в старшем возрасте. Факторами риска инфицирования ПВИ являются другие инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), применение оральных контрацептивов, курение и недостаточность клеточного иммунитета у инфицированных лиц. В 1989 г. доказана вертикальная передача вируса, что подтверждают сообщения об обнаружении ВПЧ в амниотической жидкости беременных и у детей, рожденных от матерей-носителей ВПЧ [2]. Возможный риск колеблется по данным разных авторов от 3% до 80% [3]. Данный разброс объясняется различиями в методике проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление ДНК ВПЧ. При этом ПВИ может передаваться трансплацентарно и интранатально (в частности, ВПЧ 6 и 11). Риск инфицирования прямо пропорционален тяжести инфекции (количеству вирусных частиц) и времени безводного промежутка в родах, однако проведенные исследования свидетельствуют о том, что родоразрешение путем кесарева сечения не снижает риск инфицирования плода, что свидетельствует о преимущественно внутриутробном его заражении [2]. Интранатальное инфицирование может приводить к ювенильному рецидивирующему респираторному папилломатозу (частота составляет 1,7–2,6 на 100 000 детей и 1 на 1500 родов среди женщин с генитальной ПВИ) [4]. Все проведенные статистические исследования однозначно указывают на то, что единственным путем приобретения онкогенных типов ВПЧ, поражающих гениталии, является половой путь [5].

С учетом тропизма ВПЧ подразделяют на мукотропные и дермотропные. В зависимости от канцерогенности известные папилломавирусы можно условно разбить на три основные группы: неонкогенные (ВПЧ 1, 2, 3, 5, 10, 63), низкого онкогенного риска (в основном ВПЧ 6, 11, 42, 43, 44), высокого онкогенного риска (ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68). Различия в онкогенных свойствах ВПЧ связаны со способностью определенных типов вирусов определять число митозов в пораженных клетках.

Для вируса папилломы человека характерен широкий спектр эпителиальных пролиферативных повреждений. Гиперплазия и гиперкератоз как основные патоморфологические и клинические проявления кожной инфекции, вызванной ВПЧ, а также обширность и глубина поражений зависят от типа вируса. ВПЧ 1-го, 2-го, 4-го и 63-го типа может быть причиной вульгарных и подошвенных бородавок. Плоские бородавки могут быть вызваны 3-м, 10-м, 28-м, 41-м, 49-м и 75-м типами ВПЧ. Среди дерматотропных вирусов выделена подгруппа вирусов, ассоциированных с верруциформной эпидермодисплазией и актиническими кератомами: типы 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19–25, 36, 46 и 47. ВПЧ 5-го и 8-го типов индентифицированы как причина развития плоскоклеточной карциномы у больных верруциформной эпидермодисплазией [6, 7]. У пациентов, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом, чаще обнаруживают ВПЧ 6-го и/или 11-го типа.

На сегодняшний день выделяют около 40 генитальных типов ВПЧ. Причиной генитальных бородавок (остроконечных кондилом) в 90% случаев являются 6-й и 11-й типы папилломавируса. Показано, что диспластические процессы шейки матки наиболее часто развиваются на фоне персистирующих генитальных

инфекций, наибольшую роль из которых отводят ВПЧ [8, 9]. Типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59 могут быть причиной развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN), вульварных интраэпителиальных неоплазий (VIN), рака гортани. Рак шейки матки — один из немногих видов злокачественных новообразований с установленной этиологией заболевания. За открытие роли ВПЧ в развитии рака шейки матки немецкий ученый Harald zur Hausen был удостоен в 2008 г. Нобелевской премии в области медицины и физиологии. Ежегодно в мире регистрируется около 0,5 млн новых случаев цервикального рака, и согласно прогнозу экспертов в отсутствие активного вмешательства к 2020 г. это число увеличится более чем на 700 000 случаев [10].

Длительный латентный период инфекции, развитие рака лишь у некоторых инфицированных ПВИ дают основание полагать, что помимо персистенции генома ВПЧ необходимым для развития рака условием являются нарушение структуры и функции клеточных генов. В качестве иницилирующего фактора выступают мутации в различных участках гена E1-E2, который в норме отвечает за эписомальный статус ДНК ВПЧ. В результате повреждения E1 происходит интеграция генома ВПЧ в хромосомы клетки хозяина. Поскольку E1-E2 регулируют и контролируют вирусную транскрипцию, их разрушение заканчивается неконтролируемой экспрессией генов E6-E7, которые непосредственно запускают процессы опухолевой трансформации. Онкогенные свойства продуктов E6-E7 обусловлены их способностью образовывать комплексы с белками p53 (для E6) и pRb (для E7). При изменении нормальных функций p53 клетка, которая должна была погибнуть, начинает бесконтрольно делиться, образуя опухолевидный рост. В патогенезе канцерогенеза имеет место супрессия местного иммунитета, обусловленная синтезом вирусного онкобелка E7. Белок E7 нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность интерферона альфа-2 за счет его способности избирательно блокировать большинство генов, индуцируемых интерфероном, сводя на нет все усилия интерферонотерапии. Также белок E7 ингибирует экспрессию генов основного комплекса гистосовместимости, затрудняя распознавание опухолевых клеток иммунной системой хозяина. Биологические свойства и молекулярная структура ВПЧ-белков изучены достаточно полно, тем не менее, конкретные пути

реализации канцерогенного эффекта вируса требуют дальнейшего уточнения. У пациентов, инфицированных наиболее агрессивными вариантами ВПЧ, а также имеющих генетические, гормональные, иммунные и другие кофакторы, ПВИ будет развиваться до предраковых состояний и может прогрессировать в рак.

Инкубационный период ПВИ колеблется от 1 до 12 месяцев (в среднем 3 месяца). Клинические проявления ПВИ гениталий могут быть различными: остроконечные кондиломы, папилломы с экзофитным ростом, плоские папилломы. Кондиломы представляют собой бородавчатые возвышения, которые могут быть единичными, но чаще множественными, слившимися в группы и напоминающими цветную капусту или петушиные гребни. Их поверхность покрыта многослойным плоским эпителием, нередко с ороговением. Особенно быстрый рост остроконечных кондилом наблюдается при беременности, у подростков и у ВИЧ-инфицированных индивидов (развитие гигантской опухоли Бушке—Левенштейна). Вполне естественно, что эпидемия ВПЧ-инфекции у взрослых не могла не отразиться на увеличении показателей заболеваемости аногенитальными бородавками среди детей. Данные современных методов показали, что папилломавирусные поражения у детей связаны с теми же типами ВПЧ, что и у взрослых, но в силу физиологических особенностей и незрелости защитных механизмов дети и подростки более уязвимы, чем взрослые.

Субклинические формы представлены интраэпителиальными папилломами с эндофитным ростом. Папилломы шейки матки обычно бывают плоскими или интраэпителиальными («атипичными»). Выявляются с помощью кольпоскопии, цитологического и гистологического исследований. Тяжесть течения и скорость регрессии определяется типом ВПЧ.

Однако аногенитальные бородавки образуют только вершину айсберга под названием «ВПЧ-инфекция». Большинство клинических случаев представлено пациентами с латентной формой ВПЧ-инфекции, у которых ВПЧ часто случайно диагностируется при проведении ПЦР-диагностики или онкоцитологическом исследовании соскоба из цервикального канала (признаки койлоцитической атипии).

При прохождении через инфицированные родовые пути возможно заражение ПВИ ребенка с развитием ювенильного рецидивирующего респираторного папилломатоза. Клиническая картина респираторного папилломатоза складывается

из нарушения голоса и дыхания. Наиболее часто при поражении гортани в области комиссуры и передних отделов голосовых складок развивается охриплость голоса, вплоть до полной его потери. По мере сужения просвета гортани папилломами развивается стеноз, возможна смерть от асфиксии. Патологический процесс в детском возрасте носит активный характер, для него характерны распространенность и частота рецидивирования, в связи с чем дети подвергаются многократным хирургическим вмешательствам с целью удаления папиллом. Многократная повторная эксцизия ларингеальных опухолей приводит к развитию рубцовых осложнений, необходимости трахеостомии, к потере способности говорить, усугублению хронической респираторной гипоксемии. При прогрессировании и распространении опухоли в дистальные дыхательные пути заболевание часто заканчивается фатальным исходом.

Клиническая диагностика остроконечных кондилом и папиллом обычно не вызывает затруднений, если это не ранняя стадия заболевания, когда образования малых размеров, или не «атипичная» форма ПВИ. Но даже при не вызывающей сомнения клинике ВПЧ-инфекцию необходимо подтверждать лабораторно. Основным методом диагностики является цитологический. Обнаружение койлоцитов, трансэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации и базально-клеточной гиперплазии в биоптате считается подтверждением ПВИ гениталий. Широко используется определение ДНК 12 типов ВПЧ высокого онкогенного риска методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (типы ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) в соскобе цервикального канала, уретры или в моче. Внедряется в практику метод амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). Серологическим методом диагностики является выявление антител против вирусоспецифических протеинов E2, E6 и E7, наличие которых является маркером текущей инфекции. Для этого используется ELISA — тест с высокоочищенными рекомбинантными протеинами E6 и E7. Снижение концентрации этих антител является показателем успешно проводимой терапии ПВИ и цервикальных неоплазий.

Установлено, что регрессия ВПЧ-обусловленных повреждений напрямую зависит от состояния Т-клеточного иммунитета и нейтрализующие антитела блокируют распространение вирусной инфекции. И хотя часто ВПЧ-обусловленные образования самостоя-

тельно поддаются регрессии, у многих, особенно у лиц с иммунодефицитами, ПВИ приобретает персистирующий характер и способна к реинфекции. Резистентность ВПЧ к лечению связана с особенностью строения вируса, позволяющей длительно персистировать в организме, усугубляя уже имеющийся вторичный иммунодефицит. Сложный цикл внутриядерной репликации, возможность существования инфекции в эписомальной и интегрированной формах, трудности изучения патогенеза вируса на биологических моделях обуславливают отсутствие патогенетической терапии ПВИ на сегодняшний день [11].

В соответствии с руководством «Клинические рекомендации. Дерматовенерология» под ред. А.А. Кубановой (2010) и Европейским руководством по лечению ИППП терапия проявлений ВПЧ-инфекции должна удовлетворять следующим требованиям: деструкция, предупреждение развития осложнений, уменьшение числа рецидивов, улучшение качества жизни пациентов. Поскольку отсутствует метод элиминации ВПЧ, лечение направлено на устранение клинических признаков ВПЧ: любых разновидностей бородавок или патологии шейки матки при наличии атипичных клеток в мазках и биоптатах. Традиционные методы лечения бородавок общеизвестны и включают крио-, электро-, радиоволновую и лазерную хирургию, а также обработку цитотоксическими (подофиллин, подофиллотоксин, 5-фторурацил), химическими веществами (Солкодерм, Веррукацид, Дуофил и пр.), вызывающими цитолиз и некроз ткани [13]. В настоящее время наиболее эффективным, особенно при обширных высыпаниях и рецидивирующем течении заболевания, в том числе и в детской практике, является использование комбинированных методов терапии — сочетанное применение физических, химических или медикаментозных методов, которое включает местное лечение и применение различных системных неспецифических противовирусных (Лавомакс) и иммуномодулирующих препаратов (интерфероны и индукторы интерферонов) [12, 13]. Так, для лечения респираторного папилломатоза у детей используются криодеструкция, эндоларингеальный фонофорез цитостатиков, фотодинамическая терапия, интерферонотерапия (интерферон альфа-2) иммунокорригирующая терапия (мура-милпептид). Перспективным методом в лечении клинических манифестаций ВПЧ могло быть применение лечебных вакцин. Недостатком вакцинотерапии

является ее узкое терапевтическое действие, тогда как около 40 штаммов ВПЧ паразитируют гениталии. Следовательно, с повестки дня не снимается необходимость лечебного метода, обладающего свойством элиминации вируса. Поэтому проводится поиск новых средств, включая индукторы интерферона для лечения генитальных кондилов и других клинических манифестаций ВПЧ.

Адекватная иммунотерапия способствует подавлению активности ВПЧ, снижая частоту рецидивов, и его элиминации. Среди других хорошо изученных препаратов, применяемых в комплексном лечении ПВИ, в клинической практике используются интерферон альфа-2, 5% Имиквимод, инозин пранобекс, индол-3-карбинол (Индинол, Промисан). Рекомендуется внутриочаговое введение интерферонов, особенно в случае иммунодефицита, или системное назначение в течение 4 недель. Клинические данные свидетельствуют об высокой эффективности сочетания лазерной терапии с локальным применением интерферонов или индукторов интерферона. Так, применение CO₂-лазерного иссечения аногенитальных остроконечных кондилов у детей является безопасным, относительно атравматичным и эффективным методом лечения [15]. Для лечения беременных рекомендуют физические деструктивные методы: CO₂-лазер, радионож, криотерапия.

ВПЧ — генетически стабильный ДНК-вирус, поэтому вероятность его генетической трансформации ничтожно мала. Генетическая стабильность означает, что инфекцию этим вирусом можно предупредить на длительный срок путем вакцинации. В 2006 г. Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) зарегистрировало первую в мире квадривалентную вакцину Гардасил, продемонстрировавшую эффективность в предупреждении инфекции ведущими типами ВПЧ (6/11/16/18). В дополнение к защите против четырех вакцинных типов Гардасил обеспечивает частичную перекрестную защиту против персистирующей инфекции и цервикальных поражений, вызванных десятком невакцинными типами ВПЧ высокого риска, включая ВПЧ 31, 33, 35, 45, 52 и 58, которые филогенетически родственны ВПЧ 16 и 18. В настоящее время квадривалентная вакцина зарегистрирована и применяется более чем в 130 странах мира. В 2008 г. зарегистрирована также двухвалентная вак-

цина Церварикс, содержащая два типа капсидных белков L1 ВПЧ — 16 и 18. В контексте профилактики наилучших результатов можно достичь сочетанием скрининговых программ обследования с повсеместной разумной организацией плановой добровольной вакцинации населения, особенно определенных медико-социальных контингентов (подростки из группы рискованного поведения, сексуально-активные женщины, принимающие комбинированные оральные контрацептивы, лица с иммунодефицитом различного генеза). ■

Литература

1. Szepletowska M., Sforzifski H. et al. Evaluation of frequency HPV infection during pregnancy // *Ginecol Pol.* 2002; 73 (8): 662–665.
2. Sedlacek T. V., Lindheim S. et al. Mechanism for HPV transmission at birth // *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 55–59.
3. Watts D. H., Koutsky L. A. et al. Low — risk perinatal transmission of HPV: results from a prospective cohort study // *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 178: 365–373.
4. Green G. E., Bauman N. M., Smith R. J. Pathogenesis and treatment of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis // *Otolaryngol Clin North Am.* 2000; 33 (1): 187–207.
5. Koch A., Hansen S. V. et al. HPV detection in children prior to sexual debut // *Int J Cancer.* 1997; 73: 621–624.
6. Majewski S., Jablonska S. Human papillomavirus — associated tumors of the skin and mucosa // *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36: 359–385.
7. Severson J., Evans T. Y., Lee P. et al. Human papillomavirus infection: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapy // *J Cutaneous Med Surg.* 2001; 5 (1): 43–60.
8. Pfister H. Biology, epidemiology of genital HPV-infection and their role in genital cancer // *Ins. J. STD and AIDS.* 2001; 12 (2): 18.
9. Евстигнеева Н. П., Кузнецова Ю. Н. Современные аспекты эпидемиологии и диагностики латентной папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.* 2009; 3 (6): 81–88.
10. Прилепская В. Н. Патология шейки матки и генитальных инфекций. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 384 с.
11. Stanley M. Genital human papillomavirus infection — current and prospective therapies // *JNCL.* 2003; 31: 124.
12. Рахматулина М. Р., Нечаева И. А. Иммунотропная терапия детей с папилломавирусной инфекцией препаратом ликолип // *Вестн. дерматол. венерол.* 2009; 6: 109–112.
13. Коколина В. Ф., Малиновская В. В. Папилломавирусная инфекция. Пособие для врачей. М., 2008. 44 с.

Ксероз кожи. Часть 2: лечение

Ю. А. Галлямова, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Барина

ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Ключевые слова: ксероз кожи, сухость кожи, корнеотерапия, трансэпидермальная потеря влаги, эмульгенты, осмотическое увлажнение, гигроскопичные средства, аквапорины.

Сухость кожи — неизменный симптом различных кожных заболеваний, таких как атопический дерматит, псориаз, экзема и т. д. В настоящее время доказано, что постоянное применение комбинированных увлажняющих и восстанавливающих липидный состав кожи средств является существенным компонентом в терапии многих дерматозов [1]. Восстановить разрушенный эпидермальный барьер становится первоочередной задачей при сухой коже. Чем выше проницаемость кожи для воды, тем глубже проникают в нее поверхностно-активные вещества (ПАВ) моющих средств, микробы и токсины, вызывающие воспалительную реакцию и образование свободных радикалов в коже. Сухость кожи носит циклический характер с возрастной тенденцией к ухудшению состояния, поэтому очень важен рациональный косметический уход, адаптированный к физиологии и строению кожи. Увлажняющие средства снижают субъективное ощущение стянутости, сухости, дискомфорта, повышают эластичность и толерантность кожи, выравнивают микрорельеф и цвет кожи, укрепляют водно-липидную мантию.

Рост числа увлажняющих средств с разными механизмами действия происходит параллельно углублению знаний о физиологии рогового слоя. Изучение эпидермального барьера (в первую очередь липидного матрикса) привело к созданию нового терапевтического направления в дерматологии — «корнеотерапии». «Корнеотерапия» — «лечение рогового слоя» (от лат. corneum — роговой и англ. therapy — лечение). Его предложил известный американский дерматолог Альберт Клигман, которому принадлежит честь открытия роли ретиноидов в лечении угрей. А. Клигман стал пионером в исследованиях физиологии наружного покрова кожи, которые привели к развитию концепции «живого рогового слоя».

Устранить сухость рогового слоя можно различными способами:

- 1) создание на поверхности кожи окклюзии, препятствующей трансэпидермальной потере влаги (ТЭПВ);
- 2) применение заместительной терапии;
- 3) использование эмульгентов;
- 4) создание осмотического увлажнения;
- 5) восстановление эпидермального барьера;
- 6) применение гигроскопичных средств;
- 7) активация синтеза аквапоринов.

Создание на поверхности кожи окклюзии, препятствующей трансэпидермальной потере влаги. Наверное, самый старый метод увлажнения — использование веществ, создающих на поверхности кожи водонепроницаемую пленку, препятствующую испарению. Таким образом достигается эффект компресса (окклюзионной повязки), что восстанавливает и улучшает диффузию

жидкости из капилляров дермы в эпидермис. Увлажняющие средства с окклюзионным эффектом применяются главным образом в дерматологии, при лечении заболеваний, сопровождающихся повышенной сухостью кожи и воспалительными процессами, в косметологии после пластических операций, таких как шлифовка кожи, а также для защиты кожи при частом контакте с детергентами. Важно помнить, что данный метод можно использовать при ненарушенных свойствах межклеточных липидов. Этот метод позволяет захватывать и перераспределять влагу по всей толщине эпителия. Хотя, по мнению Кошевенко Ю. Н. (2008), такая окклюзия ведет не только к замедлению восстановления барьерной функции эпидермиса, но и к нарушению секреции ламинарных телец [2].

К увлажнителям окклюзивного типа относят:

- 1) жирные кислоты (ланолиновая, стеариновая и др.);
- 2) жирные спирты (ланолиновый, пальмитиновый, каприловый и т. д.);
- 3) углеводородные масла и воски (вазелин, парафин, минеральные масла, сквален);
- 4) фосфолипиды;
- 5) воски растительного и животного происхождения (карнаубский воск, ланолин);
- 6) твердые растительные масла (какао, ши, кокосовое, макадамии и т. д.).

Традиционно в дерматологии при сухой нежирной коже используются липофильные кремы по типу «вода в масле», такие кремы тяжело смываются и за счет окклюзионного эффекта не дают коже терять влагу, защищают от пересушивания [3].

Вазелин является самым надежным и проверенным окклюзионным покрытием в дерматологии. Он применяется в средствах, предназначенных для увлажнения кожи при псориазе, атопическом дерматите и др., так как он очень хорошо сохраняет влагу в коже. С одной стороны, вазелин создает физическую преграду на пути испаряющейся влаги, с другой стороны, «склеивает» роговые чешуйки, в результате чего уменьшается площадь контакта межклеточных промежутков с воздухом, что тормозит процесс трансэпидермального испарения воды. Гель, содержащий 5% вазелина, снижает ТЭПВ на 98%. Однако увлажнение кожи с помощью вазелина можно расценивать как пассивное, поскольку он лишь помогает сохранить ту влагу, которая уже есть в роговом слое. Иной вариант увлажнения — активный — заключается в том, что в роговой слой вносят гигроскопичные вещества, способные связывать и удерживать воду путем ионных взаимодействий [4].

В косметологии вазелин в настоящее время практически не применяется, так как субъективно некомфортен в использовании: плохо впитывается, блестит, оставляет ощущение липкой пленки. Некоторые косметологи рекомендуют кремы на основе вазелина для защиты кожи в зимний период. Однако, как показали исследования, вазелин создает обманчивое ощущение тепла и тем самым повышает вероятность возникновения обморожения [5, 6].

В увлажняющие средства, предназначенные для зимнего периода, часто включают насыщенные жиры (гусиный, барсучий, медвежий). Косметика, содержащая насыщенные жиры, хорошо смягчает кожу, защищает ее от обморожения и пересушивания, однако постоянно пользоваться ею не рекомендуется [5].

Необходимо добавить, что при низких температурах влага с поверхности кожи испаряется очень быстро, поэтому бытующее мнение о том, что зимой не нужно пользоваться увлажняющими препаратами, не более чем заблуждение. Важно их правильно подобрать. Зимние средства не должны образовывать слишком плотную окклюзивную пленку и нарушать процессы тканевого дыхания. Такие препараты обычно включают масло ши, жожоба, макадамии, которые быстро усваиваются кожей и создают тонкую подвижную пленку, не нарушая естественных процессов. В зимнее время года следует опасаться средств, содержащих гиалуроновую кислоту и мочевины, которые превосходно удерживают влагу, однако на морозе они превращаются в корку, в результате чего повреждаются сосуды кожи.

В последнее время стали популярны силиконовые окклюзионные покрытия (например, диметикон), которые широко используются в пластической хирургии после лазерной шлифовки, дермабразии, других операций. Силиконовая пленка, также как вазелин, сохраняет влагу в коже, предотвращая стресс, вызванный нарушением эпидермального барьера [5, 7–9].

Окклюзионные увлажняющие кремы быстро устраняют сухость кожи, уменьшают воспаление и зуд при кожных заболеваниях, однако они не устраняют причины обезвоживания кожи, способны вызвать местный отек тканей, поэтому подходят не всем. Таким образом, если процесс нормального восстановления барьерных структур рогового слоя нарушен, например, при некоторых кожных заболеваниях, окклюзионные кремы необходимы. Если же есть шанс на восстановление барьера рогового слоя, их необходимо использовать лишь в экстренных случаях. Людям со здоровой кожей они противопоказаны, так как могут нарушать барьерные свойства эпидермиса [2].

Заместительная терапия. Для того чтобы повысить увлажненность рогового слоя, в косметику добавляют те же вещества, которые входят в состав натурального увлажняющего фактора. Это мочевина, аминокислоты (серин, глицин, аланин, пролин), минералы (магний, калий, натрий, кальций), пирроглутамат натрия (Na-PCA), молочная кислота. Проникая в толщу рогового слоя, они локализуются вокруг корнеоцитов и создают своеобразную водную оболочку [10]. Подобное увлажнение имеет отсроченный, но пролонгированный эффект и в наименьшей степени зависти от влажности воздуха. Результат сохраняется до тех пор, пока увлажняющие компоненты не будут удалены вместе с роговыми чешуйками [5, 8, 10].

Мочевина в косметические рецептуры вводится в концентрации порядка 5%. Не рекомендуется использовать в косметике для чувствительной кожи и в детской косметике. Обладает увлажняющим, отшелушивающим и антимикробным действием. Когда человек потеет, часть пота испаряется, а мочевина остается на поверхности кожи, адсорбирует влагу из воздуха и удерживает ее в роговом слое. Она способна разрушать водородные связи белковых цепей, изменяя конфигурацию и агрегатное состояние, способствуя связыванию воды с поверхностью белка. Маленькая молекула мочевины хорошо проникает в кожу, поэтому одновременно может служить проводником других активных ингредиентов, включенных в косметический препарат [5, 6, 9].

Молочная кислота. По данным исследований молочная кислота и ее соли (лактаты) действуют не только как гигроскопичный агент, но и усиливают синтез керамидов кератино-

цитами. L-изомер молочной кислоты проявляет наибольшую активность и значительно (до 48%) повышает содержание керамидов в роговом слое. Внедрение молочной кислоты в роговой слой существенно повышает его эластичность, устраняет симптомы ксероза и снижает степень ТЭПВ. Таким образом, молочная кислота оказывает увлажняющее, отшелушивающее, антимикробное действие [5, 6, 8, 10].

Пирроглутамат натрия (Na-PCA) — образуется в клетках в процессе кератинизации из белка филагрина, в косметике используется как увлажняющий ингредиент. Наилучший результат дает введение Na-PCA в липосомы [6, 10].

Аминокислоты. Из аминокислот, входящих в состав NMF, в косметологии применяются серин, лизин, валин, цитрулин. Как правило, в косметические препараты вводят не чистые аминокислоты, а белковые гидролизаты (например, протеины сои, шелка, молока). При нанесении серицина (белка шелка) в виде гидрогеля на поверхности кожи наблюдается глубокое и пролонгированное увлажнение кожи, восстановление аминокислотного компонента NMF, выравнивание микрорельефа кожи [5, 8].

Процедуры с использованием белка шелка заключаются в аппликации и растворении прямо на коже волокон кокона тутового шелкопряда и абсорбции этого гидролизата кожей. Химическое название этих волокон «фиброин» — фибриллярный белок с молекулярной массой 55 000–100 000 дальтон. В естественном состоянии волокна фиброина связаны между собой так называемой «шелковой резиной» (белок серицин). Для того чтобы сохранить волокна фиброина в сухом состоянии, ученые сумели разделить белковые тела друг от друга, чтобы затем при процедуре вновь воссоединить их. Часть пептидов и аминокислот постепенно проникает в роговой слой, удерживая в нем влагу длительное время [6].

Эмоленты. Для придания готовому продукту оптимальных сенсорных характеристик и регулирования окклюзионных свойств в увлажняющие средства добавляют сложнэфирные эмульгаторы. На основе полиненасыщенных жирных кислот (растительных масел) создаются увлажнители-эмоленты, которые заполняют пространство между отшелушивающимися роговыми клетками, замещают дефекты в роговом слое, образовавшиеся в результате избыточного слущивания корнеоцитов, восполняют недостаток поверхностных липидов. Эмоленты позволяют регулировать степень окклюзии, обеспечивают быстрый и пролонгированный смягчающий эффект. Проведенные исследования на животных свидетельствуют о том, что увлажнители этого типа способны вызывать образование комедонов. Таким образом, применение увлажнителей окклюзионного типа оправдано в тех случаях, когда необходимо экстренно перекрыть трансэпидермальную потерю влаги кожей и поддержать необходимый для нормальной жизнедеятельности клеток уровень увлажненности. Такими свойствами обладают серии препаратов постпилингвого ухода за кожей, средства для рук, испытывающие ежедневные атаки ПАВ в составе моющих средств и разрушающих липидный барьер [8, 10, 11].

Осмотическое увлажнение достигается с помощью увеличения концентрации осмотически активных ингредиентов. Как известно, гидробаланс кожи нормализуют минеральные вещества, входящие в состав термальных вод. В настоящее время они применяются в основном в виде аэрозолей. Вапоризированные на роговой слой, они повышают его осмотическое давление. При этом вода из нижележащих слоев поступает в роговой слой и задерживается в нем, приводя в норму концентрацию солей и восстанавливая естественный водный баланс. Вследствие этого содержание воды увеличивается [10].

Восстановление эпидермального барьера. Для восстановления эпидермального барьера применяются липиды как в виде чистых масел, так и в комбинации с другими ингредиентами. Доказано, что местное применение липидов (церамидов, фосфолипидов, триглицеридов) ускоряет восстановление липидного барьера кожи, при этом оптимальное соотношение церамидов, жирных кислот и холестерина составляет 1:1:1–3:1:1. Процесс восстановления эпидермального барьера — это процесс длительный и происходит лишь после того, как клетки эпидермиса получают необходимый строительный материал и произведут достаточное количество церамидов и других эпидермальных липидов, из которых будут построены эпидермальные пласты [6].

В 90-е годы симпатии производителей косметики отвернулись от использования натуральных масел, поскольку в косметическое производство пришли силиконы (в списке ингредиентов их можно различить по окончанию «кон», например, симетикон, циклодиметикон и т.д.), синтетические производные жирных кислот (обычно они имеют сложные названия, такие как изопропилмиристат и др.) и другие достижения косметической химии. С этими веществами появилась возможность создавать косметические средства с точно заданными характеристиками, что весьма непросто с натуральными маслами. Однако позже было установлено, что кожа может извлекать из жиров и масел нужные ей жирные кислоты и использовать их для синтеза собственных эпидермальных липидов, простогландинов и других регуляторов местного иммунитета. Жирные кислоты поступают в кожу, как правило, с натуральными маслами, содержащими незаменимые жирные кислоты (линолевую, линоленовую, арахидоновую, а также их производные — гамма-линоленовую, арахидоновую и некоторые другие). Чаще в косметике используют оливковое, соевое, кукурузное масла или масло черной смородины, огуречника аптечного (бурачника), ослинника, энотеры [6].

Так как эти масла легко окисляются, в них добавляют антиоксиданты — витамин Е, каротиноиды. Полезно использовать масла, которые сами обладают антиоксидантным действием — масло авокадо, ши, семян винограда, зародыша пшеницы, рисовых отрубей. Масла с большим содержанием неомыляемой фракции (льняное, соевое, ши, зародышей пшеницы) дополнительно обладают фитоэстрогенным эффектом и высокими противовоспалительными свойствами.

Но всегда нужно помнить и об обратной стороне косметики на основе масел и жиров. Например, триглицериды создают окклюзию и нарушают процессы регенерации, не давая возможности работать натуральному увлажняющему фактору, т.е. получать влагу из воздуха. Минеральные масла тоже становятся причиной окклюзии, кроме прочего, повышают чувствительность кожи к ультрафиолету, что чревато фотосенсибилизацией и гиперпигментацией, поэтому летом не стоит усердствовать с препаратами с высоким содержанием триглицеридов и минеральных масел.

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.

Для переноса гидрофильных активных веществ в эпидермис часто используются трансдермальные переносчики — комплексы гидрофобных молекул, окружающих активные компоненты. Наиболее популярными трансдермальными носителями являются липосомы — капсулы, построенные

из церамидов или фосфолипидов. Стенка липосомы состоит из липидного бислоя, а внутреннее гидрофобное пространство содержит биологически активные вещества.

Липосомальные препараты на основе церамидов обладают хорошим косметическим эффектом, однако они довольно дороги и непросты в производстве из-за низкой растворимости церамидов в воде. В последнее время все большей популярностью пользуются эмульсии на основе насыщенных фосфолипидов (они похожи на церамиды, но имеют два гидрофобных хвоста). Это могут быть липосомы или плоские мембраноподобные структуры (ламеллы). Такие фосфолипиды формируют кристаллические структуры, аналогичные структуре липидных пластов рогового слоя. При попадании на поврежденный роговой слой липосомы или липидные ламеллы встраиваются в участки, лишенные липидов, тем самым временно восстанавливая эпидермальный барьер [2, 6, 10].

Фундаментальные исследования в области цитологии, биохимии и биофизики кожи привели к появлению нового препарата, сохраняющего водный баланс в коже — дерма-мембранная структура (DMS®) крема имитирует естественную структуру расположения липидов эпидермиса. DMS имеет ламеллярное строение и неопределяемые размеры частиц в отличие от каплевидных структур традиционных кремов. Именно данная технология используется при создании крема Физиогель, который имеет полный набор липидов, идентичных липидам эпидермиса. Особенностью данного крема, отличающей его от других кремов, является особое вещество — гидрогенизированный фосфатидилхолин (ГФХ). Как известно, природный фосфатидилхолин — ключевой компонент клеточных мембран кератиноцитов. В роговом слое он служит источником для сфингомиелина и церамидов. Гидрогенизированный фосфатидилхолин, входящий в состав Физиогеля, является по сути скелетом, на котором фиксируются липиды крема, создавая естественную самоэмульгирующуюся систему. Такая система обеспечивает крем рядом свойств:

- отсутствует способность образовывать эмульсии в виде «вода в жире» или «жир в воде»;
- формирует ламеллярную структуру DMS (пластинчатые структуры, состоящие из билипидных слоев, удерживающие физиологические липиды);
- способен проникать глубоко в роговой слой эпидермиса;
- усиливает барьерные свойства кожи и фотопротекцию.

Использование «самоэмульгирующихся» систем на основе фосфатидилхолина минимизирует риск раздражения и обосновывает использование для терапии хронических дерматозов. DMS обеспечивает «правильное» проникновение липидов — встраивается в роговой слой, но не проникает глубже.

Научные исследования, проведенные с помощью инструментальных методов исследования (электронные микрофотографии и определение корнеометрии), установили, что к 14-му дню сравнительного тестирования различных кремов Физиогель имеет показатели, не уступающие другим кремам по степени увлажненности кожи. А вот к 28-му дню показатель увлажненности увеличивается в 4 раза и намного опережает другие кремы. Данные исследования доказывают, что крем Физиогель оказывает не пассивное увлажнение, а активное, восстанавливая естественную водосберегающую структуру эпидермиса.

Следует помнить, что процесс восстановления кожи происходит медленно. Поэтому эффект от применения вазелина, эмоленгов и увлажняющих средств будет заметнее, чем эффект от применения кремов, содержащих незаменимые жирные кислоты. Так как полиненасыщенные жирные кислоты не могут быть средством экстренной помощи при раз-

рушении барьера, их нужно принимать регулярно, чтобы не допускать возникновения дефицитных состояний.

Увлажнение кожи гигроскопичными средствами. Для нормальной кожи без грубых патологий применяются неокклюзивные увлажняющие средства. Обычно это гели, содержащие гигроскопичные вещества (белки, полисахариды, глюкозаминогликаны).

Глицерин является эффективным увлажнителем в условиях нормальной атмосферной влажности. Глицерин гигроскопичен, но обладает высокой летучестью, что негативно сказывается на продолжительности эффекта увлажнения. Глицерин не обладает способностью проникать глубоко в роговой слой, поэтому его эффект поверхностный. Но он смягчает кожу, снижает температуру замерзания жидкости (препятствует замерзанию крема на лице в морозный день), во влажном воздухе работает как увлажнитель кожи, притягивая влагу из атмосферы. Однако в сухом воздухе оказывает обратный эффект — вытягивает воду из рогового слоя, поэтому при кратковременном контакте с кожей он оказывает увлажняющее действие, но потом, наоборот, усугубляет сухость кожи, вытягивая из нее влагу. Например, сорбитол менее гигроскопичен, чем глицерин, поэтому риск высушивания кожи меньше [4].

Пропиленгликоль используется в качестве растворителя в косметических рецептурах (заменяет воду). Нетоксичен, смягчает кожу, снижает температуру замерзания жидкостей, обладает антимикробным действием. Обладает высокой гигроскопичностью, однако, также как и глицерин, в сухой атмосфере может вытягивать воду из рогового слоя [4].

Гиалуроновая кислота (ГК) — гликозаминогликан, являющийся главным компонентом межклеточного матрикса живых тканей. До недавнего времени о ГК говорили как об основном веществе межклеточного вещества дермы. Однако исследования последних лет свидетельствуют о том, что ГК выполняет важнейшие функции в эпителиальном слое кожи и поступает в эпидермис не из дермы, а синтезируется самими корнеоцитами [12, 13]. При этом происходит синтез молекул с очень большой молекулярной массой — около 2 млн кДа, причем катаболизм ГК происходит также в лизосомах кератиноцитов. Этот природный полисахарид принимает активное участие в пролиферации, дифференцировке и миграции кератиноцитов, поэтому его количество находится под контролем разнообразных регуляторных молекул и поддерживается на уровне 0,1 мг/кг.

ГК является очень популярным ингредиентом средств по уходу за кожей. Косметические препараты с ГК обладают выраженным увлажняющим действием за счет образования тончайшей пленки на поверхности кожи, способствующей снижению ТЭПВ, которая активно всасывает влагу из воздуха. Это способствует увеличению содержания свободной воды в роговом слое, а также создает эффект «дополнительной влажности», который помогает снизить испарение воды с поверхности кожи. Как известно, ГК способна проникать в глубокие слои кожи и транспортировать вещества, связанные с ней или заключенные в ее сетчатую структуру.

Растворимый коллаген за счет своих гигроскопичных свойств образует увлажняющую пленку на коже, таким образом, уменьшает потерю воды через роговой слой.

Хитозан — полисахарид, получаемый из панцирей морских ракообразных. Образует на коже увлажняющую пленку, смягчает кожу и защищает ее от повреждений.

Бета-глюкан — полисахарид, получаемый из клеточной стенки пекарских дрожжей. Образует на коже увлажняющую пленку, защищает кожу от УФ-излучения, обладает иммуностимулирующим действием.

Активация синтеза аквапоринов. Как сказано в первой части статьи, в поддержании нормального уровня гидратации кожи важную роль играют трансмембранные белки аквапорины. В эпидермисе человека присутствует основной аквапорин — аквапорин-3 (AQP-3), расположенный на мембране кератиноцитов.

При кожных патологиях, характеризующихся нарушением барьерной функции и сухости кожи, наблюдается изменение экспрессии аквапоринов. Интересным является факт, что экспрессия AQP-3 снижается прямо пропорционально степени экссудации при экземе, в то же время при атопическом дерматите отмечается его повышенная экспрессия [14–16].

При уменьшении содержания AQP-3 нарушается гидратация эпидермиса и барьерная функция кожи, снижается ее эластичность. Кроме того, доказано, что с возрастом количество AQP-3 в эпидермисе сокращается, что является основной причиной снижения уровня гидратации возрастной кожи. В настоящее время ведется активный поиск соединений, стимулирующий синтез аквапоринов. Модуляция их экспрессии — один из перспективных способов увлажнения кожи [14–16].

В заключение необходимо подчеркнуть, что речь идет не только о вспомогательной терапии косметологии 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. Сегодня в арсенале врача присутствует достаточное количество увлажняющих и смягчающих лечебно-косметических средств, специально созданных для ухода за кожей больных, и умение ориентироваться в них является залогом успеха терапии. ■

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. Кошеченко Ю. Н. Кожа человека. Т. 2. М.: Медицина, 2008. 754 с.
3. Люльман Х. Наглядная фармакология. М.: Мир, 2008. 383 с.
4. Эрнандес Е. Полигидроксикислоты против ихтиоза // Пилинги. 2010, № 1. С. 18–22.
5. Тимофеев Г. А. Методы аппаратного исследования кожи человека // Косметика и медицина. 2005; 4: 30–36.
6. Марголина А. А., Эрнандес Е. И., Зайкина О. Э. Новая косметология. М., 2002. 208 с.
7. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии) / Под. ред. Н. Г. Короткого. Тверь: «Губернская медицина», 2001. 528 с.
8. Пучкова Т. В. Толковый словарь по косметике и парфюмерии. М.: Школа косметических химиков, 2005. 192 с.
9. Иванова Л., Подольск С. Активные увлажняющие компоненты в косметических средствах // Журнал по прикладной эстетике Les Nouvelles Esthetique. 2008, № 3. С. 125–132.
10. Эрнандес Е. И. Увлажнение кожи. М.: ООО «Фирма Клавель», ООО «Школа косметических химиков», 2007. 32 с.
11. Тимофеев Г. А. Сухость кожи. Функциональная диагностика. Тактика // Косметика и медицина. 2007, № 2. С. 58–62.
12. Кошеченко Ю. Н. Кожа человека. Т. 1. М.: Медицина, 2006. 360 с.
13. Мядлец О. Д., Адашкевич В. П. Морфофункциональная дерматология. М.: Медлит, 2006. 752 с.
14. Ткаченко С., Эрнандес Е. Аквапорины в регуляции водного баланса кожи // Косметика и медицина. 2011, № 2. С. 26–33.
15. 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.
16. Wilkinson J. D. The skin as a chemical barrier. In: The Physical Nature of the Skin. Marks R. M., Barton S. P., Edwards C. eds. MPT Press, 1988: 73–78.

URIAGE

EAU THERMALE

КСЕМОЗ®

Мягкость и комфорт
при любых типах сухости кожи

При ксерозах любой этиологии

Новорожденные • Дети • Взрослые

Без ароматизаторов • Без парабенов • Без консервантов

КСЕМОЗ – универсальный крем-эмолянт

- восстанавливает кожный барьер
- увлажняет
- оказывает быстрое успокаивающее действие

КСЕМОЗ ЦЕРАТ – насыщенный крем

Уход при очень сухой коже

- восстанавливает кожный барьер
- релипидирует кожу
- интенсивно увлажняет и смягчает
- моментально возвращает коже комфорт
- обладает насыщенной текстурой

КСЕМОЗ СИНДЕТ –
пенящийся гель-крем
без мыла

- мягко очищает и смягчает кожу
- защищает от сухости кожи, вызванной жесткой водой

Высокотехнологичная
формула



ω-3 - керамиды, ω-6 - керамиды
Фитостеролы

URIAGE

EAU THERMALE

Source of Care



НОВИНКА

Дерматологические лаборатории УРЬЯЖ – Франция
Официальный дистрибьютор в России: ООО «А-ФАРМ»
www.afarm.ru

Опоясывающий лишай

И. М. Шаков, кандидат медицинских наук

ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Ключевые слова: herpes zoster, поражения периферической нервной системы, противовирусные препараты, дезоксирибонуклеазы, Изопринозин, ацикловир, рефлексотерапия.

Опоясывающий лишай (herpes zoster) — распространенное заболевание человека, которое характеризуется общими инфекционными симптомами, кожными проявлениями и неврологическими нарушениями центральной и периферической нервной системы.

Заболевание вызывается вирусом *Varicella zoster*, который является одновременно возбудителем ветряной оспы. Вирус содержит ДНК, являясь нейродермотропным, поражает кожу, клетки центральной и периферической нервной системы. Вирус нестойко во внешней среде: быстро гибнет при нагревании, под воздействием ультрафиолетовых лучей и дезинфицирующих средств. Долго сохраняется при низких температурах.

Первично или после перенесенной ветряной оспы вирус через кожу и слизистые, далее лимфогенным и гематогенным путем проникает в межпозвоночные узлы и задние корешки спинного мозга, где долгое время может персистировать в латентном состоянии. При снижении иммунологической реактивности под влиянием различных факторов, таких как обострение хронических заболеваний, прием иммунодепрессантов, интоксикации, латентная инфекция, может активизироваться. Наиболее тяжело опоясывающий герпес протекает у больных онкологическими заболеваниями, ВИЧ-инфицированных, а также у лиц, получавших кортикостероиды или рентгенотерапию. Активация вируса сопровождается развитием ганглионеврита с поражением межпозвоночных ганглиев или ганглиев черепных нервов, а также задних корешков (Е. С. Белозеров, Ю. И. Буланьков, 2005). В тяжелых случаях в процесс могут вовлекаться передние и задние рога, белое вещество спинного мозга, головной мозг. Вирус также может поражать вегетативные ганглии, вызывая нарушения функции внутренних органов.

Патоморфологические изменения в головном мозге при поражениях ЦНС могут быть разнообразными. В легких случаях изменения происходят только в спинном мозге и корешковых ганглиях, в головном мозге регистрируются явления отека. В тяжелых случаях отмечают выраженную инфильтрацию подпаутинного пространства, явления отека мозга, геморрагии в белом веществе, базальных ганглиях и стволе мозга.

Инкубационный период при опоясывающем герпесе может составлять несколько лет от момента заражения. В клиническом течении основным является: продромальный период, период клинических проявлений и период остаточных явлений. Начинается все с повышения температуры, ощущения покалывания, жжения, зуда в месте высыпаний, головной боли. По ходу нервных стволов туловища, конечностей или головы появляются ограниченные розовые пятна до пяти сантиметров в диаметре. На вторые сутки появляются пузырьки размером 2–3 мм в диаметре, наполненные прозрачным содержимым. Количество очагов поражения может колебаться от одного до нескольких, тесно прилегающих друг к другу, образуя сплошную линию. С течением времени содержи-

мое пузырьков мутнеет. Примерно на 8–10 день пузырьки подсыхают, образуются корочки, которые на 3–4 неделе отпадают. У многих больных неврологические проявления могут продолжаться несколько месяцев (до года).

Для типичных клинических проявлений опоясывающего герпеса характерна определенная последовательность кожных высыпаний. Высыпания носят сегментарный, односторонний характер и не переходят на другую сторону тела, в отличие от ветряной оспы.

Поражения нервной системы при опоясывающем герпесе занимают первое место среди осложнений этого заболевания. В структуре неврологических нарушений ведущее место занимают поражения периферической нервной системы [10]. Наиболее часто встречаются такие нарушения, как невралгии, невропатии черепных и периферических нервов, серозные менингиты и др. Наиболее частым проявлением является болевой синдром в зоне кожных высыпаний. Боли носят приступообразный характер, усиливающийся в ночное время. В дальнейшем боли могут усиливаться и беспокоить в течение нескольких месяцев и даже лет. Опоясывающий герпес может протекать также только с симптоматикой радикулярных болей, которым не предшествовал период высыпаний.

Чаще всего высыпания располагаются на коже туловища и конечностей. Локализация болей и появление специфической сыпи соответствуют пораженным нервам, чаще межреберным и носят опоясывающий характер. Интенсивность болей усиливается при малейшем прикосновении к коже, при движении, температурных перепадах. После того как пузырьки отпадают, эрозии эпителизируются, на коже может оставаться временная пигментация красного или красно-коричневого цвета. У некоторых больных может отсутствовать болевой синдром. А иногда опоясывающий герпес может проявляться только неврологической симптоматикой без отсутствия кожных проявлений.

Очень часто локализация болезни — кожа лица и головы, особенно ветви тройничного нерва. Проявления заболевания начинаются остро, с общих симптомов интоксикации и повышения температуры. У части больных может наблюдаться паралич лицевого нерва и невралгия тройничного нерва с продолжительностью до нескольких недель.

Могут быть проявления двигательных функций, которые происходят не только при локализации опоясывающего герпеса на участках кожи иннервируемыми черепными нервами, но и при вовлечении шейного, грудного и поясничного отделов спинного мозга, корешков и ганглиев. Почти у 5% больных при высыпаниях различной локализации наблюдаются парезы верхних и, чаще, нижних конечностей, которые свидетельствуют о явлениях очагового миелита.

Для понимания патогенеза herpes zoster важны данные патологоанатомических исследований, указывающие на связь участков высыпания с поражением соответствующих ганглиев. Хед и Кемпбелл (1900) на основании патогистологических исследований пришли к заключению, что как неврологические явления при herpes zoster, так и характеризующие их зоны кожных высыпаний возникают в результате развития патологического процесса в спинальных узлах и их гомологах

(гассеров узел и др.). Но уже Вольвиль (1924), изучив нервную систему больных, погибших от генерализованной формы опоясывающего лишая, пришел к выводу, что поражение межпозвоночных ганглиев при опоясывающем лишае не является обязательным. В воспалительный процесс часто вовлекается спинной мозг, причем поражаются не только задние рога, но и передние. Вольвиль и Шубаком (1924) описаны случаи, когда герпетические высыпания были первыми проявлениями полиневротического процесса, протекающего по типу паралича Ландри. Вольвиль считает, что воспалительный процесс поразил вначале чувствительные нейроны, а потом распространился на спинальные сегменты и периферические нервы. В случае, описанном Шубаком, при патологоанатомическом исследовании были обнаружены гнезда воспалительной инфильтрации в седалищных нервах, шейных симпатических узлах и соответствующих спинальных ганглиях, задних рогах спинного мозга.

Таким образом, в процесс вовлекаются не только спинальные и церебральные ганглии, которые поражаются чаще всего, но и вещество спинного (передние и особенно задние рога, белое вещество) и головного (продолговатый, варолиев мост, гипоталамическая область) мозга, а также оболочки мозга.

Патоморфологические и вирусологические исследования свидетельствуют о том, что вирус опоясывающего лишая широко диссеминирует по организму. Во время болезни его удается выделить из содержимого пузырьков, слюны, слезной жидкости и т. п. Это дает основание считать, что герпетические высыпания могут быть обусловлены не только оседанием вируса в чувствительных ганглиях и поражением находящихся в них парасимпатических эффекторных клеток, но и непосредственным внедрением его в кожу. Проникая в нервную систему, он локализуется не только в пределах периферического чувствительного нейрона (спинальные ганглии и др.), но и распространяется и на другие отделы ЦНС. При внедрении его в двигательные клетки и корешки возникает картина амиотрофического радикулоплексита; в серое вещество спинного мозга — миелитического синдрома; в ликворную систему — менингоарадикулоневрита или серозного менингита и т. д.

Клиническая картина *herpes zoster* складывается из кожных проявлений и неврологических расстройств. Наряду с этим у большинства больных наблюдаются общеинфекционные симптомы: повышение температуры, увеличение лимфатических узлов, изменение (в виде лимфоцитоза и моноцитоза) и ликвора. Обычно на коже обнаруживаются эритематозные пятна круглой или неправильной формы, приподнятые, отечные, при проведении пальцем по которым ощущается некоторая шагреневидность кожи (мельчайшие папулы). Далее на этих участках последовательно возникают группы пузырьков, чаще различной величины. Пузырьки могут сливаться друг с другом, однако чаще всего они располагаются изолированно, хотя и близко один к другому — везикулярная форма *herpes zoster*. Иногда они имеют вид маленького пузыря, окруженного по периферии красным ободком. Так как высыпание происходит одновременно, элементы сыпи находятся на одном и том же этапе своего развития. Однако сыпь может появляться в течение 1–2 недель в виде отдельных групп. В последнем случае при осмотре больного можно обнаружить высыпания на различных стадиях эволюции. В типичных случаях пузырьки первое время бывают с прозрачным содержимым, скоро переходящим в мутное, а затем засыхают в виде корочки. Отклонение от описанного типа составляет более легкая abortивная форма *herpes zoster*. При этой форме в очагах гиперемии развиваются также папулы, которые, однако, не трансформируются в пузырьки, чем эта форма и отличается от везикулезной. Другой разновидностью является геморрагическая форма *herpes zoster*. Пузырьки имеют кровавистое содержимое, процесс глубоко распространяется в дерму, корочки становятся темно-коричневого цвета. В тяжелых случаях дно пузырьков некротизируется — гангренозная форма *herpes zoster*,

после которой остаются рубцовые изменения. Интенсивность высыпаний при этом заболевании очень изменчива: от сливных форм, почти не оставляющих здоровой кожи на стороне поражения, до отдельных пузырьков, хотя в последнем случае боли могут быть резко выражены. Такие случаи дали повод к предположению, что может существовать и *herpes zoster* без кожного высыпания.

Кожные проявления соответствуют уровню поражения определенных вегетативных образований. По локализации выделяются поражения следующих ганглиев: гассерова, коленчатого, шейных, грудных, пояснично-крестцовых. Одним из ведущих симптомов заболевания являются неврологические расстройства, как правило, в виде болевого синдрома. Чаще всего он возникает за 1–2 дня до появления высыпаний. Боли, как правило, носят интенсивный жгучий характер, зона их распространения соответствует корешкам пораженного ганглия. Следует отметить, что болевой синдром усиливается в ночной период времени и под влиянием самых различных раздражителей (холодовых, тактильных, кинестетических, барометрических) и нередко сопровождается вегетососудистой дистонией по гипертоническому типу. Кроме того, у пациентов отмечаются объективные расстройства чувствительности: гиперестезии — больной с трудом переносит прикосновение белья, гипостезии и анестезии, причем одновременно с тактильной анестезией может существовать гипералгезия. Объективные расстройства чувствительности изменчивы по форме и интенсивности, они обычно ограничиваются временными расстройствами чувствительности в области высыпания или рубцов. Анестезии касаются всех видов чувствительности, но в некоторых случаях наблюдается диссоциированный тип расстройств; иногда в пределах одного вида чувствительности, например горячего и холодного. Изредка гиперестезии принимают характер раздражения в виде каузалгий. Не во всех случаях интенсивность болевого синдрома соответствует тяжести кожных проявлений. У некоторых больных, несмотря на тяжелую гангренозную форму заболевания, боли бывают незначительными и кратковременными. В противоположность этому, у ряда больных наблюдается длительный интенсивный болевой синдром при минимальных кожных проявлениях.

У части пациентов в острой фазе имеется диффузная цефалгия, усиливающаяся при изменении положения головы, что возможно связано с оболочечной реакцией на *herpes zoster* инфекцию. По мнению ряда авторов [11, 12], герпетические ганглиониты гассерова узла встречаются чаще, чем ганглиониты межпозвоночных узлов. У большинства больных с данной локализацией процесса наблюдается повышение температуры и отек лица на пораженной стороне, а также болезненность в точках выхода тройничного нерва.

Часто поражается роговица в форме кератита различного характера. Кроме того, поражаются другие части глазного яблока — эписклерит, иридоциклит, зостер радужки. Сетчатка очень редко вовлекается (кровоизлияния, эмболии), чаще изменения касаются зрительного нерва — неврит зрительного нерва с исходом в атрофию, возможно, вследствие перехода менингеального процесса на зрительный нерв. При офтальмогерпесе (ирите) может развиваться глаукома; обычно же при зостере наблюдается гипотензия глазного яблока, которая обуславливается, по-видимому, поражением цилиарных нервов. Осложнения при зостере со стороны двигательных нервов встречаются довольно часто и располагаются в следующем порядке: III, IV, VI нервы. Из ветвей глазодвигательного нерва поражаются как наружные, так и внутренние веточки. Часто наблюдается птоз. Кожные высыпания при офтальмическом зостере часто протекают более тяжело, чем на других частях тела, возможно в зависимости от строения кожи в области глаза. Довольно часто наблюдается некроз пузырьков, тяжелые невралгии, сопровождающиеся слезотечением. Пузырьки высыпают не только на коже, но и на слизистых оболочках глаза. В результате процесса в роговице при офтальмическом зостере может развиваться атрофия

зрительного нерва и полная слепота. Кроме того, у некоторых больных отмечается выпадение бровей, ресниц на стороне поражения. Верхнечелюстные веточки тройничного нерва поражаются как в области кожи, так и в области слизистых (половина твердого и мягкого неба, небная занавеска, верхняя десна, внутренняя поверхность слизистой щеки, при этом слизистая носа может оставаться незатронутой). Веточки, снабжающие слизистые оболочки, могут быть поражены сильнее веточек кожных, и наоборот. Поражения нервов верхних и нижних челюстей не всегда остаются строго локализованными, так как боли иногда иррадируют в область офтальмических и других ветвей.

При *herpes zoster* обычно поражается вегетативная нервная система. Однако клинические наблюдения показали, что в патологический процесс может вовлекаться и анимальная нервная система. Свидетельством этого является то, что у некоторых больных одновременно с поражением гассерова узла имелся периферический парез лицевого нерва на стороне герпетических высыпаний. При офтальмическом зостере парализуются как наружные, так и внутренние мышцы глаза. Параличи IV пары бывают редко. Глазодвигательные параличи чаще парциальные, нежели полные; чаще других мышц поражается *m. levator palpebrae*. Наблюдаются случаи офтальмического зостера с изолированным изменением формы и величины зрачка; односторонний симптом Арджила—Робертсона (Гильен). Эти параличи иногда частично или полностью самопроизвольно проходят без особого лечения.

Одновременное поражение лицевого, слухового и тройничного нерва впервые описал Франкль-Хохварт в 1895 г. Хант (1907) подробно описал четыре клинические формы этого заболевания, которое в дальнейшем стало называться синдромом Ханта, или *herpes zoster oticus*. На поражение коленчатого узла при этой форме *herpes zoster* впервые указал Нордал (1969). Обычно на ушной раковине или вокруг нее, а иногда в слуховом проходе и даже на барабанной перепонке появляются герпетические высыпания. Отмечается резкая болезненность в окружности ушной раковины. Нарушение функций лицевого, кохлеарного, вестибулярного нервов возникает в первые дни высыпаний или предшествует им. Боли в таких случаях локализуются в глубине слухового прохода и ушной раковине с иррадиацией в область сосцевидного отростка, аурикулярную и темпоропариетальную области.

Объективные расстройства чувствительности обнаруживаются сзади уха, в складке между ушной раковиной и сосцевидным отростком. Эта кожная область снабжается ушной веточкой X пары, которая иннервирует задние стенки слухового прохода. Наконец, в случаях очень распространенного ушного зостера, последний захватывает не только наружный слуховой проход, ушную раковину, сосцевидный отросток, но и барабанную перепонку, которая иногда исключительно тяжело страдает. В таких случаях поражается область, иннервируемая V, VII и X парами, причем поражение этих нервов сопровождается поражением ганглиев, соответствующих черепных нервов или же анастомозов, связывающих конечные разветвления всех вышеперечисленных нервов.

Нередко одновременно с параличом VII пары наблюдается паралич мягкого неба, анестезия и парестезия в языке, часто расстройство вкуса в передних двух третях языка вследствие поражения. Поражение VIII пары обычно начинается шумом в ушах, который держится иногда долгое время после исчезновения других явлений. Гиперакузия при поражении VIII пары вызывается парезом *n. stapedii*, хотя этот симптом может возникнуть также при изолированном и предшествовавшем поражении слухового нерва и представляет в таких случаях симптом раздражения. Гипоаккузия может возникать независимо от поражения слухового нерва на почве местных поражений среднего уха, высыпания пузырьков на барабанной перепонке, закладывания наружного слухового прохода, вследствие припухания слизистой оболочки на почве высыпания зостера.

Вестибуляторные явления в противоположность кохлеарным обычно развиваются чрезвычайно медленно и выражаются различно: от легких субъективных симптомов головокружения до значительных расстройств статики.

Невралгия при ушном зостере в противоположность офтальмическому встречается редко. Отдаленные результаты не всегда благоприятны, так как может возникнуть стойкий парез лицевого нерва и глухота.

Вольвиль подчеркивает, что комбинация паралича VII и VIII пары, хотя и встречается особенно часто при зостере, тем не менее та же комбинация бывает при поражении гассерова узла, II, III, шейных ганглиев, и, наконец, все указанные выше участки могут поражаться одновременно.

Высыпания зостера описаны также в области иннервации IX пары; задней части мягкого неба, дужки, заднебоковых частях языка, части задней стенки глотки; эта же область иннервируется кроме IX также ветками X пары: корень языка, гортани, надгортанника, базальная и задняя части стенки глотки. Хотя зостер преимущественно и даже элективно поражает чувствительные системы, тем не менее при нем иногда наблюдаются расстройства движений, особенно при локализации высыпаний в области головы, шеи, конечностей. Параличи при зостере носят корешковый характер, причем поражение задних корешков в этих случаях сопровождается явлениями со стороны соответствующих передних корешков.

Поражение шейных симпатических узлов часто сопровождается высыпаниями на коже шеи и волосистой части головы. Боли при этом наблюдаются не только в местах высыпаний, но и в области паравертебральных точек. Иногда могут возникнуть приступы, имитирующие лицеую симпаталгию.

При ганглионитах нижнешейной и верхнегрудной локализации наряду с обычными симптомами данного заболевания может наблюдаться синдром Стейнброекера. Доминирующими в картине указанного синдрома являются боли симпатического характера в виде жжения или давления, возникающие первоначально в кисти, а затем и во всей руке. Вскоре появляется и быстро нарастает отечность кисти, распространяющаяся на всю руку. Присоединяются трофические расстройства в виде цианоза и истончения кожных покровов, гипергидроза, ломкости ногтей. Движения пальцев кисти ограничены, болезненны. Часто боли и другие вегетативные расстройства держатся и после исчезновения высыпаний. Ганглиониты грудной локализации нередко имитируют клиническую картину инфаркта миокарда, что приводит к ошибкам в диагностике.

При герпетическом поражении ганглиев пояснично-крестцовой области чаще всего высыпания локализуются на коже поясницы, ягодиц и нижних конечностей; наряду с болями в местах высыпаний могут возникать болевые синдромы, имитирующие панкреатит, холецистит, почечную колику, аппендицит. Герпетические поражения пояснично-крестцовых ганглиев иногда сопровождаются вовлечением в процесс анимальной нервной системы, дающей картину ганглиорадикулитов (корешковый синдром Пори, Мацкевича, Вассермана).

Иногда наряду с высыпаниями по ходу нервного ствола появляются везикулярные высыпания по всему кожному покрову — генерализованная форма *herpes zoster*. Обычно заболевание не повторяется. Однако из литературы известно, что встречаются рецидивирующие формы заболевания на фоне соматической отягощенности: ВИЧ-инфекция, онкозаболевания, сахарный диабет, лимфогранулематоз и т. д.

Лечение. При лечении *herpes zoster* различной локализации и степени тяжести необходимо раннее назначение противовирусных препаратов. Известно, что в состав вируса входят белки, образующие его оболочку и несущие ферментативные функции, а также нуклеиновая

кислота — носитель его генетических свойств. Проникая в клетки, вирусы освобождаются от белковой защитной оболочки. Показано, что в этот момент можно тормозить их размножение с помощью нуклеаз. Эти ферменты гидролизуют нуклеиновые кислоты вирусов, при этом не повреждают нуклеиновые кислоты самой клетки. Было установлено, что панкреатическая дезоксирибонуклеаза резко тормозит синтез ДНК-содержащих вирусов, таких как вирус герпеса, осповакцины, аденовирусы. Учитывая вышеизложенное, больным опоясывающим лишаем рекомендуется назначать дезоксирибонуклеазу внутримышечно 1–2 раза в сутки по 30–50 мг в течение 7 дней. Кроме того, у больных с высыпаниями на слизистой полости рта, конъюнктивы и роговицы препарат применяется местно в виде водного раствора. Назначение дезоксирибонуклеазы способствует быстрому регрессу кожных высыпаний и уменьшению болевого синдрома.

Хорошее действие при лечении опоясывающего герпеса оказывает препарат Изопринозин. Это иммуностимулирующее средство, обладающее противовирусным действием. Изопринозин блокирует размножение вирусных частиц путем повреждения его генетического аппарата, стимулирует активность макрофагов, пролиферацию лимфоцитов и образование цитокинов. Второй компонент повышает доступность Изопринозина для лимфоцитов. Уменьшает клинические проявления вирусных заболеваний, ускоряет реконвалесценцию, повышает резистентность организма.

Показания: вирусные инфекции у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой (заболевания, вызванные вирусами *herpes simplex* типов 1 и 2, *Varicella zoster*, включая ветряную оспу, вирусами кори, паротита, цитомегаловируса (ЦМВ), вирусом Эпштейна–Барр); вирусный бронхит; острые и хронические вирусные гепатиты В и С; заболевания, вызванные вирусом папилломы человека; подострый склерозирующий панэнцефалит. Хронические инфекционные заболевания мочевыделительной и дыхательной систем; профилактика инфекций при стрессовых ситуациях; период реконвалесценции у послеоперационных больных и лиц, перенесших тяжелые заболевания; иммунодефицитные состояния. Изопринозин принимают внутрь, взрослым — 50 мг/кг/сут в 3–4 приема; для детей — 50–100 мг/кг/сут в 3–4 приема. Продолжительность лечения — 5–10 дней, в тяжелых случаях — до 15 дней. При заболеваниях, вызванных вирусами *herpes simplex* типов 1 и 2, лечение продолжают до исчезновения симптомов заболевания и еще два дня. При подостром склерозирующем панэнцефалите для взрослых и детей — 50–100 мг/кг/сутки в 6 приемов. При остром вирусном энцефалите для взрослых и детей — 100 мг/кг/сутки в 4–6 приемов в течение 7–10 дней. Затем следует перерыв в течение 8 дней, далее повторный курс в течение 7–10 дней. При необходимости дозы и длительность непрерывного курса могут быть увеличены при обязательном соблюдении перерыва в приеме препарата в течение 8 дней. Длительное лечение проводится под врачебным контролем. При остроконечной кондиломе в комплексной терапии с CO₂-лазером — 50 мг/кг/сутки в 3 приема в течение 5 дней, далее с 3-кратным повторением указанного курса с интервалами в один месяц.

В последние годы для лечения опоясывающего лишая применяются противовирусные химиопрепараты из группы синтетических ациклических нуклеозидов. Наиболее хорошо изученным в настоящее время является ацикловир. Механизм действия ацикловира основан на взаимодействии синтетических нуклеозидов с репликационными ферментами герпес-вирусов. Тимидинкиназа герпес вируса в тысячи раз быстрее, чем клеточная, связывается с ацикловиром, поэтому препарат накапливается практически только в инфицированных клетках. Этим объясняется полное отсутствие у ацикловира цитотоксических, тератогенных и мутагенных свойств. Синтетический нуклеозид встраивается в цепь строящихся ДНК для «дочерних» вирусных частиц, и этот процесс обрывается таким образом: прекращается репродукция вируса. Суточная доза ацикловира при опоясывающем лишае составляет 4 г, которые следует разделить на 5 разовых доз по 800 мг. Курс лече-

ния составляет 7–10 дней. Наилучший терапевтический эффект достигается при раннем назначении препарата; сокращаются сроки высыпаний, происходит быстрое образование корок, уменьшается интоксикация и болевой синдром. Ацикловир второго поколения — валацикловир, сохранив все положительные стороны ацикловира, за счет увеличенной биодоступности позволяет уменьшить дозу до 3 г в сутки, а число приемов — до трех раз. Курс лечения составляет 7–10 дней. Фамцикловир применяют с 1994 г. Механизм действия такой же, как у ацикловира. Высокое сродство тимидинкиназы вируса к фамцикловиру (в 100 раз выше сродства к ацикловиру) обуславливает большую эффективность препарата при лечении опоясывающего лишая. Препарат назначают по 250 мг 3 раза в день в течение 7 дней.

Наряду с противовирусными препаратами для уменьшения болевого синдрома используют ганглиоблокаторы, такие как Ганглерон. Ганглерон применяют внутримышечно в виде 1,5% раствора по 1 мл 1 раз в сутки в течение 10–12 дней или 0,04 г в капсулах 2 раза в сутки в течение 10–15 дней в зависимости от степени выраженности болевого синдрома. Кроме того, неплохие результаты дает применение карбамазепина, особенно при поражении гассерова узла, препарат назначают с 0,1 г 2 раза в день, увеличивая дозу на 0,1 г в сутки, при необходимости до 0,6 г суточной дозы (в 3–4 приема). После уменьшения или исчезновения боли дозу постепенно понижают. Обычно эффект наступает через 3–5 дней после начала лечения.

При резко выраженном болевом синдроме назначают анальгетики и, в виде инъекций, рефлексотерапию. При рефлексотерапии обычно используют как точки общего действия, так и точки соответственно пораженному ганглию. Курс составляет 10–12 сеансов. Рекомендуют также назначение поливитаминов, в частности витаминов группы В. Местно можно использовать орошения интерфероном или мази с интерфероном, анилиновые красители, аэрозоли Эридин, мази Флореналь, Хелепин, Алпизарин. При гангренозных формах опоясывающего лишая применяют пасты и мази, содержащие антибиотик, а также Солкосерил.

Хорошие результаты дает орошение спреем Эпиген 4–5 раз в сутки в течение 7–10 дней с первых дней заболевания. При сочетании с терапией ацикловиром внутрь отмечается уменьшение болевого синдрома.

После разрешения кожных высыпаний лечение проводят невропатологи до исчезновения неврологической симптоматики.

Таким образом, лечение опоясывающего лишая должно быть комплексным и включать как этиологические, так и патогенетические средства. ■

Литература

1. Баткаев Э. А., Кицак В. Я., Корсунская И. М., Липова Е. В. Вирусные заболевания кожи и слизистых. Учеб. пособие, РМАПО. М.: Пульс, 2001.
2. Бутков Ю. С. Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путем.
3. Картамышев А. И. Кожные и венерические болезни. Медгиз, 1954.
4. Кожные и венерические болезни: Справочник. Под ред. О. Л. Иванова. М.: Медицина, 1997.
5. Пальцев М. А., Потекаев Н. Н., Казанцева И. А. и соавт. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас). М.: Мед., 2004.
6. Поспелов А. И. Краткий учебник кожных болезней. М., 1907.
7. Скрипкин Ю. К., Кубанова А. А., Прохоренков В. И. и соавт. Дерматологическая синдромология. М. — Красноярск, 1998.
8. Суколин Г. И. Клиническая дерматология. С.-Пб, 1997.
9. Лезвинская Е. М., Пивень А. Л. Лабораторная диагностика: болезни кожи и инфекции, передающиеся половым путем. М.: Практическая медицина, 2005.
10. Ющук Н. Д., Степанченко А. В., Деконенко Е. П. 2005.
11. Каламкарян А. А., Кочетков В. Д. 1973.
12. Цукер М. Б. 1976.

Особенности клинических проявлений и терапия больных пустулезным псориазом

И. А. Чистякова, кандидат медицинских наук

Е. А. Соснина

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва

Ключевые слова: пустулезный псориаз, генерализованный пустулезный псориаз Цумбуша, локализованный псориаз ладоней и подошв Барбера, кольцевидный тип, осложнения пустулезного псориаза, лечение.

В настоящее время псориаз является одним из наиболее тяжелых дерматозов, требующих больших усилий при лечении. Это связано не только с распространенностью заболевания (3–5% дерматологических больных и 1% населения земного шара). Актуальность проблемы также обусловлена наличием тяжелых форм — псориатического артрита и псориатической эритродермии. Псориаз является социальной проблемой, так как приводит к значительной потере трудоспособности (по больничным листам или инвалидности) у лиц молодого возраста, чаще у мужчин, а также ухудшает качество жизни пациентов.

К тяжелым формам псориаза относится также пустулезный псориаз (ПП) (рис.). Он встречается не столь часто, но вызывает тяжелую общую симптоматику, заставляющую проводить интенсивную терапию, характеризуется упорным течением, зачастую торпидным по отношению к проводимому лечению.

Различают две разновидности ПП — генерализованный пустулезный псориаз Цумбуша и локализованный псориаз ладоней и подошв Барбера. Также описан другой тип ПП — кольцевидный (аннулярный, цинцинарный), протекающий подостро или хронически. У пациентов с данным диагнозом процесс обычно ограничивается кожными проявлениями без общей симптоматики. Менее распространенным типом является ювенильный или инфантильный, возникающий у детей. В соответствии с предложенной Л. Н. Машкиллейсоном [1] классификацией ГПП выделяют две формы заболевания — тяжелую и легкую. Некоторые авторы применяют



Рис. Классификация ПП

термин «псориаз с пустулизацией» [2]. Очевидно, они имеют в виду легкую форму пустулезного псориаза, при которой пустулы возникают вторично.

Пустулезные дерматозы:

- генерализованный пустулезный псориаз (ГППБ);
- локализованный псориаз ладоней и подошв Барбера (ППБ);
- хронический акродерматит Аллопо;
- импетиго герпетиформное Гёбры (ИГГ);
- пустулезный бактериид Эндюса;
- пустулез субкорнеальный;
- заболевания с различными клиническими проявлениями, включая пустулы.

ГПП был описан в 1909 г. мюнхенским дерматологом Цумбушем как гнойный чешуйчатый лишай (psoriasis suppurativa). Рассматривает случай заболевания брата и сестры: в то время как у первого пустулезные высыпания возникали периодически

на бляшках обычного псориаза, в том числе и при применении раздражающих мазей, у сестры острый приступ внезапно принял пустулезный характер, и больная погибла.

ПП распространен незначительно. Поражает лиц всех рас. С одинаковой частотой возникает и у мужчин, и у женщин. Среди детей чаще поражает мальчиков. Средний возраст взрослых пациентов составляет 50 лет, могут болеть дети от 2 до 10 лет [3]. По данным французского эпидемиологического исследования 2005 года, распространенность ГПП составила 0,64/миллион в общей популяции [4]. По нашим наблюдениям число больных ПП за последнее время увеличилось.

Факторы, провоцирующие переход вульгарного псориаза в ГПП:

1. Прием системных кортикостероидов, вводимых перорально или парентерально, и их резкая отмена.

2. Прием цитотоксических препаратов, например метотрексата.
3. Прием различных лекарственных средств: салицилатов, жаропонижающих средств, антидепрессантов, нестероидных противовоспалительных препаратов (фенилбутазона или оксифенбутазона), антибиотиков пенициллинового ряда, противомаларийного препарата гидроксихлорохина, производного витамина D — кальцитриола, инъекции рекомбинантных интерферонов альфа и бета, химиотерапевтических препаратов, применение Новокаина, тиосульфата натрия, Диазолина, анаболиков, прогестерона, бета-блокаторов, пероральных контрацептивов.
4. Мощные раздражающие наружные средства (деготь, антралин), кортикостероиды, применяемые с окклюзионной повязкой, препараты пиритиона цинка в шампунях, а также применение Фуорцина, Салициловой мази.
5. Стрессовые ситуации.
6. Инфекции (как вирусные, так и бактериальные).
7. Беременность, гормональные дисфункции.
8. Солнечный свет и фототерапия.
9. Холестатическая желтуха (желтое окрашивание кожи и склер, вызываемые застоем желчи).
10. Гипокальциемия (чрезвычайно низкий уровень кальция в крови).

Однако во многих случаях не удается установить предрасполагающий фактор [3].

Генерализованный пустулезный псориаз — тяжелая, нередко угрожающая жизни форма псориаза. Она начинается внезапно. В течение нескольких часов развивается яркая, огненно-красная эритема, которая охватывает обширные участки кожи, вплоть до состояния эритродермии. Кожа становится чрезвычайно чувствительной. На ее фоне появляются мелкие сгруппированные поверхностные пустулы, их становится все больше, они сливаются с образованием «гнойных озер». Гнойные элементы могут появляться как на неповрежденной коже, так и на очагах псориаза у больных, ранее болевших псориазом, или у здоровых людей.

Болеют чаще взрослые, дети страдают очень редко. Пациенты жалуются на недомогание, лихорадку, температура при этом может достигнуть гектических цифр. Страдают их общее состояние — появляется нарастающая слабость, головные боли, артралгии и миалгии, тошнота, болезненность в очагах поражения. «Гнойные озера» могут быстро превратиться в очаги, покрытые короч-

ками, после отпадения которых обнажаются сочные эрозированные поверхности. Эрозии быстро эпителизируются. Пустулы могут появляться волнообразно в течение 1 недели — 2 месяцев, по мере подсыхания одних элементов на соседних участках появляются другие. С момента исчезновения пустул большинство других симптомов, таких как головная боль и лихорадка, обычно стихают. На коже может сохраняться яркая эритема и проявления обычного псориаза [3].

Самой распространенной локализацией пустул является анальная и генитальная область, кожа сгибательной поверхности суставов и складки, высыпания в которых особенно болезненны. Иногда пустулы могут появиться на лице и даже на языке, что вызывает затруднения в приеме пищи [3]. Также они могут располагаться под ногтями и привести к онихолизису. В редких случаях через 2–3 месяца от начала болезни может развиваться телогенное выпадение волос.

Другой разновидностью ПП является поражение кожи ладоней и подошв, характеризующееся появлением пустул — **пустулезный псориаз Барбера (ППБ)**. Как правило, поражение ограничивается кожей ладонной поверхности кистей и подошв. Этиология и патогенез этой формы псориаза, как и вульгарного, не установлены. Чаше болеют женщины, в то время как вульгарный псориаз чаще поражает мужчин. На шелушащемся эритематозном фоне, имеющем резкие границы, располагаются пустулы, которые, в отличие от ГПП, находятся глубоко в эпидермисе, что обусловлено морфологическим строением кожи ладоней и подошв. Размер пустул достигает 2–5 мм, их содержимое желтого цвета. На ладонях и подошвах или только на ладонях или только подошвах они располагаются, главным образом, в области тенара, гипотенара, на сгибательной поверхности пальцев, своде стопы, пятке. Кончики пальцев обычно не поражены. Заболевание длится годами, внесезонные обострения сменяются ремиссиями. Изредка появляются очаги обычного псориаза, однако чаще высыпания остаются локализованными.

При дифференциальном диагнозе исключают грибковое поражение, экзему, пустулезный бактериид Эндрюса. Для последнего также характерны рецидивирующие пустулезные высыпания на коже ладоней и подошв, расположенные симметрично преимущественно в центральной части ладоней и в области свода стоп. Вначале они располагаются изолированно, на фоне здоровой кожи,

некоторые окружены эритематозным венчиком. Причиной пустулезного бактерида считают обострение очагов хронической инфекции, особенно тонзиллита. После санации последнего высыпания обычно регрессируют.

Кольцевидный тип ПП наиболее распространен у маленьких детей. Он протекает подостро или хронически. Его симптомы характеризуются менее выраженной тяжестью процесса. Появляются кольцевидные бляшки (с выраженной инфильтрацией), которые зачастую рецидивируют. Пустулы могут появляться по краю колец. В основном они локализируются на туловище, но могут возникать и на конечностях, при этом кольцо из пустул растет по периферии и разрешается в центре. Другие симптомы отсутствуют или выражены незначительно [3]. Прогноз более благоприятный у детей [5].

Ювенильный или инфантильный тип ПП обычно протекает легко. Общие симптомы не выражены. Процесс разрешается самопроизвольно [3].

Кроме ГПП имеется еще ряд тяжелых пустулезных дерматозов, такие как **импетиго герпетическое Гебры (ИГГ)** и **стойкий пустулезный акродерматит Аллопо**, которые в прошлом рядом авторов считались самостоятельными заболеваниями [6], а сейчас рассматриваются как варианты пустулезного псориаза [2, 3, 7].

По-видимому, ИГГ — это своеобразное проявление ПП у беременных, сопровождающееся гипопаратиреозом и дефицитом кальция в крови. Оно может вызвать самопроизвольный выкидыш или гибель плода. Длительный период мы наблюдаем пациентку с типичными проявлениями ИГГ во время двух беременностей. Клиническая ремиссия продолжалась около 20 лет. В климактерическом периоде заболевание многократно рецидивирует, высыпания имеют картину ГПП, но без температурной реакции и более легкого течения с проявлениями псориазического артрита и отсутствием типичных псориазических бляшек. Рецидивы заболевания купируются применением Неотигазона.

Осложнения пустулезного псориаза включают:

- пиодермии, алопецию, онихолизис;
- гипоальбуминемию;
- гипокальциемию;
- некроз почечных канальцев при олигемии;
- печеночную недостаточность при олигемии и общей интоксикации;
- мальабсорбцию.

ГПП (с лихорадкой и интоксикацией) без адекватного лечения может вызвать

летальный исход в острую фазу заболевания в связи с развитием сердечной и легочной недостаточности. Более тяжелый прогноз у пожилых пациентов с ГПП. В крайне редких случаях ситуация осложняется острым респираторным дистресс-синдромом [3].

Осложнения возникают в 17%, летальные исходы — в 2% случаев ГПП [4].

Гистологическая картина ГПП характерна и имеет следующие особенности: в эпидермисе появляются спонгиозные пустулы, что объясняется миграцией нейтрофилов из капилляров сосочкового слоя дермы в шиповатый слой эпидермиса.

Патогенетическую роль в формировании очагов ГПП играет массивная инфильтрация эпидермиса нейтрофилами. Нейтрофилы высвобождают цитокины и другие медиаторы воспаления, а также ферменты и активные формы кислорода, что поддерживает воспалительную реакцию и приводит к некрозу кератиноцитов и иммунных клеток (например, Т-лимфоцитов).

Такой воспалительный процесс обуславливает образование обширных полостей в эпидермисе, заполненных стерильным гнойным содержимым, которые морфологически оцениваются как пустулы Когоя.

Посев содержимого пустул не дает роста микроорганизмов, т.е. они стерильны. В общем анализе крови наблюдается лейкоцитоз, нейтрофилия до 20%, лимфопения с полиморфнонуклеарным лейкоцитозом, ускоренная СОЭ. В биохимическом анализе крови отмечают повышение глобулинов и снижение альбуминов, кальция и цинка. Также в случае гиповолемии могут оказаться увеличенными азот мочевины крови и креатинин [3].

По данным последних исследований, у пациентов с ГПП количество эозинофилов в крови и коже оказалось повышенным. Это говорит о значительной роли этих клеток в патогенезе пустулезного псориаза [8].

При гистологическом исследовании свежих очагов выявляют паракератоз, выраженные микроабсцессы Мунро, локальное образование спонгиозных пустул, поверхностные и глубокие полиморфные инфильтраты в дерме, содержащие множественные полиморфнонуклеарные лейкоциты, псориазiformный акантоз и расширение сосудов поверхностного сосудистого сплетения [3].

Диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины, данных гистологического исследования, посева содержимого пустул.

Течение ГПП хронически рецидивирующее. Обострения и ремиссии могут следовать друг за другом. Иногда ГПП трансформируется в обычный псориаз и протекает без пустулизации.

По-видимому, целесообразно различать ГПП по степени тяжести (легкая, умеренная, тяжелая) и распространенности (с распространенными и ограниченными проявлениями). Заболевание может быть генерализованным и протекать тяжело, как было описано выше. Наряду с этим встречаются легкие случаи, когда у пациентов типичным псориазом внезапно повышается температура и на отдельных участках (на псориазических элементах или на здоровой коже, возможно на тех, и на других) появляются немногочисленные пустулы. Даже без усиленной терапии только при назначении красителей и аэрозолей с кортикостероидами и антибиотиками явления регрессируют через 2–3 дня. В других случаях нередко приходится прерывать стандартную терапию и возобновлять ее после исчезновения пустулезных элементов.

Лечение

Следует подчеркнуть, что основные описанные формы торпидны к проводимому лечению. При ГПП, протекающем с лихорадкой и нарушением общего состояния, лечение начинают с введения дезинтоксикационных препаратов (физиологического раствора, Реамберина), жаропонижающих средств; парентерального введения кортикостероидных препаратов (дозы преднизолона достигают 100–120 мг в сутки), антигистаминных средств. Нередко такое лечение не оказывает эффекта, лихорадка сохраняется 7–10 дней. Согласно нашему опыту, наиболее эффективным препаратом является этретинат (Тигазон), синтетический препарат витамина А (синтетический ретиноид) в дозе из расчета 0,5–1,0 мг на 1 кг массы тела [9–12]. Этот препарат позволяет добиться стабилизации состояния и при необходимости перейти к другим методам лечения. Его применение — важный этап в лечении многих тяжелых дерматозов. По своей значимости открытие ретиноидов можно сравнить с введением в терапию дерматозов кортикостероидов, ПУВА-терапии, иммуносупрессивных и иммунокорректирующих средств, цитостатиков.

Этретинат (Тигазон) по химическому строению является ароматическим ретиноидом, имеет ароматическое кольцо и в конце боковой цепи — группу сложного эфира. В настоящее время в арсенале специалистов имеется более

эффективный, вызывающий меньше осложнений Неотигазон (ацитретин), который относится ко второму поколению ретиноидов.

Механизм действия синтетических ретиноидов многогранен. Они влияют на патологически ороговевший эпидермис, на иммунную систему, обладают противоопухолевым, противовоспалительным действием. Последнее направлено на торможение миграции нейтрофильных гранулоцитов. Этретинат повышает гуморальный и клеточный иммунитет, модулирует гранулоциты и медиаторы воспаления. Давно известно положительное влияние этретината при дерматозах с нарушением кератинизации (псориаз, фолликулярный дискератоз Дарье, красный отрубевидный волосной лишай, ихтиоз и ихтиозиформная эритродермия, ладонно-подошвенные кератодермии и др.).

Менее известно положительное, а в некоторых случаях и поразительное влияние препарата у больных ГПП. Не отменяя дезинтоксикационных методов лечения, назначается Неотигазон из расчета 0,5–0,7 мг на кг массы тела. Препарат принимают в два приема примерно в равных дозах вместе с пищей. Уже через несколько дней прекращается появление пустул, старые подсыхают, их поверхность покрывается корочками, которые быстро отпадают. Такие дозы применяют 10–12 дней, после чего их постепенно снижают. Общая продолжительность лечения зависит от тяжести и распространенности процесса. В случаях средней тяжести заболевания температурная реакция может ослабевать на 4–5 день, а затем и нормализоваться.

Однако не у всех больных лечение этретинатом столь благотворно. Иногда приходится прибегнуть к 1–2 инъекциям кортикостероида пролонгированного действия — Дипроспана — с промежутком в 7–10 дней, хотя имеются данные о переходе обычного псориаза в пустулезный под действием этого лекарственного средства. При отсутствии эффекта от применяемых средств назначают метотрексат, возможно внутривенное введение в дозе 25 мг в неделю.

При отсутствии вторичного инфицирования назначение антибиотиков нецелесообразно. Пустулы прокалывают стерильной иглой, смазывают анилиновыми красителями, обрабатывают Поксикортолоном с тетрациклином в форме аэрозоля (Поксикортон ТС). В дальнейшем используют кортикостероидные кремы сильного действия (Дермовейт, Целестодерм), а в подмышечных и паховых областях применя-

ют Цинковую мазь с 0,5% содержанием гидрокортизона. Также используются наружные производные витамина D₃, дитранола, ретиноидов. Хороший эффект был отмечен при комбинированном применении антралина и салициловой кислоты [3]. После разрешения пустул переходят на лечение мягкими средствами — гидрофильными кремами или нежирными эмульсиями. Однако, к сожалению, дерматологами, амбулаторно принимающими пациентов, наиболее часто в данном случае назначаются наружные кортикостероиды [4], которые малоэффективны при монотерапии ПП. За рубежом имеется наружный ретиноид — тазаротен (Тазорак) в форме геля или крема. При его совместном использовании с системной терапией было доказано ускорение сроков регресса пустул и их заживления, уменьшение эритемы.

Пациенты с ГПП плохо переносят фототерапию. ПУВА-терапию назначают после стабилизации состояния этретинатом (0,2–0,5 мг/кг в течение 7 дней, затем ПУВА 3–4 раза в неделю). После исчезновения пустул этретинат следует отменить. ПУВА-терапию можно продолжить до 2 месяцев [3]. После стихания острой фазы болезни можно проводить и другие виды фототерапии (ПУВА-ванны, дальнюю длинноволновую и узкополосную средневолновую фототерапию с длиной волны 311 нм).

При ладонно-подошвенном ПП проводится Ре-ПУВА-терапия (с ретиноидами). Ацитретин принимается внутрь параллельно с ультрафиолетовым облучением длинноволновым спектром (ПУВА-терапия, ПУВА-ванны).

Современная терапия тяжелого псориаза основана на применении новых терапевтических биотехнологий, так называемых биологических агентов: инфликсимаба (Ремикейда), этанерсепта (Энбрела), эфализумаба (Раптив), алефацепта (Амевива) и других. Данные об этих препаратах, освещение механизма их действия отражено в отечественных и зарубежных публикациях, по данным которых назначение биологических препаратов требует примерно 13% пациентов с ГПП [4].

Биологические препараты — это белки, выполняющие естественные биологические функции в организме и обладающие высокой избирательностью механизма действия.

Наиболее широкое применение в нашей стране имеет инфликсимаб. Это препарат генно-инженерного происхождения, представляет IgG₁-химерные моноклональные антитела, обладающие аффинностью и авидностью к фактору некроза

опухоли-альфа (ФНО-альфа). Сегодня известно, что цитокин — ФНО-альфа играет ведущую роль в иммунопатогенезе псориаза. Препарат связывает все формы ФНО-альфа — трансмембранную, сывороточную и связанную с рецептором. Он обеспечивает эффективное подавление этого ключевого цитокина. По данным зарубежных исследований применение инфликсимаба при ГПП приводило к быстрому и положительному ответу без каких-либо значительных побочных эффектов, предотвращало осложнения ГПП, угрожающие жизни (сепсис, электролитные нарушения, почечную и сердечную недостаточность). Через 24 часа после первой инъекции препарата было отмечено снижение уровня СОЭ, количества лейкоцитов, С-реактивного белка, улучшение основных показателей состояния организма и индекса PASI (Psoriatic Area and Severity Index) [11].

Препарат Ремикейд (инфликсимаб) рекомендуют больным с тяжелыми проявлениями псориаза, которым показана системная терапия. Несомненно, ГПП имеет все показания к назначению Ремикейда. Однако лечение следует начинать после нормализации температуры и регресса пустул. Европейскими авторами на данный момент поддерживается последовательное применение инфликсимаба (антитела к ФНО-альфа) и этанерсепта (рецепторы к ФНО-альфа), комбинирующее быстрое начало ответа на лечение и более низкий риск развития нежелательных явлений во время поддерживающего лечения ГПП [13]. Также проводится комбинированное применение циклоспорина в дозе 5 мг/кг в два приема ежедневно с подкожным введением этанерсепта по 50 мг дважды в неделю [14]. При сочетании поражения суставов артралгические симптомы также быстро отвечают на лечение. При применении инфликсимаба каждые 8 недель рецидива заболевания не происходит [15]. При монотерапии этанерсептом препарат применяется по схеме: подкожно по 50 мг в течение 48 недель далее по 25 мг [16]. В настоящее время в нашей стране данные препараты находятся в стадии изучения, а количество больных ПП невелико. Поэтому вопрос об их эффективности может быть оценен позже после накопления собственного опыта.

После купирования рецидива ПП при отсутствии типичных псориазных элементов наступает ремиссия, которая длится неопределенное время. При появлении пустул при наличии типичных очагов пустулы регрессируют быстрее, а для лечения оставшихся очагов применяется фототерапия.

Алгоритм терапии больных ПП

Тяжелая форма ГПП:

- дезинтоксикационные препараты (физиологический раствор, Реамберин);
- антигистаминные;
- жаропонижающие;
- кортикостероидные препараты;
- ароматический ретиноид (ацитретин);
- метотрексат;
- циклоспорин;
- анилиновые красители;
- аэрозоли (кортикостероиды с антибиотиками);
- наружные кортикостероиды с очень сильной активностью в форме крема (Дермовейт, Целестодерм);
- фототерапия (ПУВА-терапия, ПУВА-ванны, средневолновая узкополосная фототерапия с длиной волны 311 нм). ПП типа Барбера:
- фототерапия (ПУВА-терапия, ПУВА-ванны);
- Ре-ПУВА-терапия;
- наружно красители, аэрозоли;
- наружные кортикостероиды очень сильной активности (Дермовейт, Бетновейт). ■

Литература

1. Машкиллесон Л. Н. Частная дерматология. М.: Медицина. 1965. С. 174–178.
2. Шарапова Г. Я., Короткий Н. Г., Панченко М. А. О пустулезном псориазе // Вестник дерматологии и венерологии. 1983, № 9, с. 35–38.
3. Elma Baron. Pustular psoriasis. E-medicine specialties. Dermatology. Papulosquamous diseases. 16 jan 2007, p. 532–555.
4. Augey F., Renaudier P., Nicolas J. F. General pustular psoriasis: a French epidemiological survey // Eur. J. Dermatol. 2006, Nov-Dec; 16 (6): 669–673.
5. Zarea I., Faza B., Zeglaoui F., Zermani R., Ezzeine N., Goucha S., Ben Jilani S., Kamoun M. R. Pustular psoriasis in childhood in 15 cases // Pediatr Dermatol. 2007, sep-oct; 24 (5): 563–564.
6. Каламкарян А. А. и соавт. Редкие атипичные дерматозы. ВИН: «Клиническая дерматология». Ереван: Айастан. 1989, 174–175.
7. Вербенко Е. В., Молчанов А. В., Михайлова М. Б. Об отношении герпетического импетиго Гебры к пустулезному псориазу // Вестник дерматологии и венерологии. 1990, № 1, 63–66.
8. Mansur A. T., Goktay F., Yasar S. Peripheral blood eosinophilia in association with general pustular and erythrodermic psoriasis // J. Dermatolog Treat. 2007; 16 (5–6), 350–352.
9. Самсонов В. А., Чистякова И. А. Эффективность тигазона у больных различными дерматозами // Вестник дерматологии и венерологии. 1992, № 6, 29–33.
10. Скрипкин Ю. К., Кубанова А. А., Самсонов В. А., Чистякова И. А. Синтетические ретиноиды: новый этап в лечении тяжелых дерматозов // Вестник дерматологии и венерологии. 1994, № 2, с. 3–6.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

Синдром Роуэлла в практике дерматолога

Ю. А. Галлямова, доктор медицинских наук, доцент
ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Ключевые слова: системная красная волчанка, диффузная алопеция, многоформная экссудативная эритема, эритематозно-папулезные высыпания, лейкопения.

Синдром Роуэлла представляет собой симптомокомплекс, включающий дискоидную или системную красную волчанку (СКВ), диффузную алопецию, диссеминированные отечные эритематозные пятна по типу экссудативной эритемы, положительную пробу на ревматоидный фактор и антиядерные антитела [1–6, 8, 14, 20].

В 1963 году N. R. Rowell, J. S. Beck, J. R. Anderson при обследовании 120 больных с дискоидной красной волчанкой отметили у 4 пациентов высыпания, напоминающие очаги многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ). У данных больных определялись округлые эритематозно-папулезные высыпания с резкими границами, правильных очертаний, ярко-красного цвета с цианотичным оттенком. Кожные высыпания, схожие с МЭЭ, сопровождалась выраженной лихорадкой и суставным синдромом. У наблюдаемых пациентов определялись антинуклеарный и ревматоидный факторы. Авторы отметили торпидность к проводимой традиционной терапии клинических проявлений болезни, которые регрессировали лишь к 6–10 неделе [3, 4, 15]. В дальнейшем сочетание одной из клинических форм хронической красной волчанки с кольцевидными очагами по типу МЭЭ получило название синдрома Роуэлла. У части больных из пузырьной жидкости

выделяют вирус простого герпеса (тип 1) [3, 4, 6, 16].

При возникновении высыпаний по типу МЭЭ у больных дискоидной красной волчанкой заболевание приобретает хронический, более благоприятный характер по сравнению с сочетанием таких же элементов кожной сыпи с СКВ [1, 2, 15, 20]. В настоящее время синдром Роуэлла рассматривается как совокупность клинических признаков — поражения кожи, имитирующего многоформную экссудативную эритему, с одной стороны, и гистологических и лабораторных изменений, присущих различным клиническим формам эритематоза, с другой стороны. А. А. Каламкярян и соавт. (1989) указывают, что сочетание дискоидной красной волчанки с очагами ознобления или с высыпаниями типа МЭЭ чаще приводит к трансформации процесса в СКВ [5].

Следует отметить, что нередко можно встретить начальные проявления эритематоза в виде буллезных высыпаний, которые многие дерматологи ошибочно принимают за пемфигоид [13]. Camisa C. и соавт. (1983) наблюдали пациентов с СКВ, высыпания на коже у которых внешне и гистологически напоминали герпетиформный дерматит Дюринга. Наряду с группированными буллезными высыпаниями на открытых участках тела у больных прослеживался мезоангиопролиферативный гломерулонефрит. При дальнейшем исследовании методом прямой иммунофлюоресценции у этих больных выявлено супробо-

зальное скопление IgA, что и является причиной разрыва межклеточных связей кератиноцитов и образования пузырей. Некоторыми авторами отмечена высокая терапевтическая эффективность от лечения Дапсоном больных эритематозом, сопровождающимся буллезными высыпаниями [10–13]. Многочисленные наблюдения за больными буллезной формой эритематоза дали основание Yell J. A. (1997) и Vassileva S. (2004) предполагать о наличии особой группы иммунобуллезных заболеваний, тесно связанных между собой общностью иммунопатологических изменений. К таким заболеваниям они предлагают отнести буллезный эритематоз, герпетиформный дерматит Дюринга, пемфигоид и синдром Роуэлла [18, 19].

Клиническая картина синдрома Роуэлла в начальной стадии представлена обильными отечными эритематозно-папулезными высыпаниями с резкими границами и правильными очертаниями ярко-красного цвета с цианотичным оттенком. Высыпания мелких размеров по параметрам не отличаются от элементов экссудативной эритемы, однако более крупные, достигающие в диаметре нескольких сантиметров, приобретают нередко кольцевидную форму, иногда сопровождаются появлением пузырей, эрозий, везикуляций в краевой зоне. Могут наблюдаться изъязвления, а также развитие некроза с последующим рубцеванием. У больных синдромом Роуэлла возможны ложноположительные реакции на сифи-

лис. Рецидивы данного заболевания могут продолжаться в течение ряда лет [3, 4, 6]. Довольно часто поражается слизистая оболочка, также по типу МЭЭ. В крови у больных с синдромом Роуэлла определяются ускоренная СОЭ, антинуклеарный и ревматоидный факторы, антитела к ДНК, могут обнаруживаться антитела к Ro (SSA)- и La (SSB)-антигенам. При гистологическом исследовании биоптата кожи выявляются признаки васкулитов в верхних и средних отделах дермы, полосовидный инфильтрат с преобладанием лимфоцитов в области базальной мембраны. Описанные изменения присущи красной волчанке, а не МЭЭ. Некоторые авторы считают этот синдром самостоятельным заболеванием, однако дискуссия по этому вопросу продолжается [2, 17, 20].

Диагностика типичной МЭЭ не представляет затруднений. Она основывается на остром начале заболевания (чаще на фоне острого респираторного заболевания при идиопатической форме или после приема лекарственных препаратов при симптоматической форме), симметричности высыпаний с преимущественной локализацией на разгибательных поверхностях конечностей, с вовлечением в процесс слизистой оболочки рта, в том числе губ. Наличие островоспалительных пятен ярко-красного цвета с центробежным ростом, в результате чего формируются элементы с запавшей центральной частью с цианотичным оттенком и периферическим валиком [8]. Существующая буллезная форма заболевания протекает более тяжело, одновременно с появлением пузырей на типичных «кокардообразных» элементах на коже отмечаются боли в суставах и нарушение общего состояния с повышением температуры и слабостью. Для дифференциальной диагностики синдрома Роуэлла необходимо использовать более специфические лабораторные тесты и гистологическое исследование кожи. Применяемые при СКВ лабораторные исследования позволяют определить воспалительную и иммунологическую активность. Более чем у половины больных наблюдается лейкопения, достигающая в ряде случаев $1,2 \times 10^9/\text{л}$, в сочетании с лимфопенией (5–10% лимфоцитов). Весьма часто обнаруживается гипохромная анемия, обусловленная

различными причинами. При развитии гемолитической анемии отмечается положительная реакция Кумбса, умеренная тромбоцитопения, крайне редко развивается тромбоцитопеническая пурпура. Большое диагностическое значение имеет обнаружение в крови LE-клеток, представляющих собой зрелые нейтрофилы, в цитоплазме которых находятся крупные включения — фагоцитированные остатки ядер распавшихся нейтрофилов. LE-клетки находят у 2/3 больных, в количестве 5 и более на 1000 лейкоцитов. Единичные LE-клетки могут наблюдаться и при других заболеваниях. Обычно диагноз СКВ основывается на обнаружении диагностической триады («волчаночной бабочки», рецидивирующего неэрозивного полиартрита, полисерозита), LE-клеток или антинуклеарных антител (в том числе антинуклеарного фактора) в диагностических титрах. По данным Синяченко О. Г. (2005) у больных СКВ в более половине случаев регистрируется лихорадка (60,0%) и артриты или артралгии (76,8%), а поражения кожи встречаются у 75,8% (в том числе синдром Роуэлла, дискоидные очаги, васкулитная «бабочка», папулосквамозные и кольцеподобные высыпания, сетчатое ливедо), у половины больных — алопеция (51,6%) [7]. Вспомогательное диагностическое значение имеют такие обстоятельства, как возраст, связь начала болезни с родами, абортми, началом менструальной функции, избыточной инсоляцией [9].

В 1982 г. Американской ассоциацией ревматологов предложены 11 критериев диагностики СКВ:

- 1) высыпания в скуловой области;
- 2) дискоидные высыпания;
- 3) фотосенсибилизация;
- 4) язвы слизистой рта;
- 5) артриты двух или более суставов;
- 6) серозит (плеврит, перикардит, асептический перитонит);
- 7) поражение почек (персистирующая протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия);
- 8) неврологические нарушения (судороги, психоз);
- 9) гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, лимфоцитопения, тромбоцитопения);
- 10) иммунологические нарушения (положительные LE-клеточный тест, антитела к нативной

ДНК в повышенных титрах, анти-SM антитела — антитела к SM-ядерному антигену, ложноположительная реакция на сифилис); 11) повышение титра антинуклеарных антител (АНА).

Наличие 4 из 11 признаков позволяет считать диагноз СКВ достоверным [9].

Часто ошибочная оценка первоначального состояния больных ведет к неправильной диагностике и, следовательно, к неверной тактике лечения больного. Представляем собственное наблюдение больной с синдромом Роуэлла, когда эритемато-сквамозные высыпания на волосистой части головы, лице, груди, спине, предплечьях сначала расценивались как псориаз, а затем как многоформная экссудативная эритема.

Больная С. 49 лет поступила в стационар с диагнозом многоформная экссудативная эритема. Состояние больной расценивалось как тяжелое: повышение температуры до 39°C , сильная слабость, тахикардия, диффузное поражение кожного покрова и слизистых оболочек в виде эритематозных очагов с цианотичным оттенком, на поверхности которых находились волдыри и пузыри, с напряженной покрывкой и слегка запавшим центром. На слизистых — эрозии, на ушных раковинах, лице, шее, груди и красной кайме губ участки некроза, под молочными железами и в паховых складках мокнутие, глубокие трещины.

Считает себя больной в течение трех месяцев, с момента появления высыпаний на волосистой части головы в виде бляшек розового цвета с шелушением на поверхности, постепенно увеличивающихся по периферии. Слияясь между собой, они образуют обширные очаги поражения на волосистой части головы с переходом на лицо. Больная обратилась к дерматологу, который установил диагноз «вульгарный псориаз волосистой части головы». В течение месяца больная с данным диагнозом лечилась в стационаре, где было проведено обследование. Результаты следующие: по данным ЭКГ — гипертрофия левого желудочка, гастроскопии — поверхностный гастрит, дуоденит, УЗИ — диффузные изменения печени и поджелудочной железы (жирового характера), нарушение уродинамики справа. Консультирована гематологом — хроническая железодефицитная ане-

мия. Несмотря на изменения во внутренних органах и наличие анемии, которые должны были насторожить врача, больной было назначено наружно УФО с Дитранолом, на фоне гипосенсибилизирующей, антигистаминной терапии, гепатопротекторов и витаминов группы В.

На следующий день на местах применения УФО с Дитранолом появилось мокнутие на фоне яркой эритемы, а через две недели высыпания распространились на лицо, ушные раковины, верхние конечности, в паховые складки, в виде эритемоквамозных очагов, с пузырями на поверхности. Состояние больной резко ухудшилось, появилась слабость, температура повысилась до 38 °С. Больная отмечала постепенное ухудшение самочувствия, которое прогрессировало до момента поступления ее в стационар ГKB № 14.

Общий анализ крови при поступлении в стационар: гемоглобин 96 г/л, эритроциты $3,0 \times 10^{12}$ г/л, лейкоциты $4,3 \times 10^9$ г/л, палочкоядерные 6%, сегментоядерные 55%, лимфоциты 36%, моноциты 2%, СОЭ 42 мм/ч, анизоцитоз. Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, прозрачная, относительная плотность 1010, реакция кислая, лейкоциты 5 в поле зрения, бактерий много. Биохимический анализ крови: общий холестерин 4,6 ммоль/л, белок 78,4 г/л, триглицериды 1,5 ммоль/л, альбумины 37,2 г/л, глюкоза 4,38 ммоль/л, аспартатамино-трансфераза (АСТ) 37,8 ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 28,2 ед/л, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) 788,0 ед/л, калий 2,64 ммоль/л, общий билирубин 8,0 ммоль/л, С-реактивный белок (СРБ) (+) положительный, серомукоид 264 ед, тимоловая проба 15 ед, мочевины 9,82 ммоль/л.

В соответствии с тяжелым состоянием больной, было назначено лечение: дезинтоксикационная терапия и глюкокортикостероиды пролонгированного действия.

После проведенного лечения кожный покров очистился, но пациентка жаловалась на слабость, повышение температуры вечером до 37 °С, боль в суставах, утреннюю скованность. Через неделю на открытых участках кожного покрова появились высыпания в виде желтоватых плотно сидящих корочек, на кончиках пальцев рук капиллярит, на слизистой полости рта — энантема, на лице в виде «бабочки» разлитая эритема с теле-

ангиоэктазиями, на волосистой части головы очаги алопеции с атрофией кожи.

При дальнейшем обследовании выявлено: лейкоцитоз ($23,3 \times 10^9$ г/л), СОЭ 42 мм/ч, анизоцитоз, пойкилоцитоз, в общем анализе мочи: белок 0,1 г/л, лейкоциты 25 в поле зрения, бактерий много, белок 78,4 г/л, альбумины 37,2 г/л, глюкоза 5,6 ммоль/л, триглицериды 1,5 ммоль/л, щелочная фосфатаза 211,4 МЕ/л, АСТ 24,4 ед/л, АЛТ 15,6 ед/л, ГГТ 39,7 ед/л, кальций 3,0 ммоль/л. LE-клетки не найдены.

Патогистологическое исследование кожи с предплечий и спины: эпидермис местами атрофичен, гиперкератоз с массивными роговыми пробками в устьях волосных фолликулов. В шиповатом слое деструктивные изменения некоторых эпителиоцитов, вакуолизация клеток базального слоя. В дерме резко выражен отек, расширение сосудов, деструкция коллагеновых волокон, лимфоидная инфильтрация вокруг придатков и сосудов. Местами видны субэпителиальные пузыри. Заключение: картина более соответствует красной волчанке буллезного варианта.

На основании клинической картины, изменений в периферической крови, биохимическом анализе крови и наличии белка в моче установлен диагноз «СКВ? Синдром Роуэлла?». После обследования в специализированном ревматологическом отделении установлен точный диагноз: СКВ подострого течения, активность 3: панкардит, мочевого синдром, эритематозные высыпания на коже лица, туловища, верхних конечностей, хейлит, энантемы, ладонные капилляриты, фотосенсибилизация, анемия, лейкопения, иммунологические нарушения, синдром Роуэлла. ■

Литература

1. Иванов О. Л. Кожные и венерические болезни: Справочник. М.: Медицина, 1997. 352 с.
2. Иванов О. Л., Халдин А. А., Заборова В. А., Халдина М. В. Современный взгляд на синдром Роуэлла // Вестн. дерматоло.-венерол. 2003. № 1. С. 20–22.
3. Елькин В. Д., Митрюковский Л. С. Избранная дерматология. Пермь, 2000. 699 с.
4. Елькин В. Д., Митрюковский Л. С., Седова Т. Г. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Пермь, 2004. 946 с.
5. Каламкарян А. А., Мордовцев В. Н., Трофимова Л. Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Ереван: Айастан. 1989. С. 83.
6. Пономарев А. А., Куликов Е. П., Караваев Н. С., Федосеев А. В. Редкие кожно-висцеральные синдромы. Рязань, 1998. С. 648.
7. Синяченко О. В., Барабашев И. В., Чурилов А. В. Половые и гонадотропные гормоны при патологии мочеполовых органов у больных системной красной волчанкой // Украинский терапевтический журнал. 2005. № 4. С. 62–65.
8. Беренбейн Б. А., Студиниц А. А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М.: Медицина, 1989. 672 с.
9. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине. Под ред. Ю. Л. Шевченко и соавт. 2-е изд., испр. М.: ГОЭТАР-МЕД, 2002. 1248 с.
10. Burrows N. P., Bhogal B. S., Black M. M. et al. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus: a clinicopathological study of four cases // Br J Dermatol. 1993, Mar; 128 (3): 332–338.
11. Camisa C., Sharma H. M. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. Report of two cases and a review of the literature // J Am Acad Dermatol. 1983, Dec; 9 (6): 924–933.
12. Fujimoto W., Hamada T., Yamada J. et al: Bullous Systemic Lupus Erythematosus as an Initial Manifestation of SLE // J Dermatol. 2005, Dec; 32 (12): 1021–1027.
13. Hall R. P., Lawley T. J., Smith H. R., Katz S. I. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus. Dramatic response to dapsone therapy // Ann Intern Med. 1982, Aug; 97 (2): 165–170.
14. Khandpur S., Das S., Singh M. K. Rowell's syndrome revisited: report of two cases from India // Int J Dermatol. 2005, Jul; 44 (7): 545–549.
15. Pandhi D., Singal A., Agarwal P. Rowell's syndrome and associated antiphospholipid syndrome // Clin Exp Dermatol. 2004, Jan; 29 (1): 22–24.
16. Roustan G., Salas C., Barbadillo C. et al: Lupus erythematosus with an erythema multiforme-like eruption // Eur J Dermatol. 2000, Aug; 10 (6): 459–462.
17. Shetyengarts A. R., Warner M. R., Camisa C. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: does Rowell's syndrome exist? // J Am Acad Dermatol. 1999, May; 40 (5 Pt 1): 773–777.
18. Vassileva S. Bullous systemic lupus erythematosus // Clin Dermatol. 2004, Mar-Apr; 22 (2): 129–138.
19. Yell J. A., Wojnarowska F. Bullous skin disease in lupus erythematosus // Lupus. 1997; 6 (2): 112–121.
20. Zeitouni N. C., Funaro D., Cloutier R. A. et al: Redefining Rowell's syndrome // Br J Dermatol. 2000, Feb; 142 (2): 343–346.



Уперлись в потолок на работе? Выход есть на hh.ru

Каждый день можно уныло ходить на работу, заниматься надоевшими делами, завидовать зарплате начальника, считать минуты до окончания рабочего дня. Или каждый день открывать для себя что-то новое, радоваться понедельникам, гордиться достижениями компании и коллег.

Зайдите на сайт hh.ru и выберите любимую работу среди 100 тысяч вакансий.



В каждой карьере есть место hh.ru

Хламидиозы

Н. И. Брико, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: хламидии, орнитоз, пситтакоз, эпизоотия, макролиды, пневмохламидиозы.

Хламидиозы — группа инфекционных болезней человека и животных, вызываемых патогенными облигатными внутриклеточными микроорганизмами рода *Chlamydia*, характеризующимися множественными механизмами и путями передачи, разнообразными клиническими проявлениями, имеющими повсеместное (орнитоз, пневмохламидиоз, мочеполовой хламидиоз, паратрахома и другие) или преимущественно эндемичное (трахома, лимфогранулёма) распространение.

Этиология. Хламидии и родственные им микроорганизмы, входящие в порядок Chlamydiales, являются облигатными внутриклеточными паразитами человека и животных. Это своеобразная таксономическая группа патогенных микроорганизмов, обладающих сходными антигенными, морфологическими, биохимическими характеристиками. Хламидии свободно не существуют вне клеток организма хозяина, т.к. не способны к самостоятельному синтезу АТФ и используют биоэнергетические системы клеток макроорганизма. Нормальное развитие хламидий возможно только в условиях внутриклеточного паразитирования. Хламидии размножаются бинарным делением.

В порядок Chlamydiales входят четыре семейства. Семейство Chlamydiaceae, которое ранее включало только один род *Chlamydia*, согласно новой классификации разделено на два рода: *Chlamydia* и *Chlamydophila* [11]. В соответствии с измененной классификацией род *Chlamydia* включает три вида, из которых *C. trachomatis* является типовым пред-

Характеристика хламидий		
Виды	Серовары	Заболевания
<i>Chlamydia trachomatis</i> (первичный патоген человека)	A, B, Ba, C D, E, F, G, H, I, J, K L1, L2, L2a, L3	Трахома, паратрахома Урогенитальный хламидиоз, пневмония Венерическая лимфогранулема
<i>Chlamydophila psittaci</i> (первичный патоген животных и человека)	13	Орнитоз (пситтакоз), кератоконъюнктивит, аборт овец
<i>Chlamydophila pneumonia</i> (первичный патоген человека)	TWAR, IOL-207, KA, CWL	Пневмония, ОРЗ, атеросклероз, саркоидоз, астма

ставителем и исключительно паразитом человека. Род *Chlamydophila* включает шесть видов, из которых *C. pneumoniae* является первичным патогеном человека. Остальные виды — первичные патогены животных.

Хламидии обладают сложной антигенной структурой, все имеют общий родоспецифический антиген — термостабильный липополисахарид, который локализуется в клеточной стенке. Видоспецифические и типоспецифические антигены представляют собой белковые термолабильные фракции. Видоспецифический антиген определяет принадлежность к соответствующему виду, а типоспецифические антигены позволяют дифференцировать различные серотипы хламидий внутри вида (табл. 1). *C. trachomatis* имеет 18 сероваров, которые объединены в два биовара: трахома и лимфогранулема венерум (LCW). На основании результатов сравнительной серологической оценки перекрестной реактивности различных штаммов *C. psittaci* можно предположить существование в составе этого вида не менее 13 сероваров [1, 11].

Вне организма человека (животного) при комнатной температуре хламидии погибают через 24–36 часов, одна-

ко некоторые виды (например, *C. psittaci*) способны сохраняться во внешней среде до 2–3 недель. Хламидии чувствительны к действию высоких температур (при температуре 90–100 °С погибают в течение 1 мин, при 60–70 °С — 10 мин, при 50 °С — 30 мин), ультрафиолетовых лучей, антисептиков и дезинфектантов (70% спирт, 6% перекись водорода, 2% раствор хлорамина), но способны длительно сохраняться при низких температурах.

Резервуар и источник инфекции. Хламидии и родственные им микроорганизмы, входящие в порядок Chlamydiales, довольно широко распространены в природе. Помимо человека, они выявлены еще более чем у 200 видов животных и птиц, у некоторых рыб, моллюсков, членистоногих и высших растений [2, 4].

C. trachomatis является исключительно паразитом человека. Среди штаммов этого микроорганизма преобладают такие, которые способны при инфицировании вызывать трахому, урогенитальные заболевания, синовиты и артриты, а также конъюнктивиты, вульвовагиниты, проктиты и пневмонии у новорожденных.

C. muridarum является возбудителем заболеваний грызунов семейства

Muridae. Два штамма этого рода выделены у мышей и хомяков.

C. suis впервые была обнаружена у свиней. Различные штаммы этого микроорганизма вызывают конъюнктивиты, энтерит и пневмонию у животных и характеризуются повышенной резистентностью к сульфадиазину и тетрациклину.

С учетом новой классификации хламидий в род *Chlamydophila* входят такие виды, как *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. pecorum*, *C. abortus*, *C. caviae* и *C. felis*.

C. pneumoniae является возбудителем респираторных заболеваний у людей. Ведущая форма заболевания — мелкоочаговая или интерстициальная пневмония. Штаммы TWAR этого вида в основном являются возбудителями заболеваний респираторного тракта у человека, вызывая преимущественно острые и хронические бронхиты и пневмонии. В последние годы идет активное накопление данных об участии *C. pneumoniae* в этиопатогенезе ишемической болезни сердца, атеросклероза, саркоидоза, бронхиальной астмы, васкулитов, эндокардитов.

C. psittaci включает штаммы, для которых основными хозяевами являются птицы. Все они могут передаваться человеку, вызывая пситтакоз. Хламидиозы, вызванные этим возбудителем, больше распространены среди сельских жителей, часто носят профессиональный характер.

C. pecorum является исключительно возбудителем заболеваний животных, вызывая пневмонии, полиартриты, энцефаломиелиты, диарею и аборт.

C. abortus получила название по основному симптому, вызываемому этим возбудителем. Данный вид микроорганизмов распространен среди жвачных животных и, в основном, колонизирует плаценту. Спорадические аборты, которые были вызваны *C. abortus*, наблюдались у женщин, работающих с овцами.

C. caviae впервые выделена из конъюнктивы гвинейской свиньи и впоследствии описана у нескольких разновидностей этих животных.

C. felis вызывает риниты и конъюнктивиты у домашних кошек. При инфицировании людей иногда наблюдались заболевания, для клинической картины которых были характерны конъюнктивиты [6].

Хламидиоз, вызываемый *Chlamydophila psittaci* (орнитоз, пситтакоз)

Определение. Орнитоз (синоним пситтакоз) — острая зоонозная хламидийная природно-очаговая инфекционная болезнь, характеризующаяся лихорадкой, интоксикацией, поражением легких, центральной нервной системы, гепато- и сплено-мегалией и другими системными поражениями.

Термин «орнитоз» употребляют чаще всего в тех случаях, когда источником инфекции являются птицы, не относящиеся к семейству попугаев, а термин «пситтакоз» является предпочтительным родовым термином, обозначающим это заболевание в тех случаях, когда источником инфекции являются птицы различных семейств, родов, видов, а также млекопитающие [5].

Этиология. Возбудитель орнитоза — *Chlamydophila psittaci* обладает свойствами, которые характерны и для других хламидий. Характерной особенностью этого рода является неспособность продуцировать гликоген. Обладают термолабильным и термостабильным антигеном. Возбудитель отнесен ко второй группе патогенности.

Возбудитель орнитоза, в отличие от других хламидий, способен к длительному сохранению в окружающей среде: сохраняет жизнеспособность при температуре 37 °С до 2 суток, при 4–6 °С — в течение недели; после лиофилизации возбудитель сохраняется 5 лет и более.

Резервуар и источники инфекции. Основными хозяевами *Chlamydophila psittaci* являются домашние и дикие птицы, способные передаваться человеку, вызывая орнитоз. В настоящее время возбудитель орнитоза выделен более чем у 150 видов птиц. Дикие птицы заражают домашних птиц, голубей, что может привести к возникновению эпизоотий в птицеводческих хозяйствах или в изолированной популяции голубей. Не исключена трансвариальная передача возбудителей у птиц. Наибольшее эпидемическое значение имеют сельскохозяйственные птицы (утки, индюшки), комнатные птицы (попугаи, волнистые попугайчики, канарейки и другие мелкие певчие птицы) и особенно городские голуби, зараженность которых составляет от 30% до 80%.

Источником инфекции для человека также могут быть сельскохозяйственные животные (овцы, крупный рогатый скот, свиньи), больные хламидиозом. Больные орнитозом люди опасности для окружающих не представляют [5, 10].

Механизм заражения людей — аспирационный, фекально-оральный, контактный.

Пути и факторы передачи. Зараженные животные выделяют хламидии во внешнюю среду с околоплодными водами, выделениями из мочеполовых органов, абортированными плодами, мочой, фекалиями и молоком. Заражение в большинстве случаев происходит воздушно-пылевым путем при вдыхании загрязненной хламидиями пыли (высохшие частички испражнений, околоплодных вод, выделения из клюва, загрязненные частицы пуха и пр.). Возможно алиментарное заражение людей при употреблении мясных и молочных продуктов, содержащих хламидии. Алиментарное инфицирование отмечено примерно у 10% заболевших. Также имеет значение контактный механизм передачи инфекции.

Инкубационный период

Инкубационный период при орнитозе колеблется от 5 до 30 дней (чаще 10–12 дней).

Формы инфекции

А. Острый орнитоз.

1. Типичные (пневмонические) формы.
2. Атипичные формы:
 - а) менингопневмония;
 - б) орнитозный менингит;
 - в) орнитоз без поражения легких.
3. Бессимптомная (инаппарантная) форма.

Б. Хронический орнитоз.

1. Хроническая орнитозная пневмония.
2. Хронический орнитоз без поражения легких.

В. Посторонитозная хроническая неспецифическая пневмония.

Диагностика. В начале заболевания характерны лихорадка с ознобом и повышенным потоотделением, боли в горле, мышцах и суставах. Отмечают конъюнктивит, утолщенный язык с возможными отпечатками зубов по краям, нередко гепатолиенальный синдром, нарушения эмоциональной сферы (возбуждение, раздражительность, плаксивость). С 3–4 дня болезни развиваются ларингит или

бронхит, интерстициальная или мелкоочаговая пневмония со скудными физикальными данными. При подозрении на орнитоз учитывают данные эпидемиологического анамнеза — контакты с птицами (работники птицефабрик, мясокомбинатов, голубеводы, работники зоомагазинов и др.).

В основе диагностики орнитоза лежат иммунологические и молекулярно-генетические методы исследования. В связи с отсутствием роста возбудителя на питательных средах, бактериологические исследования не применяются.

Материалом для исследования является сыворотка крови, при пневмонии — мокрота, промывные воды бронхов, при внелегочных формах — биопсийный и аутопсийный материал.

Для выявления антител в сыворотке крови больного обычно применяют реакцию связывания комплемента (РСК), реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) с парными сыворотками крови больных, используя стандартный орнитозный антиген (орнитин). Антитела в этих реакциях начинают выявляться с 10-го дня болезни. Диагностическое значение имеет 4-кратное нарастание титра антител. Для выявления антител в сыворотке крови также могут использоваться непрямая реакция иммунофлуоресценции (РИФ) и реакция микроиммунофлуоресценции.

Наиболее чувствительным и специфичным экспресс-методом обнаружения *C. psittaci*, доступным для практического применения, является полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая выявлять ДНК возбудителя уже с первых дней болезни.

Культуральный метод обнаружения и типирования *C. psittaci* считается самым специфичным и наиболее чувствительным, однако выделение возбудителя ввиду его высокой контагиозности можно проводить только в специальных лабораториях. Кроме того, культуральные методы весьма трудоемки, продолжительны, требуют специальных условий и подготовки персонала, вследствие чего не используются в практическом здравоохранении [1, 6].

Лечение. Неосложненные локализованные формы хламидийной инфекции можно лечить в амбулаторных условиях у соответствующих спе-

циалистов (венерологов, дерматологов, гинекологов, инфекционистов). Генерализованные формы (с поражением ЦНС, висцеральных органов и др.), а также осложненные формы из-за серьезности прогноза подлежат стационарному лечению. Наиболее эффективные этиотропные средства в лечении орнитоза и генерализованной формы хламидиоза — макролиды в средних терапевтических дозах (1000–2000 мг в сутки). Возможно применение антибиотиков тетрациклинового ряда. Длительность курса зависит от клинического эффекта. При лечении хламидиозов выбор антибиотиков осуществляют в пользу макролидов, так как они, по сравнению с тетрациклинами и фторхинолонами, в меньшей мере вызывают дисбиотические нарушения в желудочно-кишечном и мочеполовом трактах, а также в меньшей степени способствуют формированию персистирующей формы хламидийной инфекции. В тех случаях, когда у больного имеются незначительные нарушения в составе нормофлоры кишечника, а у выделенных хламидий отмечается резистентность к макролидам, целесообразно применять тетрациклины и фторхинолоны. При отсутствии сопутствующих болезней и хорошей переносимости препаратов наиболее эффективными являются схемы непрерывной антибиотикотерапии. Лечение больных в таких случаях проводится в течение 18–21 сут после подготовительного этапа на фоне продолжающейся бактериотерапии, энзимотерапии, иммунотерапии и физиотерапии. Оптимальным можно считать индивидуальное ведение каждого случая хламидийной инфекции с учетом данных культурального определения чувствительности хламидий к антибиотикам. В качестве средств патогенетического лечения проводят дезинтоксикацию, назначают бронхолитики, витамины, кислород, противовоспалительные, антигистаминные и симптоматические средства [4, 6].

Дифференциальная диагностика. Наиболее трудна дифференциальная диагностика орнитоза от заболеваний, обусловленных *C. pneumoniae*, тем более, что они имеют сходную антигенную структуру, что проявляется в перекрестных серологических реакциях.

Легочные формы орнитоза необходимо дифференцировать от острых

бактериальных пневмоний (включая легионеллез), туберкулеза легких, Ку-лихорадки, глубоких микозов, рака легкого, в начальный период — от тифопаразитарных заболеваний, бруцеллеза, лептоспироза.

Менингеальные формы орнитоза следует дифференцировать от серозных менингитов другой этиологии.

Лечение. Наиболее эффективные этиотропные средства в лечении орнитоза и генерализованной формы хламидиоза — макролиды в средних терапевтических дозах. Возможно применение антибиотиков тетрациклинового ряда. Длительность курса зависит от клинического эффекта. В качестве средств патогенетического лечения проводят дезинтоксикацию, назначают бронхолитики, витамины, кислород, противовоспалительные, антигистаминные и симптоматические средства [4, 6].

Прогноз. Рассасывание очагов пневмонии происходит медленно, длительно сохраняется астения. Иногда полное выздоровление наступает через 10–15 дней, в других случаях заболевание становится ремиттирующим с последующими рецидивами. Ранние рецидивы развиваются через 2–4 нед после острой фазы, поздние — спустя 3–4 мес.

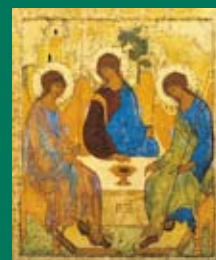
Осложнения. У части больных орнитоз принимает хроническое течение. К редко встречающимся вариантам острой формы орнитоза относят также случаи заболевания без поражения легких, протекающие с умеренной лихорадкой, болями в горле, миалгиями, развитием гепатолитеального синдрома. Известны орнитозные серозные менингиты, иногда сочетающиеся с пневмонией, а также менингоэнцефалиты с развитием полиневритов, парезов и параличей (голосовых складок, нижних конечностей).

Восприимчивость и иммунитет. Естественная восприимчивость людей к орнитозу приближается к 100%. Заболевают преимущественно лица среднего и старшего возраста, дети болеют значительно реже.

При остром орнитозе уровень антител в сыворотке крови начинает снижаться уже со второго месяца от начала болезни. В результате перенесенной острой инфекции развивается нестойкий кратковременный иммунитет, что обуславливает возникновение повторных заболеваний, иногда через короткий промежуток времени (0,5–2 года).



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»

При хронических формах антитела сохраняются в течение нескольких лет, что связано с длительным персистированием хламидий в организме. В этих случаях можно говорить о нестерильном иммунитете.

Факторы риска. Приобретение домашних птиц, не прошедших ветеринарный осмотр; профессиональная деятельность, связанная с инфицированными птицами, животными и сырьем, полученным от них.

Проявления эпидемического процесса. Орнитоз широко распространен во всех странах мира, что связано с миграцией птиц. Частота заболеваний орнитозом на разных территориях неодинакова и зависит от распространения орнитоза среди животных и птиц в данной местности. Часто орнитоз не распознается и проходит под диагнозом пневмонии, тем более что преобладают типичные пневмонические формы заболевания. При специальном обследовании на орнитоз в разных странах (Болгария, Голландия, США, Германия и др.) установлено, что 10–20% острых пневмоний имеет орнитозную этиологию. В Москве орнитоз был выявлен у 18,4% больных острыми пневмониями, в Санкт-Петербурге — у 19,6%.

Чаще наблюдаются спорадические заболевания или небольшие (обычно семейные) вспышки, которые, как правило, регистрируются в холодное время года. Семейные вспышки развиваются вскоре (через 1–2 нед) после приобретения инфицированных домашних птиц. Вспышки профессиональных заболеваний обычно наблюдаются с мая по сентябрь, спорадические заболевания могут регистрироваться в любое время года. На спорадические случаи орнитоза приходится 95–98% всех заболеваний. Семейные вспышки развиваются вскоре (через 1–2 нед) после приобретения инфицированных домашних птиц. На долю профессиональных заболеваний приходится 2–5% от общего числа заболевших. К группам риска заражения относятся лица, профессионально связанные с инфицированными птицами (работники птицефабрик) и животными при окоте (отеле), абортах, уходе за скотом и его убое, а также при переработке мясного и молочного сырья, кожи и шерсти — животноводы, ветеринарные работники, работники мясных и молочных производств и пр. От водоплавающих

птиц чаще заражаются охотники; голуби и комнатные птицы — источники заражения в бытовых условиях [3, 4, 8].

Эпидемиологический надзор. Включает учет и анализ заболеваемости людей, слежение за эпизоотологической обстановкой среди птиц, контроль за состоянием среды их обитания и содержания.

Профилактические мероприятия. Профилактика включает комплекс санитарно-ветеринарных мероприятий в птицеводческих хозяйствах, птицефабриках, животноводческих предприятиях, фермах, питомниках, зоопарках; осуществление карантинных мер при ввозе в страну из других территорий декоративных и сельскохозяйственных птиц. Необходимо регулирование численности синантропных птиц (голубей) и ограничение контакта людей с ними.

Специфической профилактики орнитоза не разработано.

Для недопущения распространения заболевания в человеческой популяции проводятся противоэпидемические мероприятия (табл. 2).

Заболевания, вызываемые *Chlamydomphila pneumoniae* (пневмохламидиозы)

Определение. Пневмохламидиозы — антропонозные инфекционные заболевания с аспирационным механизмом передачи, вызываемые *Chlamydomphila pneumoniae*, характеризующиеся лихорадкой, интоксикацией, с преимущественным поражением органов дыхания.

Заболевания, вызываемые *C. pneumoniae*, получили название пневмохламидиозов. Однако этот возбудитель способен поражать не только органы дыхания, но и другие органы и системы [2, 4, 6, 7, 9].

Этиология. В 1983 г. американскими учеными из смыва носоглотки больного ОРЗ был выделен инфекционный агент AR-39, который оказался идентичным выделенному с конъюнктивы ребенка в 1965 г. на острове Тайвань микробному агенту TW-183. В дальнейшем этот возбудитель стал именоваться TWAR (The Taiwan Acute Respiratory agency), был отнесен к хламидиям и получил видовое название *C. pneumoniae*. К этому виду хламидий относят также штаммы IOL-127, KA, CWL, однако основную роль в патологии человека играет штамм TWAR.

C. pneumoniae обладает рядом свойств, общих для всех представителей семейства Chlamydiaceae, но имеет и некоторые отличия. Отличия касаются морфологии внутриклеточных включений, а также наличия у *C. pneumoniae* белка 54-Да, который играет определенную роль в патогенезе заболевания. Антитела к этому белку, вероятно, причастны к формированию иммунитета.

Возбудитель малоустойчив во внешней среде, высокочувствителен к дезинфицирующим средствам в обычных концентрациях, действию физических факторов.

Резервуар и источник инфекции. Единственным резервуаром пневмохламидиоза является человек. Источник инфекции — больной с манифестной или бессимптомной формой заболевания, реконвалесцент после перенесенной инфекции или здоровый носитель *C. pneumoniae*. Наибольшее значение в распространении инфекции имеют лица с бессимптомными заболеваниями и бактерионосители.

Механизм передачи — аспирационный.

Пути и факторы передачи. Возбудитель выделяется во внешнюю среду с отделяемым носоглотки при кашле, чихании, разговоре и передается воздушно-капельным путем. Попадая в восприимчивый организм, возбудитель поражает слизистые оболочки верхних отделов респираторного тракта, глотки, придаточных пазух носа.

Инкубационный период. Продолжительность инкубационного периода точно неизвестна, но предполагается, что он довольно длителен.

Формы инфекции. Заболевания, вызванные *C. pneumoniae*, могут протекать в острой и хронической формах. Клинические формы острого заболевания: бессимптомная (латентная), назофарингеальная, пневмоническая. Хронический процесс проявляется в легочной (бронхиальная астма, хронический астматический бронхит) и сердечно-сосудистой (коронарная болезнь, эндокардиты) формах [7, 9].

Диагностика. В связи с тем, что клиническая диагностика пневмохламидиоза представляет значительные трудности, большая роль в диагностике этой инфекции принадлежит лабораторным методам. В основе лабораторной диагностики лежат серологические и молекулярно-генетические методы. Материалом

Таблица 2

Противоэпидемические мероприятия	
Мероприятия	Содержание
1. Мероприятия в отношении больного	
1.1. Выявление	Врачи и средний медицинский персонал ЛПУ, независимо от их ведомственной принадлежности и форм собственности, обязаны выявлять людей, больных орнитозом и с подозрением на это заболевание
1.2. Сбор эпидемиологического анамнеза	Устанавливается связь заболевшего с домашними, сельскохозяйственными и дикими птицами, сельскохозяйственными животными, степень контакта, употребление контаминированных продуктов
1.3. Диагностика	Осуществляется на основании: • клинических данных; • эпидемиологических данных; • данных лабораторных исследований (ПЦР, иммунологические методы)
1.4. Учет и регистрация	Первичные документы учета информации о заболевании: карта амбулаторного больного (ф. № 025/у); история развития ребенка (ф. № 112/у), медицинская карта ребенка (ф. № 026/у). Каждый случай заболевания орнитозом подлежит регистрации и учету в журнале учета инфекционных заболеваний (ф. № 060/у) по месту выявления больного
1.5. Экстренное извещение в ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии»	Информацию о случае заболевания или подозрении на него врач либо представитель среднего медицинского персонала передает в территориальный ФГУЗ по телефону или письменно в виде экстренного извещения (ф. № 058/у) в течение 12 ч после выявления заболевания в городе, 24 ч — в сельской местности
1.6. Изоляция	Госпитализация проводится по клиническим показаниям (тяжелые, среднетяжелые формы, рецидивы заболевания). Изоляция больных не требуется ввиду отсутствия их эпидемиологической опасности для окружающих
1.7. Лечение	Проводится в соответствии с протоколами (стандартами) обследования и лечения больных инфекционными и паразитарными болезнями до клинического выздоровления
1.8. Выписка	Проводится на основании клинических данных о выздоровлении
1.9. Диспансерное наблюдение	Не регламентировано. Необходимость, кратность и объем определяются лечащим врачом
2. Мероприятия, направленные на механизм заражения	
2.1. Санитарно-гигиенические мероприятия	Создание условий для соблюдения правил личной гигиены лицами, работающими на птицеводческих фермах, в животноводческих хозяйствах. Содержание птицы/животных в благоприятных с гигиенической точки зрения условиях
3. Мероприятия в отношении лиц, имеющих аналогичный с больным риск заражения	
3.1. Выявление	В ходе эпидемиологического обследования выявляются лица, находившиеся в равных с заболевшим орнитозом условиях заражения. Устанавливаются контакты с больными (подозреваемыми) птицами/животными, употребление контаминированных пищевых продуктов
3.2. Сбор эпидемиологического анамнеза	Выясняются: • дата и характер контакта с больной птицей/животным; • контаминированные продукты и дата их употребления в пищу
3.3. Медицинское наблюдение	За людьми, подвергшимися риску заражения, устанавливают медицинское наблюдение в течение 1 месяца
3.4. Экстренная профилактика	Экстренная профилактика проводится антибиотиками тетрациклинового ряда или макролидами
3.5. Лабораторное обследование	Не регламентировано
3.6. Санитарное просвещение	Ознакомление с мерами профилактики орнитоза
4. Ветеринарно-санитарные мероприятия	
4.1. Оздоровление эпизоотологического очага	На хозяйство, где выявлено заболевание животных, птиц орнитозом, накладывается ограничение на 6 месяцев, а больных животных уничтожают. В очаге проводят заключительную дезинфекцию

для исследования является сыворотка крови больного, мазки из зева, носоглотки, носоглоточные смывы, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж. *S. pneumoniae* можно обнаружить в материале с помощью РИФ (используют групповые люминесцирующие антитела) или при микроскопии мазков, окрашенных по Романовскому–Гимзе.

Серодиагностика основана на применении твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) и более чувствительной реакции микроиммунофлюоресценции. В РСК *S. pneumoniae* дает перекрестные реакции с *C. trachomatis* и *C. psittaci*, но в реакции микроиммунофлюоресценции отличается от них. Реакция микроиммунофлюоресценции позволяет также определять классы антихламидийных антител к *S. pneumoniae*. Диагностическое значение имеет 4-кратное нарастание титра антител в парных сыворотках [3, 6].

Применение ПЦР позволяет избежать ошибок, характерных для серологических методов исследования вследствие перекрестных реакций, а также сократить время исследования. Является высокочувствительным и высокоспецифичным методом диагностики инфекции, вызванной *S. pneumoniae*.

Дифференциальная диагностика проводится с поражением респираторного тракта другой этиологии. Пневмохламидиоз, протекающий в виде ринофарингита и ринофаринготрахеита, следует дифференцировать с гриппом и другими ОРЗ. Клиническая картина пневмонической формы пневмохламидиоза имеет большое сходство с пневмониями другой этиологии.

Лечение. Этиотропное лечение макролидами или антибиотиками тетрациклинового ряда.

Прогноз. Обычно благоприятный. В некоторых случаях у больных развивается хронический пневмохламидиоз, проявляющийся в легочных (бронхиальная астма, астматический хронический бронхит) и сердечно-сосудистой формах (эндокардиты, коронарная болезнь).

Осложнения. Наблюдения последних лет выявили связь изменений коронарных сосудов с хламидийной инфекцией. В частности, показано, что у лиц с коронарными расстройствами значительно чаще выявляются антитела к *S. pneumoniae*. Допускают возможность участия пневмохлами-

диоза в генезе атеросклероза [9]. Эта проблема требует также дальнейшего накопления наблюдений. В качестве редкой клинической формы описан хламидийный эндокардит, протекающий длительно и довольно тяжело [6].

Восприимчивость и иммунитет. Восприимчивость к инфекции, вероятно, высокая, о чем свидетельствует частота обнаружения антител к данному возбудителю среди населения. К 20–30 годам на разных территориях антитела к *S. pneumoniae* выявляются более чем у 50% обследованных. С возрастом процент серопозитивных лиц увеличивается.

Факторы риска. Длительное пребывание в организованных коллективах, пожилой возраст.

Проявления эпидемического процесса. Открытие заболеваний, обусловленных *S. pneumoniae*, как и возбудителя, было связано с расшифровкой эпидемических вспышек пневмоний, наблюдавшихся в организованных коллективах (интернаты, воинские части) в конце 70-х — начале 80-х годов XX века в Финляндии.

Заболевания, связанные с *S. pneumoniae*, широко распространены повсеместно. Пневмохламидиоз регистрируется в различных климатических зонах: от Финляндии до Новой Зеландии. Особенно большую актуальность для здравоохранения всех стран представляет пневмохламидиоз с поражением легких. Удельный вес пневмохламидиоза в структуре заболеваний, сопровождающихся пневмонией, отличается в разных странах и в разное время с большими колебаниями (от 2% до 43%). Нередко он принимает характер эпидемий с вовлечением преимущественно людей из организованных коллективов. Истинная заболеваемость населения пневмохламидиозом остается в значительной степени невыясненной. Рост заболеваемости пневмохламидиозом в организованных коллективах отмечается каждые 3–6 лет.

Инфекция, вызванная *S. pneumoniae*, наиболее часто регистрируется у мужчин среднего и пожилого возраста, причем инфицирование происходит в детстве или во время службы в армии. Через 10–50 лет после первичного инфицирования могут развиваться тяжелые осложнения, связанные с поражением сосудов [4, 6].

Эпидемиологический надзор. Основан на учете и регистрации всех случаев заболеваний, эпидемиологическом анализе динамики заболеваемости

пневмониями для распознавания признаков ухудшения эпидемиологической ситуации и прогнозирования появления заболеваний пневмохламидиозом.

Профилактические мероприятия. Профилактические мероприятия направлены на ограничение эпидемиологической значимости источников инфекции, соблюдение санитарно-гигиенического режима в организованных коллективах, правил личной гигиены, повышение неспецифической резистентности организма. Специфическая профилактика не разработана.

Противоэпидемические мероприятия. Мероприятия в эпидемическом очаге не регламентированы. Изоляция больных осуществляется по клиническим и эпидемиологическим показаниям. Заключительная дезинфекция не требуется, рекомендуется соблюдение санитарно-гигиенического режима, проветривание помещений. Диспансерное наблюдение за реконвалесцентами не регламентировано. ■

Литература

1. Актуальные микробиологические и клинические проблемы хламидийных инфекций / Под ред. А. Шаткина и Дж. Орфила. М., 1990. 82 с.
2. Гапарян М. О., Штыкунова Е. В. Актуальность проблемы хламидийной инфекции // Росс. мед. журн. № 4, с. 48–49.
3. Гранитов В. М. Хламидиозы. М.: Медицинская книга. Н. Новгород: Изд-во НГМА. 2000. 197 с.
4. Покровский В. И., Пак С. Г., Брико Н. И., Данилкин Б. К. Инфекционные болезни и эпидемиология. Изд. группа «Гэотар Медиа», 2009 (2-е издание), с. 814.
5. Казанцев А. П. Орнитоз. Медицина, 1973. 216 с.
6. Лобзин Ю. В., Позняк А. Л., Сидорчук С. Н. Хламидийные инфекции. Диагностика, клиника, лечение, реабилитация. СПб: Фолиант, 2010. 483 с.
7. Ремезов А. П. Хламидийные инфекции. СПб, 1995. 43 с.
8. Семенов В. М. Клинико-эпидемиологическая характеристика хламидиозов // Рос. мед. журн. 2000. № 1, с. 5–11.
9. Сумароков А. Б., Панкратова В. Н., Лякишева А. А. Изучение Chlamidia pneumoniae при атеросклерозе // Клин. медицина. 1999. № 10, с. 4–7.
10. Терских И. И. Орнитоз и другие хламидийные инфекции. М., 1979. 223 с.
11. Эйдельштейн И. А. Фундаментальные изменения в классификации хламидий и родственных им микроорганизмов порядка Chlamidiales // Клин. микробиология и анти-микробная химиотерапия. 199. Т. 1. № 1, с. 5–11.



Грипп: история, клиника, патогенез

М. Ю. Щелканов, доктор биологических наук, доцент

Л. В. Колобухина, доктор медицинских наук, профессор

Д. К. Львов, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

ФГУ «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского», Москва

Ключевые слова: вирус гриппа А, противовирусные препараты, поражение респираторного тракта, вторичные пневмонии.

Термин «грипп» образован от нем. *greifen* и франц. *gripper* (хватать, парализовать), получив распространение в Европе во время эпидемии 1742–1743 гг. В России термин «грипп» начал применяться лишь в начале XIX века — например, в первом томе романа Л. Н. Толстого «Война и мир» находим: «Анна Павловна кашляла несколько дней, у нее был грипп, как она говорила (грипп был тогда новое слово, употреблявшееся только редкими)».

Этиология гриппа

Грипп — острое респираторное вирусное заболевание, этиологически связанное с представителями трех родов — *Influenza A virus* (вирусы гриппа А), *Influenza B virus* (вирусы гриппа В) и *Influenza C virus* (вирусы гриппа С) — из семейства *Orthomyxoviridae* [2, 26].

Вирус гриппа А был впервые изолирован от свиней американским вирусологом Ричардом Шоупом (1901–1966)



Рис. 1. Структура вириона вируса гриппа А (*Orthomyxoviridae*, *Influenza A virus*)

в 1930 г.; от людей — тремя годами позже группой английских ученых: Вильсоном Смитом (1897–1965), Кристофером Эндрюсом (1896–1987) и Патриком Лейдлоу (1881–1940) [26].

На поверхности вириона (вирусной частицы) вируса гриппа А имеются две функционально-важные молекулы (рис. 1): гемагглютинин (с помощью которого вирион прикрепляется к поверхности клетки-мишени); нейраминидаза (разрушающая клеточный рецептор, что необходимо при почкова-

нии дочерних вирионов, а также для исправления ошибок при неправильном связывании с рецептором) [2, 24, 26].

В настоящее время известны 16 типов гемагглютинина (обозначаемые как H1, H2, ..., H16) и 9 типов нейраминидазы (N1, N2, ..., N9). Комбинация типа гемагглютинина и нейраминидазы (например, H1N1, H3N2, H5N1 и т.п.) называется субтипом: из 144 (16 × 9) теоретически возможных субтипов на сегодняшний день известны 115 [24].

Природным резервуаром вируса гриппа А являются дикие птицы водно-околоводного экологического комплекса (в первую очередь, речные утки, чайки и крачки), однако вирус способен преодолевать межвидовой барьер, адаптироваться к новым хозяевам и длительное время циркулировать в их популяциях [9–12]. Эпидемические варианты вируса гриппа А вызывают ежегодный подъем заболеваемости и раз в 10–50 лет — опасные пандемии [1, 11, 16].

Вирус гриппа В был открыт в 1940 г. американским вирусологом Томасом Фрэнсисом-младшим (1900–1969). Вирус гриппа В не вызывает пандемии, но является возбудителем крупных эпидемических вспышек [26].

Вирус гриппа С был открыт в 1947 г. американским вирусологом Ричардом Тейлором (1887–1981). Вирус гриппа С вызывает локальные эпидемические вспышки в детских коллективах. Наиболее тяжело инфекция протекает у детей младшего возраста [26].

Вирусы гриппа занимают важное место в структуре заболеваемости людей острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), составляющими до 90% от всех других инфекционных болезней. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), только тяжелыми формами гриппа в мире ежегодно заболевают 3–5 млн человек. Заболевают ежегодно гриппом и другими ОРВИ в РФ — 25–35 млн, из них 45–60% — дети. Экономический ущерб РФ от сезонного эпидемического гриппа составляет до 100 млрд руб./год, или порядка 85% экономических потерь от инфекционных болезней [2–8, 20–23].

История гриппозных пандемий

Описание гриппа Гиппократом (460–377 гг. до н. э.) как «перинфского кашля» считается первым научным описанием этого заболевания (412 г. до н. э.). В IX–XVIII веках грипп был известен под названием «крестьянская лихорадка» — в качестве лечения рекомендовались теплые ванны для ног и подогретое красное вино с пряностями. С начала XVI века, с ростом плотности населения, эпидемические «волны» стали перекапываться уже через всю Европу. В XVII веке в Европе были зафиксированы пять крупных эпидемий, в XVIII веке — три. Во время эпидемии 1675 г. известный английский врач Томас Сиденгам (1624–1689) предположил наличие у «английской

потницы» инфекционной природы и описал разновидность этого заболевания, названную им *febris comatosa*, которая сопровождалась развитием симптомов со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

В 1889–1892 гг. произошла первая документированная пандемия гриппа А(H2N2). Пандемия «испанского гриппа» (H1N1) (1918–1919 гг.) привела к заболеванию 600 млн и гибели 50–100 млн¹ (т. е. 30% и 5% населения Земли соответственно). Пандемия «азиатского гриппа» (H2N2) (1957–1959 гг.) стала причиной гибели более 1 млн; пандемия «гонконгского гриппа» (1968–1970 гг.) — около 1 млн; крупная эпидемия «русского гриппа» (H1N1) (1977–1978 гг.) — около 300 тыс. человек.

Особенностью пандемий 1889–1892 гг. и «испанки» 1918–1919 гг. было отсутствие информации об этиологическом агенте заболевания (в качестве возбудителя инфекции врачи того времени рассматривали палочку Афанасьева–Пфейффера — *Haemophilus influenzae*). Число тяжелых и летальных случаев инфекции резко пошло на убыль в период последующих пандемий, что связано, в первую очередь, с появлением противогриппозных вакцин, штаммовый состав которых ежегодно определяется ВОЗ на основании данных Глобальной программы по мониторингу гриппа (действующей с 1947 г.), этиотропных противовирусных препаратов Амантадина и Римантадина (1963 г.), а также антибиотиков (1941 г.) для терапии вторичных пневмоний.

Современная пандемия «свиного гриппа» (H1N1) swl² (2009–2010 гг.) началась в результате появления эпидемического потенциала у одного из вариантов вируса гриппа А(H1N1) свиней [16]: в середине марта 2009 г. произошел резкий скачок заболеваемости в г. Ла-Глория (Мексика, штат Веракрус), в конце марта появились первые лабораторно подтвержденные случаи в США, в конце апреля — в Канаде, а затем и в Европе. В РФ выявление первого случая заболевания и изоляция штамма были проведены сотрудниками ФГУ «НИИ

вирусологии им. Д. И. Ивановского» Минздравсоцразвития России 21 мая 2009 г. [13, 15, 25]. Объявление ВОЗ о начале очередной пандемии гриппа поступило 11.06.2009, об окончании — 10.08.2010. За этот период в мире грипп стал причиной гибели 18,5 тыс. человек.

В первый постпандемический эпидсезон 2010–2011 гг. пандемический грипп А(H1N1) swl стал причиной более 70% случаев ОРВИ в мире, грипп А(H3N2) — 1–5%, грипп В — 10–20%.

Состав противогриппозных вакцин в эпидсезоне 2011–2012 гг. (как и в 2010–2011 гг.): А/California/07/2009 (H1N1) swl; А/Perth/16/2009 (H3N2); В/Brisbane/60/2008.

Пандемический вирус гриппа А(H1N1) swl резистентен к Ремантадину и Амантадину, но чувствителен к Тамифлю, Релензе, Ингавируну, Арбидолу и Рибавируну [13–16, 18, 19, 23].

Высоковирулентный грипп А(H5N1) птиц — возможный возбудитель очередной пандемии.

Вероятность преодоления вирусом гриппа А межвидового барьера и проникновения в человеческую популяцию с опасными последствиями резко увеличивается в период эпизоотий³. Поэтому высоковирулентный вирус гриппа А(H5N1) птиц, ставший причиной современной масштабной эпизоотии среди диких и домашних птиц Старого Света и имеющий повышенную способность репродуцироваться в клетках млекопитающих, рассматривается как наиболее вероятный возбудитель очередной пандемии гриппа [10, 11, 17]. Дальнейшее распространение этого вируса может иметь катастрофические последствия в случае появления у него эпидемического потенциала (способности передаваться от человека к человеку), так как, во-первых, у человечества отсутствует коллективный иммунитет к вирусам гриппа А (H5), а во-вторых, из 563 лабораторно подтвержденных случаев заболевания людей в 15 странах мира в результате заражения вирусом гриппа А(H5N1) птичьего происхождения за 2003–2011 гг. 330 умерли, т. е. летальность приближается к 60% [11, 24].

В РФ случаи заболевания людей вирусом гриппа А(H5N1) птичьего происхождения не обнаружены.

¹ Для сравнения: в результате военных действий за 5 лет Первой мировой войны (1914–1918 гг.) погибли 8,3 млн человек.

² Аббревиатура «swl» относится к англ. словосочетанию «swine-like», т. е. штаммы, «подобные свиням».

³ Эпизоотия — процесс распространения инфекционного заболевания в популяциях животных.

Однако российские исследователи продолжают регулярный мониторинг этой опасной инфекции (*si vis pacem, para bellum*) и внесли заметный вклад в снижение вероятности неблагоприятного развития событий: были предсказаны основные черты развития эпизоотического процесса, прототипные вирусные штаммы депонированы в Государственную коллекцию вирусов РФ, изучены их биологические свойства (в частности, показано, что штаммы высоковирулентного вируса гриппа А(Н5N1) птиц чувствительны к коммерческим противогриппозным химиопрепаратам: Ремантадину, Амантадину, Тамифлю, Релензе, Ингавирину, Арбидолу, Рибавирину), в ФГУ «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского» Минздравсоцразвития России были получены патенты РФ на вакцинный штамм, разработаны отечественные ветеринарная (которая активно используется) и медицинская (которая ждет своего часа) вакцины [10, 11, 17, 24].

Патогенез гриппа

У человека вирусы гриппа поражают эпителиальные клетки слизистой оболочки респираторного тракта, а также бокаловидные клетки (секретирующие слизь), альвеолоциты и макрофаги [3, 4, 7]. Все эти клетки имеют на своей поверхности рецептор, с которым связывается вирусный гемагглютинин (рис. 1), — концевой остаток сиаловой, или N-ацетилнейраминовой, кислоты (Neu5Ac) (рис. 2), в составе полисахаридных цепочек, входящих в состав ганглиозидов и гликопротеинов. Концевой остаток сиаловой кислоты может связываться со следующим моносахаридом двумя способами: с помощью альфа2-3- или альфа2-6-связи (рис. 2) [14, 18].

Клетки эпителия верхних отделов респираторного тракта человека содержат, в основном, альфа2-6-сиалозиды; нижних отделов — альфа2-3-сиалозиды (рис. 3). Поэтому эпидемические штаммы вирусов гриппа, имея альфа2-6-специфичность, легко репродуцируются в верхних отделах респираторного тракта человека, активно выделяются в окружающую среду при речи, чихании, кашле и эффективно заражают других людей капельно-воздушным путем.

Варианты вируса гриппа А, адаптированные к птицам, имеют альфа2-3-специфичность (рис. 3). Концевые альфа2-3-сиалозиды содержатся

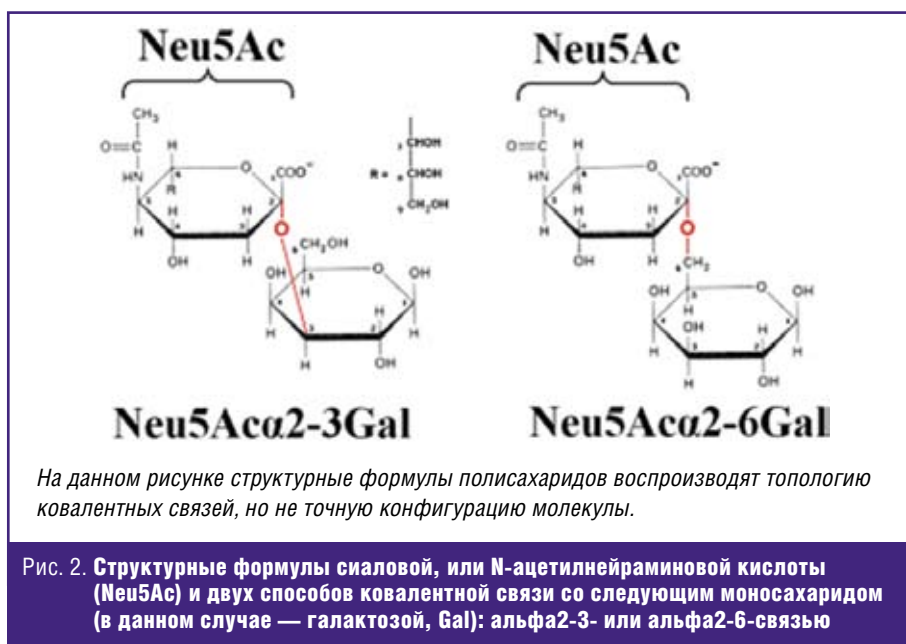


Рис. 2. Структурные формулы сиаловой, или N-ацетилнейраминовой кислоты (Neu5Ac) и двух способов ковалентной связи со следующим моносахаридом (в данном случае — галактозой, Gal): альфа2-3- или альфа2-6-связью

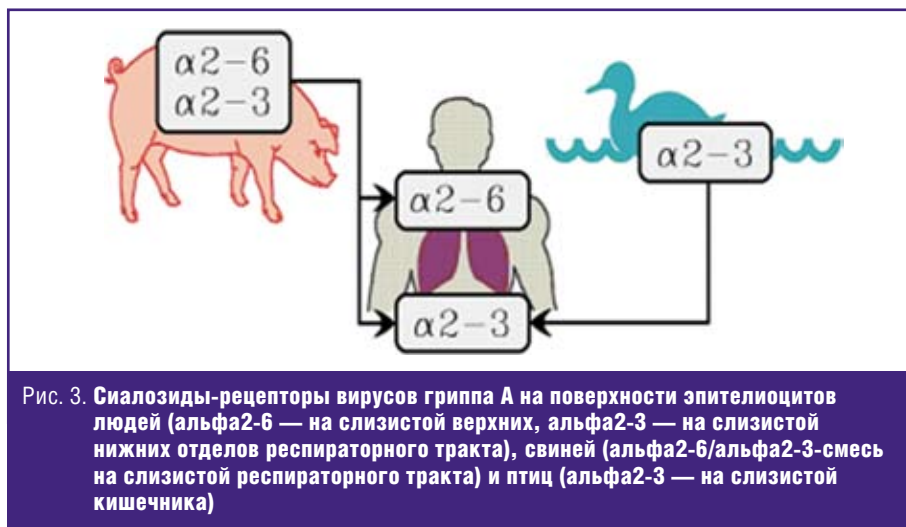


Рис. 3. Сиалозиды-рецепторы вирусов гриппа А на поверхности эпителиоцитов людей (альфа2-6 — на слизистой верхних, альфа2-3 — на слизистой нижних отделов респираторного тракта), свиней (альфа2-6/альфа2-3-смесь на слизистой респираторного тракта) и птиц (альфа2-3 — на слизистой кишечника)

у птиц, в основном, на поверхности эпителиальных клеток слизистой кишечника, поэтому у птиц грипп протекает в форме энтерита; вирус выделяется во внешнюю среду с фекалиями, а заражение происходит алиментарным путем. Альфа2-3-специфичность птичьих вариантов вируса гриппа А объясняет их неспособность эффективно поражать эпителий верхних отделов респираторного тракта человека и, как следствие, — передаваться капельно-воздушным путем в человеческой популяции. Вместе с тем, если высоковирулентный вирус гриппа А птиц каким-либо образом сумел вызвать продуктивную инфекцию в человеческом организме, то он будет эффективно поражать нижние отделы респираторного тракта, становясь причиной тяжелой первичной вирусной пневмонии (по данным ВОЗ, в 60% случаев — летальной).

Эпителиоциты свиней одновременно содержат и альфа2-6-, и альфа2-3-сиалозиды (рис. 3), поэтому в организме могут одновременно циркулировать и эпидемические, и птичий варианты вируса гриппа А. Вследствие этого в свинных популяциях могут, во-первых, формироваться реассортанты⁴ человеческих и птичьих штаммов с новыми биологическими свойствами; во-вторых, селектироваться штаммы со смешанной альфа2-6/альфа2-3-специфичностью. Именно такой смешанной альфа2-6/

⁴ Вирус гриппа А имеет геном, состоящий из 8 отдельных молекул РНК. Реассортацией называется формирование штамма, у которого источником различных генетических сегментов стали различные родительские штаммы, одновременно инфицировавшие одну и ту же клетку.

альфа2-3-специфичностью обладают штаммы пандемического вируса гриппа A(H1N1) sw1, и, как следствие, они обладают способностью распространяться капельно-воздушным путем и вызывать тяжелые пневмонии [13–15, 18, 19, 23].

Инфицирование эпителиоцитов имеет следствием быстрый рост вирусной нагрузки, апоптоз, дегенерацию и некроз этого типа клеток с последующим развитием токсических и токсико-аллергические реакций. У людей характерно повреждение клеток цилиндрического эпителия трахеи и бронхов. Главным звеном в патогенезе гриппа А является поражение сосудистой и нервной систем, возникающее вследствие токсического действия вируса. При этом одним из основных механизмов влияния вируса гриппа А на сосудистую систему является образование активных форм кислорода, которые взаимодействуют с фосфолипидами клеточных мембран, вызывая в них процесс перекисного окисления липидов, нарушение мембранного транспорта и барьерных функций, способствуя дальнейшему развитию вирусной инфекции. Лизосомальные ферменты дополнительно повреждают эпителий капилляров, базальную мембрану клеток, что способствует распространению гриппозной инфекции и вирусемии. Повышение проницаемости сосудов, ломкость их стенок, нарушение микроциркуляции является причиной возникновения геморрагических проявлений — от носовых кровотечений до геморрагического отека легких и кровоизлияний в вещество головного мозга. Циркуляторные расстройства, в свою очередь, вызывают поражения ЦНС: патоморфологическая картина характеризуется наличием лимфо-моноцитарных инфильтратов вокруг мелких и средних вен, гиперплазией глиальных элементов и очаговой демиелинизацией, что свидетельствует о токсико-аллергической природе патологического процесса в ЦНС при гриппе [3–8, 23].

Важным фактором патогенеза при гриппе является продукция вирусного белка PB1-F2, который вызывает апоптоз тканевых макрофагов легких и тем самым способствует развитию вторичных бактериальных пневмоний (у современного пандемического варианта вируса гриппа A(H1N1) sw1 продукция PB1-F2, к счастью, отсут-

ствует, что снижает — но не отменяет! — вероятность развития вторичных пневмоний, оставляя в силе опасность первичных вирусных пневмоний — см. далее) [2, 26].

Клиническая картина гриппа у людей

Начало острое, с озноба, быстрого повышения температуры до высоких цифр, резкого нарастания симптомов интоксикации. Температура достигает максимальных значений (39,0–40,0 °C) в первые сутки заболевания. В этот же период нарастают признаки интоксикации: озноб, сильная головная боль, головокружение, миалгии, артралгии, выраженная слабость. При внешнем осмотре: лицо гиперемизировано, одутловато, сосуды склер инъецированы, определяется гиперемия конъюнктив, цианоз губ и слизистой оболочки ротоглотки, возможны точечные геморрагии на мягком небе. Цианоз вообще является важным симптомом при гриппе: следует обращать внимание не только на цианоз губ, но и на цианотичный оттенок язычка, миндалин, небных дужек на фоне яркой гиперемии слизистой ротоглотки; слизистая оболочка мягкого неба также имеет цианотичный оттенок, хорошо видна мелкая зернистость, инъекция сосудов и мелкоочечные геморрагические элементы; на задней стенке глотки — умеренная гиперплазия лимфоидной ткани.

Локализация головной боли: в лобно-височной области и в глазных яблоках (при легком надавливании на них или при их движении). Нередко определяются менингеальные знаки, которые постепенно исчезают с уменьшением интоксикации и снижением температуры тела. Диапазон клинических проявлений со стороны нервной системы достаточно широкий: от функциональных расстройств до серьезных менингитов и тяжелых менингоэнцефалитов.

Поражение респираторного тракта при гриппе является ведущим: катаральные симптомы в виде заложенности носа или небольшого ринита наблюдаются у всех больных; кашель (сухой, мучительный, с явно выраженными раскатами и «рыками», сухие хрипы в легких), который развивается уже к концу первых суток болезни, является очень характерным для гриппа А — вследствие обычно при гриппе трахеита — и может

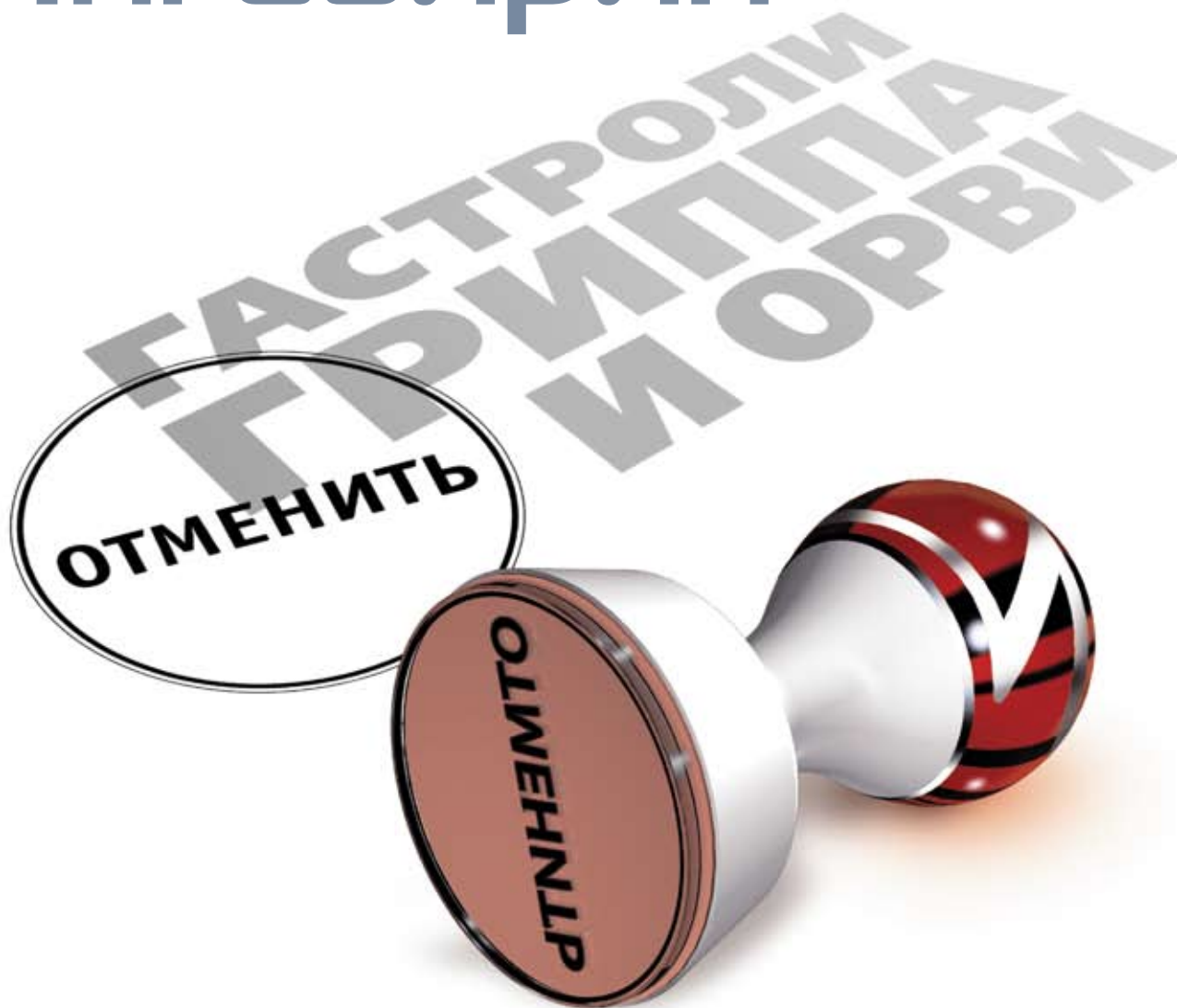
служить дифференцирующим клиническим признаком. В пандемический (2009–2010 гг.) и постпандемический (2010–2011 гг.) периоды регистрировался длительный (8–10 сут), с явлениями бронхита, кашель, у части больных сохраняющийся в течение нескольких недель (что свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс малых дыхательных путей); при аускультации легких выслушивалось жесткое дыхание, часто — сухие рассеянные хрипы. Кроме того, в 2009–2011 гг. у части больных в первые двое суток заболевания наблюдалась диарея: у 5% среднетяжелых и 10% тяжелых больных [8, 18, 23].

Пневмония относится к числу наиболее опасных осложнений при гриппе. Различают три типа пневмоний: 1) первичная вирусная; 2) вторичная вирусно-бактериальная; 3) вторичная бактериальная (или «пневмония 14-го дня») [3–8, 23].

Первичная вирусная пневмония развивается в первые дни заболевания (2–5 сут) и характеризуется выраженной интоксикацией, нередко — геморрагическими проявлениями (носовые кровотечения, прожилки крови в мокроте), быстрым нарастанием дыхательной недостаточности (чувство нехватки воздуха, одышка, усиление цианоза). При аускультации на вдохе определяются характерные крепитирующие хрипы. Двустороннее поражение легких и выраженная дыхательная недостаточность соответствуют острому повреждению легких (ОПЛ). Развивающийся острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) характеризуется значительной артериальной гипоксемией и диффузными альвеолярными инфильтратами. При компьютерно-томографическом исследовании характерными являются неравномерные утолщения межальвеолярных и межлобулярных перегородок («сетчатое легкое») и снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла». Признаков активности бактериальной инфекции, как правило, выявить не удастся. У большинства больных отмечается лейкопения, тромбоцитопения, высокий уровень лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы.

При развитии вторичных пневмоний на фоне вирусной инфекции определяются признаки бактериального воздействия, подтверждаемого обнаруже-

Ингавирин®



Инновационный противовирусный препарат

- Оказывает прямое противовирусное действие в отношении вирусов гриппа и ОРВИ
- Сокращает продолжительность и уменьшает выраженность симптомов гриппа и ОРВИ
- Снижает риск развития осложнений и рецидивов
- Обладает высоким профилем безопасности
- Обеспечивает максимальную комплаентность (1 капсула\ 1 раз в сутки, 5–7 дней)



нием в мокроте бактерий *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и др. Как правило, вторичная пневмония развивается после 5–7 сут гриппа и характеризуется повторным подъемом температуры до фебрильных значений, усилением кашля, появлением слизисто-гнойной мокроты, часто с прожилками крови, рентгенологически — очаговыми и очагово-сливными инфильтратами, нередко с признаками деструкции и абсцедирования. Позже 10 сут пневмония имеет, как правило, бактериальную этиологию и чаще всего связана с грамотрицательной микрофлорой.

Одним из главных факторов, способствующих тяжелому течению гриппа, является сопутствующая патология. В частности, у пациентов, умерших в период двух последних эпидсезонов 2009–2011 гг., преобладали болезни сердца и сосудов, сахарный диабет, метаболический синдром (ожирение), алкоголизм и табакокурение. Особую группу риска составляют беременные, у которых пневмония может развиваться стремительно, а потому они требуют особого внимания клиницистов и безотлагательной терапии.

Анализ летальных исходов показал, что у врачей амбулаторной практики постепенно пропадает настороженность в отношении пандемического гриппа A(H1N1) swl: отмечены случаи поздней госпитализации вследствие недооценки тяжести состояния больного и риска развития быстро прогрессирующей пневмонии. Все больные нуждаются в неотложной этиотропной терапии по принципу «чем раньше — тем лучше»: оптимальными являются первые 36–48 ч болезни. Применение противовирусных препаратов в указанные сроки значительно сокращает длительность и тяжесть заболевания, а также частоту осложнений. В будущих эпидсезонах необходимо извлекать уроки из предыдущего опыта. ■

Литература

1. Гендон Ю. З. Пандемия гриппа: можно ли с ней бороться // Вопросы вирусологии. 1998. № 1. С. 43–46.
2. Каверин Н. В., Львов Д. К. Ортомиксовирусы (Orthomyxoviridae). В кн.: Медицинская вирусология. Рук.-во. Ред.: академик РАМН Д. К. Львов. М.: МИА, 2008. С. 176–183.

3. Кетиладзе Б. С., Иванова Л. А., Елисеева И. Я. и др. Значение различных респираторных вирусов в развитии хронических неспецифических бронхолегочных процессов // Вопросы вирусологии. 1986. № 3. С. 310–314.
4. Колобухина Л. В. Вирусные инфекции дыхательных путей // РМЖ. 2000. Т. 8. № 13–14. С. 559–564.
5. Колобухина Л. В. Клиника и лечение гриппа // РМЖ. 2001. Т. 9. № 16–17. С. 710–713.
6. Колобухина Л. В. Вирусные инфекции дыхательных путей. В кн.: Респираторная медицина: руководство. Ред.: академик РАМН А. Г. Чучалин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т. 1. С. 449–474.
7. Колобухина Л. В., Львов Д. К., Бурцева Е. И. Грипп. В кн.: Медицинская вирусология. Рук.-во. Ред.: академик РАМН Д. К. Львов. М.: МИА, 2008. С. 382–393.
8. Колобухина Л. В., Щелканов М. Ю., Меркулова Л. Н. и др. Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии // Вестник РАМН. 2011. № 5. С. 35–40.
9. Львов Д. К. Возможное значение природных биоценозов в изменчивости вируса гриппа А // Вопросы вирусологии. 1974. № 6. С. 740–744.
10. Львов Д. К. Популяционные взаимодействия в биологической системе: вирус гриппа А — дикие и домашние животные — человек; причины и последствия проникновения на территорию России высокопатогенного вируса гриппа А/H5N1 // ЖМЭИ. 2006. № 3. С. 96–100.
11. Львов Д. К. Экология вирусов. В кн.: Медицинская вирусология. Рук.-во. Ред.: академик РАМН Д. К. Львов. М.: МИА, 2008. С. 101–118.
12. Львов Д. К., Ильичев В. Д. Миграции птиц и перенос возбудителей инфекции. М.: Наука, 1979. 270 с.
13. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Прилипов А. Г. и др. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ № 2452 от 24.05.2009) первого штамма A/H1V-Moscow/01/2009 (H1N1) swl, подобного свиному вирусу А (H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве // Вопросы вирусологии. 2009. Т. 54. № 5. С. 10–14.
14. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Прилипов А. Г. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А/H1N1 swl в рецептор-связывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютини-на // Вопросы вирусологии. 2010. Т. 55. № 4. С. 4–9.
15. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Щелканов М. Ю., Прилипов А. Г., Колобухина Л. В., Малышев Н. А., Базарова М. В., Меркулова Л. Н., Дерябин П. Г., Кузьмичев А. Г., Федякина И. Т., Гребенникова Т. В., Усачев Е. В., Садыкова Г. К., Шевченко Е. С., Трушакова С. В., Лаврищева В. В., Альховский С. В., Самохвалов Е. И., Белякова Н. В., Иванова В. Т., Оскерко Т. А., Латышев О. Е., Беляев А. М., Беляев А. Л., Феодоритова Е. Л. Распространение нового пандемического вируса гриппа А(H1N1) v в России // Вопросы вирусологии. 2010. Т. 55. № 3. 4–9.
16. Львов Д. К., Малышев Н. А., Колобухина Л. В. и др. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А/H1N1 swl: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2009. 18 с.
17. Львов Д. К., Федякина И. Т., Щелканов М. Ю. и др. Действие in vitro противовирусных препаратов на репродукцию высокопатогенных штаммов вируса гриппа А/H5N1, вызвавших эпизоотию среди домашних птиц летом 2005 г. // Вопросы вирусологии. 2006. Т. 51. № 2. С. 20–22.
18. Львов Д. К., Щелканов М. Ю., Бовин Н. В. и др. Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа А(H1N1) pdm09, изолированных в 2009–2011 гг., структурой рецептор-связывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии // Вопросы вирусологии. 2012. № 1.
19. Львов Д. К., Яшикулов К. Б., Прилипов А. Г. и др. Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и аспарагин в рецептор-связывающем сайте гемагглютинина в вариантах пандемического вируса гриппа А(H1N1) swl от больных с летальным исходом и со среднетяжелой формой заболевания // Вопросы вирусологии. 2010. Т. 55. № 3. С. 15–18.
20. Садов А. А. Эпидемический грипп. Л., 1927. 60 с.
21. Смородинов А. А. Грипп и его профилактика. М.: Медицина, 1984. 384 с.
22. Супотницкий М. В. Пандемия «испанки» 1918–1920 гг. в контексте других гриппозных пандемий и «птичьего гриппа» // Медицинская картотека. 2006. № 11. С. 31–34; 2006. № 12. С. 15–22; 2007. № 1. С. 16–22.
23. Чучалин А. Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты) // Пульмонология. 2010. Приложение 1. С. 3–8.
24. Щелканов М. Ю., Львов Д. К. Генотипическая структура рода Influenza A virus // Вестник РАМН. 2011. № 5. С. 19–23.
25. Щелканов М. Ю., Львов Д. Н., Федякина И. Т. и др. Динамика распространения пандемического гриппа А(H1N1) swl на Дальнем Востоке в 2009 г. // Вопросы вирусологии. 2010. Т. 55. № 3. С. 10–15.
26. Щелканов М. Ю., Федякина И. Т., Прошина Е. С. и др. Таксономическая структура Orthomyxoviridae: современное состояние и ближайшие перспективы // Вестник РАМН. 2011. № 5. С. 12–19.



Возможности персонифицированного подхода к лечению гепатита С

на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена ИЛ-28В человека

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

Е. В. Пыпкина*

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

К. Р. Дудина*, кандидат медицинских наук

А. Н. Козина*

Д. Д. Абрамов**

Т. В. Петрова**

Н. П. Блохина***, доктор медицинских наук, профессор

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

***МГМСУ, **ЗАО «НПФ ДНК-Технология», ***ГУЗ ИКБ № 1, Москва**

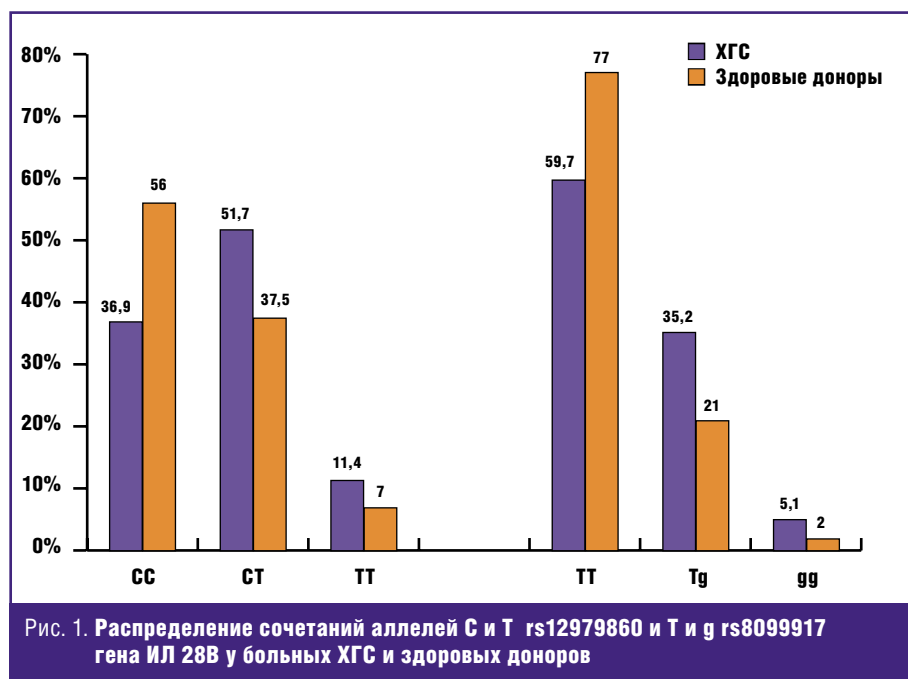
Ключевые слова: хронический гепатит, пегиллированный интерферон, противовирусная терапия, интерферон лямбда, устойчивый вирусологический ответ, ген ИЛ-28В, рибавирин.

Несмотря на большие достижения в изучении патогенеза острого и хронического гепатита С, остается много нерешенных вопросов в области диагностики, профилактики и лечения этого инфекционного заболевания [1,

2]. До настоящего времени не разработана профилактическая вакцина, предупреждающая заражение вирусом гепатита С, не разработаны четкие критерии реконвалесценции, существует проблема неэффективности лечения основными противовирусными препаратами — интерфероном и рибавирином, а у пациентов без достижения вирусологического ответа на фоне лечения пегиллированным

интерфероном (Пег-ИФН) и рибавирином в результате тройной терапии удается достичь эффекта только в 33% случаев [3]. Последние годы все большее внимание клиницистов привлекает возможность персонифицированного подхода к лечению заболеваний, основанного на генетических особенностях человека, а в области лечения вирусных гепатитов С и В интенсивно изучаются генетически детерминиро-

Контактная информация об авторах для переписки: dudinakr@mail.ru



ванные факторы организма человека, которые определяют предрасположенность к благоприятному или неблагоприятному исходу противовирусной терапии (ПВТ). В 2009 году были опубликованы первые работы, показавшие, что в руках клиницистов появился новый генетически детерминированный прогностический фактор эффективности ПВТ — вариант однонуклеотидного полиморфизма гена человека, кодирующего интерферон лямбда (ИФН-лямбда), который принадлежит к семейству интерферонов III типа [4–6].

Однонуклеотидные полиморфизмы определяют различия между людьми в определенных генах. Существуют аллели одного гена, и генотип каждого человека формируется из комбинации аллелей, полученных от матери и от отца (каждый человек является гомозиготным или гетерозиготным по данному признаку). Геномные вариации могут быть причиной изменения экспрессии генов, процессинга генных продуктов (белков) или повреждения функциональной активности белков. Чтобы выявить общие генетические факторы, которые влияют на течение болезней или ответ на лекарства, выполняются исследования определенных ассоциаций на базе всего генома (genome-wide association study — GWAS) в больших популяциях (1500 человек и более). Понятно, что поиск таких клинически значимых вариаций можно сравнить с образом поиска иголки в стоге сена [5, 7].

В 2009 году вышла первая публикация (Ge D. et al., Nature) о значении полиморфизма ИЛ-28 В в достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО) на фоне лечения Пег-ИФН и рибавирином больных хроническим гепатитом С (ХГС). По результатам GWAS на 1600 пациентах был выполнен сравнительный анализ генетических ассоциаций с частотой достижения УВО в исследуемой группе. Показано, что полиморфизм rs12979860 гена ИЛ-28В оказывает существенное влияние на частоту достижения УВО. Так, у пациентов белой расы — носителей генотипа CC (т. е. гомозиготы по аллели С) регистрируется 2-кратная разница (95%, ДИ 1,8–2,3) в частоте достижения УВО по сравнению с носителями генотипов СТ и ТТ полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В. Подобная частота достижения УВО в зависимости от варианта генотипа данного полиморфизма человека выявлена как у афроамериканцев, так и у американцев испанского происхождения. Отмечено, что частота распространения аллели С значительно меньше у больных ХГС по сравнению с группой контроля (здоровые лица) той же этнической принадлежности. Это предполагает ассоциацию аллели С с более высокой частотой спонтанного клиренса ВГС [5].

В исследованиях Rauch A. et al. (2010) и Thomas D. L. et al. (2009) оценено клиническое значение другого варианта полиморфизма ИЛ-28В — rs8099917 в качестве предиктора как спонтанной элиминации ВГС, так и предикто-

ра эффективности противовирусной терапии Пег-ИФН и рибавирином. Минорная аллель g полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В ассоциировалась с переходом острого гепатита С в ХГС и неэффективностью ПВТ у пациентов с генотипом 1 и 4 ВГС [4, 6].

Таким образом, варианты полиморфизма rs8099917 и rs12979860 гена ИЛ-28В имеют существенное значение при оценке вероятности спонтанной элиминации вируса и эффекта ПВТ.

Показано, что существует связь определенного варианта полиморфизма гена ИЛ-28В с вирусной кинетикой на фоне ПВТ: у гомозигот по аллели С полиморфизма rs12979860 и инфицированных генотипами 1 или 4 ВГС наблюдались более высокие темпы снижения уровня виремии ВГС в первые 24 часа после первой инъекции ИФН по сравнению с пациентами — носителями СТ и ТТ генотипов полиморфизма rs12979860. Кроме того, пациенты с генотипом 1 ВГС и гомозиготы CC полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В достоверно чаще достигали быстрого вирусологического ответа — БВО (38% против 12%) и УВО (79% против 43%) по сравнению с носителями Т аллели данного полиморфизма. Убедительные данные о том, что реализация влияния полиморфизма ИЛ-28В на достижение УВО происходит посредством достижения у большинства пациентов раннего вирусологического ответа (РВО), были получены и другими исследователями [8, 9].

Другие два значимые прогностические факторы, такие как исходный уровень вирусной нагрузки ВГС и стадия фиброза печени на начало ПВТ, также имели значение в развитии УВО у пациентов как с благоприятным, так и с неблагоприятным вариантом полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В [8]. Это говорит о невысокой индивидуальной предсказательной значимости данного генетического предиктора, если использовать его изолированно, поскольку этот фактор модифицируется остальными характеристиками пациента (стадией фиброза печени, исходным уровнем виремии и др.).

Субанализ третьей фазы клинического исследования эффективности тройной терапии с включением ингибиторов протеазы показал, что полиморфизм ИЛ-28В перестает играть существенную роль в достижении УВО на фоне тройной терапии. Такие же данные получены в ряде клинических испытаний с включением новых про-

теновирусных агентов [10, 11]. Однако, учитывая высокую стоимость тройной терапии ХГС, наличие широкого спектра дополнительных побочных эффектов на фоне лечения Пег-ИФН, рибавирином и ингибиторами протеазы, необходимо признать, что значительная часть пациентов будет продолжать получать двойную схему терапии и вариант полиморфизма ИЛ-28В будет оставаться важнейшим фактором, который необходимо будет учитывать наряду с другими базовыми характеристиками пациента в качестве предиктора успеха терапии.

Учитывая актуальность изучения генетически детерминированных факторов человека — предикторов ответа на ПВТ больных ХГС, на когорте больных ХГС и здоровых доноров г. Москвы было изучено распределение определенных вариантов полиморфизма гена ИЛ-28В в популяции и их значение в частоте достижения УВО на фоне комбинированной ПВТ интерфероном и рибавирином.

Материалы и методы. В исследование включено 176 пациентов с ХГС (у всех до начала лечения выявлена РНК ВГС в крови методом ПЦР) и 92 донора крови с отсутствием антител к вирусу гепатита С в крови. Средний возраст больных ХГС составил $39,08 \pm 1,2$ (от 19 до 74 лет), среди них 97 мужчин и 79 женщин. Давность обнаружения анти-ВГС в крови пациентов, включенных в исследование, в большинстве (46%) случаев составила от 1 до 5 лет.

У всех пациентов, включенных в исследование, проводилось определение полиморфизма rs12979860 (генотипы человека CC, CT или TT) и rs8099917 (генотипы человека TT, Tg или gg) гена ИЛ-28В с помощью метода генотипирования, представляющего собой модифицированный метод «примыкающих проб» и выявляющего однонуклеотидные замены в генах. Кровь пациентов была использована для выделения геномной ДНК после подписания информированного согласия.

Выделение геномной ДНК, разведение и фасовку ДНК осуществляли при помощи роботизированного многофункционального диспенсора Biomeck Workstation 2000 (Beckman Coulter). Выделенная геномная ДНК разлита объемом по 200 мкл в мелкие пластмассовые пробирки и хранится в морозильной камере при температуре $18-20^{\circ}\text{C}$. Наличие или отсутствие УВО у больных ХГС после проведенной ПВТ

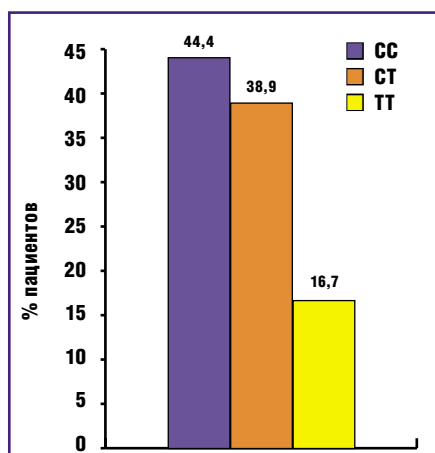


Рис. 2. Распределение сочетаний аллелей С и Т по rs12979860 у пациентов с 1-м генотипом ВГС (n = 18), с достижением УВО на ПВТ Пег-ИФ и рибавирином

оценивалось на основании выявления РНК ВГС в крови с применением метода ПЦР чувствительностью 50 МЕ/мл.

Собственные результаты и обсуждение. В ходе проведенного генетического анализа выявлено, что в целом частота встречаемости неблагоприятных генотипов человека СТ и ТТ полиморфизма rs12979860 и Тг и gg полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В достоверно выше среди больных ХГС, в то время как благоприятные варианты генотипов CC полиморфизма rs12979860 и ТТ полиморфизма rs12979860 регистрируются достоверно чаще у здоровых доноров.

Данные результаты согласуются с результатами Thomas D. L. [4], Tilmann H. L. [7], поскольку демонстрируют, что у больных ХГС реже выявляются протективные генотипы CC (rs12979860) и ТТ (rs8099917) гена ИЛ-28В по сравнению со здоровыми донорами, очевидно за счет того, что именно у пациентов с наличием таких генотипов чаще происходит спонтанная элиминация вируса и реже происходит хронизация инфекции.

Среди больных ХГС, включенных в исследование, у 84 на момент генетического анализа закончена ПВТ Пег-ИФН или стандартным ИНФ (Ст-ИФН) в комбинации с рибавирином, длительность которой определялась генотипом ВГС (24 или 48 недель). Средний возраст пациентов, получивших ПВТ, составил $38,9 \pm 1,4$ (от 24 до 68 лет), среди них 51 мужчина и 33 женщины. В анализ эффективности ПВТ не включались пациенты с фиброзом печени 3-й стадии и выше, для исключения влияния этого фак-

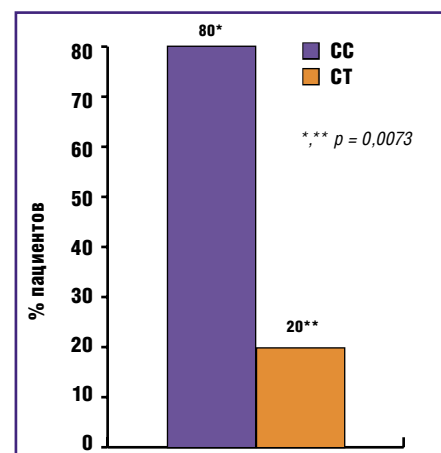


Рис. 3. Распределение сочетаний аллелей С и Т по rs12979860 у пациентов с 1-м генотипом ВГС (n = 10), с достижением УВО на ПВТ Ст-ИФ и рибавирином

тора на эффективность терапии при анализе генетически детерминированных предикторов эффективности ПВТ. В 66,7% (n = 56) случаев больные ХГС получали ПВТ Пег-ИФН и рибавирином (33 больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом ВГС, и 23 пациента, инфицированные 2-м и 3-м генотипами ВГС), из них УВО достигли 18 (54,5%) пациентов с 1-м генотипом и 20 (87%) с другими генотипами ВГС. В 33,3% (n = 28) случаев больные ХГС получали ПВТ Ст-ИФН и рибавирином (13 больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом ВГС, и 15 больных ХГС, инфицированных другими генотипами ВГС), из них УВО достигли 10 (76,9%) пациентов с 1-м генотипом ВГС и 11 (73,3%) пациентов с другими генотипами ВГС.

При анализе частоты выявления вариантов полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В среди больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом ВГС, с УВО на фоне ПВТ Пег-ИФН с рибавирином в 44,4% (8/18) случаев выявлен благоприятный генотип CC, в 38,9% (7/18) неблагоприятный генотип СТ и в 16,7% (3/18) неблагоприятный генотип ТТ данного полиморфизма (рис. 2). Среди больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом ВГС, с УВО на ПВТ Ст-ИФН и рибавирином в 80% (8/10) случаев выявлен благоприятный генотип CC и в 20% (2/10) неблагоприятный генотип СТ полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-2В (рис. 3).

При анализе частоты выявления полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В среди пациентов, инфицированных 1-м генотипом ВГС, с достижением УВО на фоне ПВТ Пег-ИФН и рибавирином

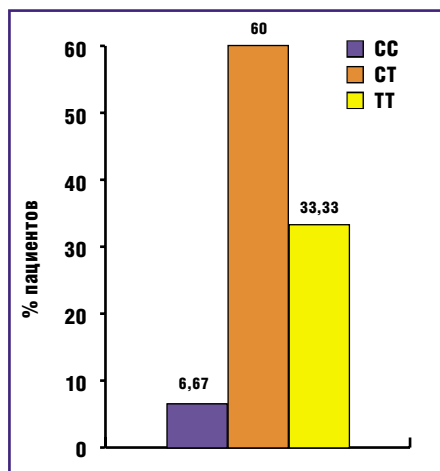


Рис. 4. Распределение сочетаний аллелей С и Т по rs12979860 у пациентов с 1-м генотипом HCV (n = 15), без достижения УВО на ПВТ Пег-ИФН и рибавирином

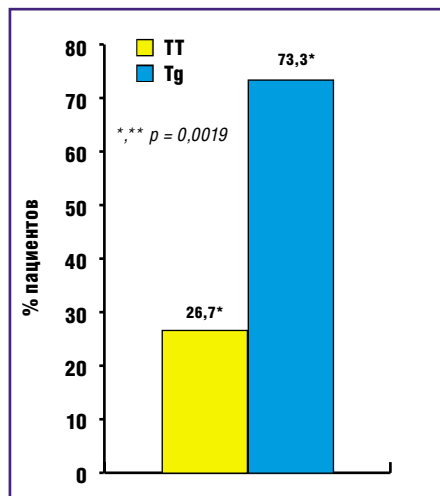


Рис. 5. Распределение сочетаний аллелей Т и g без достижения УВО на ПВТ Пег-ИФН и рибавирином

благоприятный генотип ТТ встречался в 61,1% (11/18) случаев, у 33,3% (6/18) пациентов генотип Тg, в 5,6% (1/18) генотип gg данного полиморфизма. Среди пациентов, инфицированных 1-м генотипом ВГС, с достижением УВО на ПВТ Ст-ИФН и рибавирином благоприятный генотип ТТ полиморфизма rs8099917 ИЛ-28В встречался в 100% случаев.

Сравнительный анализ не выявил достоверных различий в распределении определенных генотипов полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В у больных ХГС, получавших лечение Пег-ИФН и рибавирином с достижением УВО, однако у пациентов, выздоровевших в результате ПВТ Ст-ИФН и рибавирином, такие различия получены и достоверно чаще выздо-

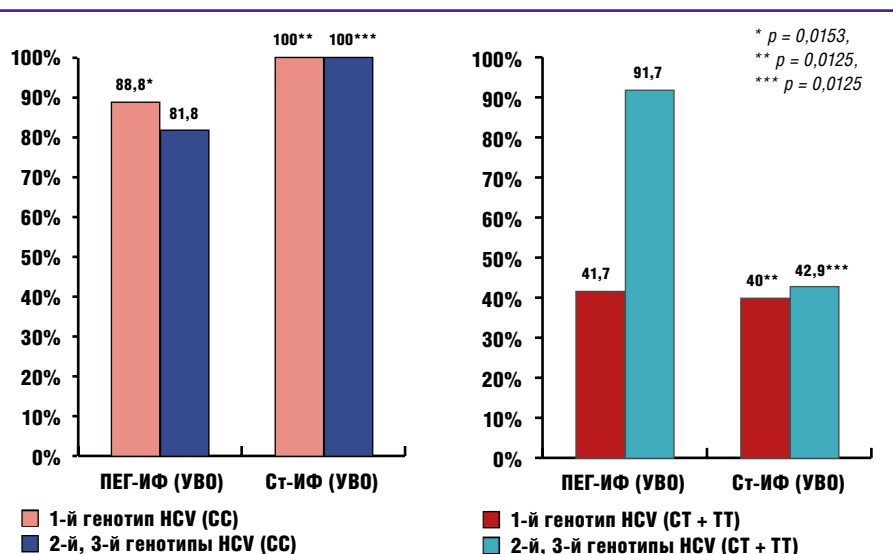


Рис. 6. Различия в частоте достижения УВО у пациентов с благоприятным вариантом генотипа CC полиморфизма rs12979860 и у пациентов с неблагоприятными вариантами генотипов (CT + TT) гена ИЛ-28В после курса ПВТ Пег-ИФН и Ст-ИФН с рибавирином

равливали пациенты, имеющие благоприятный генотип CC полиморфизма rs12979860, а по rs8099917 гена ИЛ-28В УВО на ПВТ Ст-ИФН и рибавирином достигнут только у пациентов с благоприятным генотипом ТТ.

При анализе частоты выявления полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В среди больных ХГС, инфицированных 2-м, 3-м генотипами ВГС, с УВО на фоне ПВТ Пег-ИФН с рибавирином обнаружено, что в 45% (9/20) случаев регистрируется благоприятный генотип CC, в 50% (10/20) неблагоприятный генотип CT и в 5% (1/20) неблагоприятный генотип TT данного полиморфизма. Среди больных ХГС, инфицированных 2-м и 3-м генотипами ВГС, с УВО на фоне ПВТ Ст-ИФН и рибавирином в 72,7% (8/11) случаев выявлен благоприятный генотип CC, в 27,3% (3/11) неблагоприятный генотип CT полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В.

Достоверность

При анализе частоты выявления полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В среди пациентов, инфицированных 2-м и 3-м генотипами ВГС, с достижением УВО на фоне ПВТ Пег-ИФН и рибавирином, выявлено, что благоприятный генотип ТТ встречался в 60% (12/20) случаев, в 35% (7/20) генотип Тg, в 5% (1/20) генотип gg данного полиморфизма. Среди пациентов, инфицированных 2-м и 3-м генотипами ВГС, с достижением УВО на фоне ПВТ Ст-ИФН и рибавирином

благоприятный генотип ТТ полиморфизма rs8099917 ИЛ-28В встречался в 90,9% (10/11) случаев, в то время как неблагоприятный генотип Тg только у 9,1% (1/11) больных. Таким образом, у больных ХГС, инфицированных не первым генотипом ВГС с достижением УВО, наибольшее влияние варианта полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В отмечено в группах пациентов, получавших Ст-ИФН и рибавирин.

При исследовании полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В среди больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом ВГС, без достижения УВО на фоне ПВТ Пег-ИФН с рибавирином в 6,7% (1/15) случаев выявлен благоприятный генотип CC, в 60% (9/15) неблагоприятный генотип CT и в 33,3% (5/15) неблагоприятный генотип TT данного полиморфизма (см. рис. 4). В данной группе достоверно чаще у пациентов регистрируются неблагоприятные генотипы (CT и в целом CT + TT) по сравнению с благоприятным генотипом CC полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В (p = 0,0019 и p = 0,00001 соответственно).

Среди больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом ВГС, без УВО на фоне ПВТ Ст-ИФН и рибавирином в 100% случаев выявлен генотип CT полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В (благоприятный генотип CC среди пациентов, не достигших УВО, не встречался).

При анализе частоты выявления полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В

среди пациентов, инфицированных 1-м генотипом ВГС, без достижения УВО на фоне ПВТ Пег-ИФН и рибавирином обнаружено, что благоприятный генотип ТТ встречался достоверно реже по сравнению с неблагоприятным генотипом Тg (26,7%, 4/15 и 73,3%, 11/15 соответственно, $p = 0,01$), рис. 5.

Среди пациентов, инфицированных 1-м генотипом ВГС, без достижения УВО на фоне ПВТ Ст-ИФН и рибавирином благоприятный генотип ТТ полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В встречался в 33,3% (1/3) случаев и в 66,7% (2/3) его неблагоприятный генотип Тg, в то время как неблагоприятный генотип СТ rs12979860 гена ИЛ-28В в этой группе пациентов встречался в 100% (3/3) случаев.

В связи с малым количеством пациентов, инфицированных 2-м и 3-м генотипами ВГС, без достижения УВО на фоне ПВТ Пег-ИФН и рибавирином и больных ХГС, не ответивших на ПВТ Ст-ИФН, статистическая обработка данных не проводилась.

Сочетание благоприятных генотипов, а именно СС полиморфизма rs12979860 и ТТ полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В (генотип СС-ТТ), встречалось у 36,4% (64/176) больных ХГС и у 38 пациентов среди всех больных ХГС, получивших ПВТ. В данной группе в 81,6% (31/38) случаев был достигнут УВО после лечения.

При анализе частоты достижения УВО среди больных ХГС, инфицированных 1-м генотипом ВГС и наличием благоприятного генотипа СС полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В ($n = 17$) установлено, что УВО удалось достигнуть в 88,8% (8/9) случаев на фоне ПВТ Пег-ИФН и рибавирином и 100% (8/8) на фоне ПВТ Ст-ИФН и рибавирином. Среди 19 больных ХГС, инфицированных 2-м и 3-м генотипами ВГС и наличием благоприятного генотипа СС полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В, УВО удалось достигнуть у 81,8% (9/11) пациентов на ПВТ Пег-ИФН и рибавирином и у 100% (8/8) пациентов на фоне ПВТ Ст-ИФН и рибавирином. Из 29 пациентов, инфицированных 1-м генотипом ВГС, с неблагоприятными вариантами генотипов СТ и ТТ полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В только 41,7% (10/24) пациентов достигли УВО на фоне ПВТ Пег-ИФН и рибавирином и 40% (2/5) на фоне ПВТ Ст-ИФН и рибавирином. У 19 пациентов, инфициро-

ванных 2-м и 3-м генотипами ВГС, встречались неблагоприятные варианты генотипов СТ и ТТ по полиморфизму rs12979860 гена ИЛ-28В, среди них 91,7% (11/12) пациентов достигли УВО на фоне ПВТ Пег-ИФН и рибавирином и 42,9% (3/7) больных достигли УВО на фоне ПВТ Ст-ИФН и рибавирином. Сравнение частоты достижения УВО в группе пациентов с наличием благоприятного генотипа СС и неблагоприятных генотипов (СТ + ТТ) полиморфизмов rs12979860 гена ИЛ-28В представлено на рис. 6.

Из данных, представленных на рис. 6, можно сделать предварительное заключение, что больным ХГС с наличием благоприятного генотипа полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В возможно назначение как Пег-ИФН, так и Ст-ИФН с рибавирином, так как у данных пациентов высока вероятность достижения УВО. При этом частота достижения УВО не различается у пациентов с неблагоприятными генотипами rs12979860, инфицированных 1-м генотипом ВГС, как на Ст-ИФН, так и на Пег-ИФН (41,7% и 40% соответственно), однако различается у пациентов, инфицированных 2-м и 3-м генотипами ВГС, в зависимости от вида полученной ПВТ (Пег-ИФН или Ст-ИФН).

Заключение. Данное пилотное ретроспективное исследование на относительно небольшой группе больных ХГС демонстрирует предварительные результаты, свидетельствующие о существенном значении вариантов полиморфизма гена ИЛ-28В, как rs12979860, так и rs8099917, в достижении УВО в результате ПВТ. Показано, что носители благоприятных аллелей указанных полиморфизмов гена ИЛ-28В чаще отвечают как на Пег-ИФН, так и на Ст-ИФН в сочетании с рибавирином. Однако очевидно, что индивидуальное предсказательное значение вариантов полиморфизма гена ИЛ-28В пока невысоко, так как среди пациентов с УВО часто встречаются и пациенты с неблагоприятными вариантами аллелей rs12979860 и rs8099917. Дополнительные исследования позволят уточнить возможность использования двух вариантов полиморфизма гена ИЛ-28В в сочетании с другими факторами пациента (фиброз печени, уровень вирусной нагрузки ВГС, наличие или отсутствие БВО на фоне ПВТ). Дальнейшие

исследования позволят выделить группу больных ХГС с различными генотипами ВГС и определенными генетически детерминированными факторами, у которых назначение Ст-ИФН и рибавирина будет не менее эффективно, чем Пег-ИФН и рибавирина. Результаты таких исследований позволят снизить экономические затраты на лечение больных ХГС. ■

Литература

1. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. 2009, Apr; 49 (4): 1335–1374.
2. Craxi A. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // *J Hepatology*. 2011, Aug; 55 (2): 245–64.
3. McHutchison J.G., Manns M.P., Muir A.J. PROVE3 Study Team. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection // *N Engl J Med*. 2010, Apr 8; 362 (14): 1292–1303.
4. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. et al. Genetic variation in IL28 B and spontaneous clearance of hepatitis C virus // *Nature*. 2009. Vol. 461, № 7265. P. 798–801.
5. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28 B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // *Nature*. 2009. Vol. 461, № 7262. P. 399–401.
6. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P. et al. Genetic variation in IL28 B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study // *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138, № 4. P. 1338–1345.
7. Tillmann H.L., Thompson A.J., Patel K. et al. A polymorphism near IL28 B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice // *Gastroenterology*. 2010, Nov; 139 (5): 1586–92.
8. Stattemayer A.F., Stauber R., Hofer H. et al. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011, Apr; 9 (4): 344–350.
9. Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S. et al. Interleukin-28 B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus // *Gastroenterology*. 2010, Jul; 139 (1): 120–129.
10. Morgan T.R., O'Brien T.R. IL28B-Genotype Testing Now and in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011, Apr; 9 (4): 293–294.
11. Lange C.M., Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphisms in the treatment of hepatitis C // *J Hepatol*. 2011, Mar 24. [Epub ahead of print].

Амебиаз

Н. Х. Сафиуллина, кандидат медицинских наук

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

Г. К. Аликеева, кандидат медицинских наук

Е. В. Кухтевич, кандидат медицинских наук

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: протозойная инфекционная болезнь, просветная форма, амебные абсцессы, метронидазол.

Амебиаз — протозойная инфекционная болезнь, характеризующаяся язвенным поражением толстой кишки, склонностью к образованию абсцессов в различных органах и хроническому течению.

Амебиаз распространен преимущественно в странах тропического и субтропического климата. По данным ВОЗ, около 10% мировой популяции людей инфицировано амебами. Ежегодная заболеваемость амебиазом составляет 50 млн случаев, летальность — 0,2%. Наиболее распространена инфекция в Индии, в Южной и Западной Африке (Нигерия, Гана и др.), в Корее и Китае, в Южной и Центральной Америке. Широкому распространению амебиоза в этих странах способствуют низкий уровень санитарных условий и невысокий социально-экономический статус. Заболеваемость амебиазом в виде спорадических случаев регистрируется в Средней Азии. В связи со значительным увеличением зарубежного туризма, притоком мигрантов из стран дальнего и ближнего зарубежья в последние годы возросло число случаев амебиоза среди граждан России. Риск заболевания амебиазом выше в Закавказье и Нижнем Поволжье.

Исторические сведения

Клиника амебной дизентерии была описана еще в трудах древнегреческого целителя Гиппократ. В последующем, в средние века, Авиценна в своем «Каноне» приводит клиническую характеристику заболевания, сопровождающегося кровавым поносом и язвенным поражением толстого кишечника.

Возбудителя болезни (дизентерийную амебу) впервые обнаружил Ф.А.Леш в 1875 г. в Петербурге в кале больного,

длительное время страдавшего кровавым поносом, назвав ее *Amoeba coli*. Ф.А.Леш описал морфологию вегетативной стадии амебы с фагоцитированными эритроцитами и изменения в кишечнике при амебиазе. Кроме того, Ф.А.Лешем были предложены методы лабораторной диагностики амебной дизентерии, актуальные и в настоящее время.

В 1883 г. Р.Кох в Египте, проводя патологоанатомическое исследование больных, впервые обнаружил амеб в гистологических срезах тканей кишечных язв и стенок абсцесса печени. В 1891 г. Каунсильмен и Леффлер выделили заболевание в самостоятельную нозологическую форму под названием амебной дизентерии. В настоящее время оно сохраняется для обозначения амебного поражения кишечника, а под названием «амебиаз» подразумевается поражение любого органа *Entamoeba histolytica*. Ф.Шаудин в 1903 г., изучив морфологию и биологию амеб, обитающих в кишечнике, дифференцировал их и назвал патогенную амебу *Entamoeba histolytica*, а непатогенную — *Entamoeba coli*.

В 1912 г. в практику лечения амебиоза был введен солянокислый эметин, отличающийся высокой амебоцидной активностью.

Учитывая отсутствие патологических изменений в кишечнике во многих случаях паразитирования *E. histolytica*, Э.Брумпп в 1925 г. разделил *E. histolytica* на два самостоятельных вида: патогенный (*E. dysenteriae*) и непатогенный (*E. dispar*).

Этиология

Большинство видов амеб, обитающих в кишечнике человека, не являются патогенными (*Entamoeba dispar*, *Entamoeba hartmanni*, *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba butschlii* и *Blastocystis hominis*), только *E. histolytica* может вызывать инвазивные инфекции у человека.

Возбудитель амебиоза — *E. histolytica* относится к царству Protista, типу Amoebozoa, классу Archamoebae, семейству Entamoebidae, роду *Entamoeba*.

Жизненный цикл *E. histolytica* включает две стадии: вегетативную (трофозоит) и стадию покоя (циста).

Цисты обеспечивают сохранение вида во внешней среде. Они обнаруживаются в испражнениях реконвалесцентов и цистоносителей.

Попав в нижние отделы тонкой кишки, цисты эксцистируются, давая поколение трофозоитов, размножающихся активных паразитов, которые мигрируют в другие отделы кишки.

Выделяют четыре формы вегетативной стадии возбудителя (трофозоитов): тканевую, *E. histolytica* forma magna (эритрофаг), просветную — *E. histolytica* forma minuta, предцистную. В просвете толстой кишки обитает просветная форма, питается детритом и бактериями, не причиняя вреда хозяину. Просветная форма *E. histolytica* имеет округлую или овальную форму, размер 20 мкм, подвижная, в ее вакуолях содержатся бактерии. Она никогда не фагоцитирует эритроциты. Ее выявляют у лиц, перенесших острую форму кишечного амебиоза, у больных хроническим амебиазом в период ремиссии, а также у носителей.

Заболевание развивается лишь при переходе просветной формы в тканевую. Тканевые формы амеб обнаруживаются только при остром амебиазе непосредственно в пораженной ткани, в испражнениях редко. Их размеры достигают 30–40 мкм и более. Трофозоиты, внедряясь в слизистую и подслизистую оболочки толстого кишечника, приобретают при этом способность фагоцитировать эритроциты, превращаясь в эритрофаг, вызывают некроз и появление язв.

Предциста является переходной формой *E. histolytica* от просветной к цисте. Ее размер 10–18 мкм. Заглоченных бак-

терий, эритроцитов и других клеточных элементов не содержит.

Все формы вегетативной стадии *E. histolytica* быстро погибают во внешней среде.

Эпидемиология

Источником возбудителя инфекции является человек, выделяющий с фекалиями цисты амёб. Механизм передачи фекально-оральный. Пути передачи — водный, алиментарный, контактно-бытовой. Факторами передачи амёбиаза могут быть пищевые продукты, почва, вода, предметы обихода. Возможна передача амёб половым путем среди гомосексуалистов. Степень пораженности населения зависит от условий быта, водоснабжения, санитарного состояния населенных пунктов. Болезнь распространена в зонах с жарким и сухим климатом и носит преимущественно спорадический характер.

Патогенез и патоморфология

Цисты *E. histolytica*, попавшие в желудок с водой или пищей, поступают в кишечник без существенных изменений. В тонком кишечнике оболочка цисты растворяется, из освободившейся амёбы после ее деления образуется 8 одноядерных амёб — трофозоитов, которые опускаются к месту своего паразитирования — в верхние отделы толстой кишки, где продолжают размножаться и где формируется просветная форма амёб, которые живут в просвете толстой кишки, питаются бактериями, грибами, детритом. В этом случае развитие инвазии может протекать по типу бессимптомного носительства. Под воздействием ряда факторов (иммунодефицитное состояние, дисбиоз толстой кишки, голодание, стресс и др.), просветные формы дизентерийной амёбы могут превращаться в тканевые формы паразитов. Под воздействием цитолитических и протеолитических ферментов амёб происходит повреждение слизистой оболочки, где возбудитель интенсивно размножается, образуется первичный очаг в виде микроабсцесса, который вскрывается в полость кишки с образованием язвы. Язвы имеют неровные подрытые края, дно покрыто некротическими массами темно-серой окраски, располагаются группами или поодиночке, часто в поперечном направлении. Они могут сливаться между собой, образуя обширные, до нескольких сантиметров, поражения. На слизистой кишечника отсутствует синхронность в степени развития язв, т. е. можно одновременно обнаружить мелкие эрозии, «цветущие язвы», зажи-

вающие язвы и рубцы после заживших язв. Чаще язвенный процесс развивается в слепой и восходящей частях толстой кишки, реже в сигмовидной и прямой кишках. Возможно поражение всей толстой кишки. При хроническом амёбиазе в стенке кишки скапливается большая масса грануляционной ткани в форме опухолевидного образования — амёбомы.

В результате проникновения амёбы в брыжеечные сосуды происходит занос паразита в другие органы, где развиваются абсцессы. Наиболее часто абсцессы формируются в печени, реже в легких, головном мозге, почках, поджелудочной железе.

Приобретенный иммунитет при амёбиазе является нестойким и нестерильным, не защищает от рецидивов и реинфекции.

Клиническая картина

В зависимости от клинических проявлений выделяют следующие формы амёбиаза:

- а) кишечный амёбиаз — острый и хронический;
- б) внекишечный:

- амёбный абсцесс печени;
- амёбный абсцесс легких;
- амёбный абсцесс мозга;
- мочеполовой амёбиаз;
- кожный амёбиаз.

Кишечный амёбиаз, или амёбная дизентерия, — основная и наиболее часто встречающаяся форма инфекции. Инкубационный период длится от 1–2 недель до нескольких месяцев. Начало болезни может быть острым или с продромальными явлениями, в виде недомогания, головной боли, понижения аппетита. Основным симптомом заболевания является расстройство стула. Вначале стул каловый, обильный, со слизью, 5–6 раз в сутки, через 4–7 дней он теряет каловый характер, представляет собой стекловидную слизь с примесью крови, приобретая вид «малинового желе». В острой фазе болезни возможны постоянные схваткообразные боли в животе. Возможны варианты преимущественного поражения разных отделов толстой кишки. Нередко наблюдается биполярный цекосигмоидный вариант. В случаях поражения прямой кишки появляются мучительные тенезмы. При амёбном тифлите возможно поражение червеобразного отростка, что проявляется симптомами аппендицита.

Температура тела нормальная или незначительно повышена. Интоксикация не выражена. Живот

вздут, при пальпации мягкий, болезненный по ходу толстого кишечника.

При колоноскопии обнаруживают отечность, очаги гиперемии 5–15 мм в диаметре, на складках слизистой оболочки появляются мелкие приподнятые узелки, на месте которых через 1–2 недели формируются язвы с отечными, подрытыми краями и дном с некротическими массами. Язвы окружены пояском гиперемии, слизистая оболочка вне зон поражения мало изменена.

Острые проявления кишечного амёбиаза сохраняются обычно 4–6 недель. Затем состояние больных улучшается, наступает ремиссия (от нескольких недель до нескольких месяцев). При отсутствии лечения болезнь приобретает хронический характер с рецидивирующим или непрерывным течением. Длительность хронического амёбиаза без специфического лечения возможна десятилетиями. Развиваются астения, анемия, похудание, вплоть до кахексии. В периферической крови наблюдаются признаки анемии, эозинофилия, моноцитоз, лимфоцитоз, увеличение СОЭ.

У ослабленных лиц, на фоне лечения глюкокортикостероидами, у беременных, у детей до двух лет наблюдается молниеносная кишечная форма амёбиаза, для которой характерны обширные изъязвления толстой кишки, кровотечения, перфорация, перитонит, токсический синдром.

В редких случаях у больных обнаруживают амёбому — специфическую воспалительную гранулему, локализирующуюся чаще в слепой и восходящей кишках. При пальпации живота ощущается как опухолевидное образование. При эндоскопии может ошибочно расцениваться как рак или саркома. Исчезает после специфической терапии.

При кишечном амёбиазе могут развиваться осложнения: перфорация кишечной язвы, перитонит, кишечное кровотечение, отслойка слизистой оболочки и ее гангрена, специфический аппендицит, стриктура кишки, выпадение прямой кишки, присоединение вторичной инфекции.

Из внекишечных форм амёбиаза наиболее часто встречается амёбный абсцесс печени. Он может развиваться при остром кишечном амёбиазе или спустя несколько месяцев. Однако указания на кишечный амёбиаз в анамнезе имеются лишь у 30–40% больных, а амёбы в фекалиях обнаруживаются в 20% случаев. Одиночные абсцессы локализуются в задней правой доле печени и в верхних отделах. Начало заболевания острое с повы-

шения температуры тела до 39 °С и выше, интоксикации. Лихорадка ремиттирующего, гектического, постоянного или неправильного характера, сопровождается ознобами и обильным потоотделением, болями в правом подреберье. Кожные покровы приобретают землистый оттенок, черты лица заострены. Печень увеличена, болезненна в зоне повреждения. Боли усиливаются при кашле, сотрясении и перемене положения тела. Однако при глубоком расположении абсцесса боли могут отсутствовать. Иногда развивается желтуха. Продолжительность симптомов не более 10 дней. В таких случаях быстро развиваются осложнения амёбного абсцесса печени: прорыв в брюшную полость с развитием перитонита или в сердечную сумку с развитием перикардита. Летальность при таком течении болезни без специфического лечения достигает 25% и выше.

Амебиоз легких развивается при гематогенном заносе амёб в легкие или при прорыве абсцесса печени в плевральную полость. Характерным для них является — лихорадка, озноб, боль в грудной клетке, кашель, кровохарканье. Рентгенологически определяется полость в пораженном легком. Абсцессы легких нередко приводят к гнойному плевриту, эмпиеме, пневмотораксу, печеночно-легочным свищам.

При возникновении амёбных абсцессов в головном мозге у больных отмечают развитие очаговых и общемозговых симптомов. Неврологическая симптоматика зависит от локализации абсцессов и степени поражения мозговых центров. Прижизненная диагностика затруднена.

Описаны амёбные абсцессы селезенки, почек, женских половых органов.

У истощенных и ослабленных больных встречается кожный амебиоз, который проявляется эрозиями и язвами, малобользненными на коже перианальной области, промежности, ягодиц, живота.

Диагностика

Наиболее надежным методом диагностики кишечного амебиоза является ректороманоскопия с немедленной микроскопией ректального мазка. Промежуток времени от момента выделения фекалий до исследования не должен превышать 15–20 мин. В первую очередь исследованию подлежат неоформленные фекалии со слизью и кровью, так как именно в них находятся вегетативные формы амёб. Исследуемый материал помещают в чистую сухую посуду, стерилизованную только кипячением, так как вегетативные формы амёб весьма чувстви-

тельны к химическим веществам (дезсредствам).

Более точным методом диагностики является колоноскопия с биопсией язвенных поражений, где обнаруживаются гематофаги амёб.

Учитывая, что не всегда удается обнаружить амёб в кале, используются серологические методы диагностики: реакция непрямой гемагглютинации, реакция иммунофлуоресценции, иммуноферментный анализ и др.

В случаях внекишечного амебиоза необходимо комплексное инструментальное обследование (рентгенологические, ультразвуковые методы исследования, сканирование, томография) с учетом специфической локализации абсцесса, обусловленного гистолитической амёбой.

Лечение

Препараты, используемые для лечения амебиоза, можно разделить на две группы:

1. Просветные амебоциды: Этозамид, Клефамид, Дилоксанида фураат, Паромомицин (упомянутые препараты в России не зарегистрированы).

Препараты этой группы используют для лечения бессимптомных носителей, а также после завершения лечения тканевыми амебоцидами с целью профилактики рецидивов.

2. Системные тканевые амебоциды (5-нитромидазолы): метронидазол, тинидазол, орнидазол, секнидазол.

Тканевые амебоциды применяют для лечения кишечного амебиоза и абсцессов любой локализации.

Хорошую переносимость продемонстрировали дилоксанида фураат и паромомицин, которые практически не всасываются в кровь. Применение антибиотиков показано в случае непереносимости метронидазола и при развитии перфорации кишечника с перитонитом.

Сочетания препаратов, дозы, курсы терапии зависят от формы и тяжести амебиоза.

Препаратом выбора для этиотропной терапии является метронидазол (Флагил), назначаемый по 750 мг × 3 раза в сутки внутрь, курс 10 дней.

При непереносимости метронидазола:

- тетрациклин по 250 мг × 4 раза в день, 10 дней;
- эритромицин внутрь по 500 мг × 4 раза в день, 10 дней.

При нетяжелой форме кишечного амебиоза и амебоносительстве рекомендуется:

- дилоксанида фураат внутрь по 500 мг 4 раза в день, 10 дней;
- паромомицин внутрь по 30 мг/кг 3 раза в день, курс 10 дней;
- тинидазол (Фазизин) по 0,6 2 раза в день, 5 дней;
- орнидазол (Тиберал) по 500 мг 2 раза в день, 5–10 дней.

При амёбном абсцессе печени: метронидазол по 750 мг 3 раза в день, 10 дней, или по 500 мг в/в 4 раза в день, курс 10 дней, или по 2,4 г в день внутрь, 1–2 дня. Одновременно антибиотики широкого спектра действия в течение 10 дней.

Хирургическое лечение проводится при угрозе прорыва абсцесса или при неэффективности консервативной терапии.

В комплекс лечения колитического синдрома включают Энтероседил по 2 таблетки 3 раза в день, 10 дней.

Профилактика

Основным подходом к профилактике амебиоза является улучшение жилищных условий и водоснабжения, повышение безопасности пищевых продуктов, раннее выявление и лечение больных и цистоносителей, санитарное просвещение.

Так как цисты *E. histolytica* чрезвычайно устойчивы к химическим дезинфицирующим средствам, в том числе к препаратам хлора, и могут выживать при разных уровнях pH и осмотического давления, следует употреблять кипяченую воду. В эндемичных регионах, в связи с возможной контаминацией цистами дизентерийной амёбы пищевых продуктов, в частности, фруктов и овощей, лучше употреблять в пищу только термически обработанные продукты и фрукты с сохранившей целостность оболочкой. ■

Литература

1. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство медицина», 2007. 1032 с.
2. Ющук Н.Д., Островский Н.Н., Мартынов Ю.В., Матвеева С.М., Огиенко О.Л. Инфекционные и паразитарные болезни в схемах и таблицах. М.: ФГОУ «ВУНЦ Росздрава», 2008. 444 с.
3. Лысенко А.Я., Владимирова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология. ВОЗ Женева, 2002. 734 с.
4. Лысенко А.Я., Горбунова Ю.П., Авдохина Т.И., Константинова Т.И. Лабораторная диагностика кишечных протозоозов. Уч. пособие. М., 2007. 43 с.
5. Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Лучшев В.И. Амебиоз: клиника, диагностика, лечение. Методическое пособие. М.

Миртол стандартизированный: три механизма действия при риносинусите

Наряду с биомеханическими процессами, приводящими к застою слизистого секрета и присоединению бактериальной инфекции, в патогенезе особенно хронического риносинусита важное значение имеют иммунологические и оксидативные процессы.

Миртол стандартизированный (ГелоМиртол® форте) оказывает выраженное муколитическое действие в сочетании с противовоспалительным и антибактериальным эффектами и, соответственно, отличается от других муколитиков более широким спектром действия.

Основой для нормального функционирования слизистой верхних дыхательных путей, а также околоносовых пазух является мукоцилиарный аппарат. Бокаловидные клетки и слизистые железы мерцательного эпителия продуцируют секрет, образующий на поверхности слизистой оболочки двухслойную пленку. При нормальной щелочной среде эта пленка состоит из тонкого золья и вязкого густого слоя геля. Цилии мерцательного эпителия, проникая в слой золья, постоянно совершают ударные движения и непрерывно осуществляют транспорт компонентов гелевого слоя из полости носовых пазух в носовую полость и в направлении глотки. При любых воспалительных заболеваниях слизистой оболочки дыхательных путей изменяется функция секреторных клеток, реологический состав секрета, происходит частичная потеря цилий мерцательного эпителия, что приводит к нарушению этого важного защитного механизма. Повышение вязкости и адгезивности секрета приводит к его застою. Транспорт секрета замедляется, а при дальнейшем прогрессировании воспалительного процесса полностью прекращается. В этом случае слизистая оболочка наиболее подвержена вирусному и бактериальному инфицированию.

При остром риносинусите происходит быстрое нарушение вентиляции и дренажа околоносовых пазух. При хроническом, напротив, — постепенная обструкция дыхательных путей в результате отека слизистой, её уплотнения, гиперплазии и полипоза. Наряду с биомеханическими и бактериальными механизмами патогенеза воспалительных заболеваний слизистой носа и околоносовых пазух, активно дискутируется значение иммунологических механизмов. Профессор Behrgohm отмечает, что в слизистой оболочке и выделяемом секрете у больных с хроническим риносинуситом в большом количестве выявляются гранулоцитарные нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, а также лимфоциты (Т-лимфоциты, CD8-T-супрессоры/цитотоксические, CD4-T-хелперы). Кроме того, отмечается повышенная концентрация лейкотриенов (D4, E4) и простагландина F2.

Многие эксперты также заключают, что лейкотриены играют основную роль в возникновении воспалительных изменений в слизистой оболочке, активируя эозинофильные гранулоциты и другие медиаторы воспаления. В связи с многообразием патогенетических механизмов для лечения этих процессов необходимы препараты, одновременно действующие на несколько звеньев патогенеза заболевания.

Многочисленные исследования, проведенные in vitro, а также 26 клинических исследований с участием 5600 пациентов достоверно показывают:

- Миртол стандартизированный увеличивает секретолитиз на 32%, соответствуя по эффективности эвкалиптовому маслу [1].
- Миртол стандартизированный усиливает частоту колебаний ресничек мерцательного эпителия и оказывает экспериментально доказанное секретомоторное и секретолитическое действие [2].
- Миртол стандартизированный при воспалительном процессе нейтрализует агрессивные свободные радикалы кислорода и блокирует активирование лейкоцитов [3, 4].

- Пероральный прием миртола стандартизированного приводит к дозозависимому снижению концентрации лейкотриенов (LTC4/D4/E4), а также простагландина E2, что обуславливает противовоспалительное действие препарата [5].

- Миртол стандартизированный оказывает бактериостатическое и антимикробное действие на наиболее частых возбудителей заболеваний дыхательных путей *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [6].

Широкий спектр действия препарата имеет важное значение в терапии острых и хронических риносинуситов, а также выгоду для пациентов. Это было доказано в рандомизированном плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании с участием 331 пациента с синуситом, проходящих лечение миртолом стандартизированным [7]. По сравнению с группой плацебо, в группе пациентов, принимавших миртол стандартизированный, уже через 6 дней терапии отмечался регресс симптоматики: головной боли, боли в области пазух при наклоне головы вперед, количество и вязкость отделяемого секрета, носовое дыхание. Необходимость дополнительной антибиотикотерапии в группе, принимавшей миртол стандартизированный, снижалась в два раза по сравнению с группой плацебо. Было также отмечено, что в отличие от АЦЦ миртол стандартизированный не оказывает токсического действия на цилии мерцательного эпителия.

Многочисленные исследования [8, 9] подтвердили эффективность ГелоМиртола® форте в лечении острых и хронических риносинуситов в повседневной клинической практике. ■

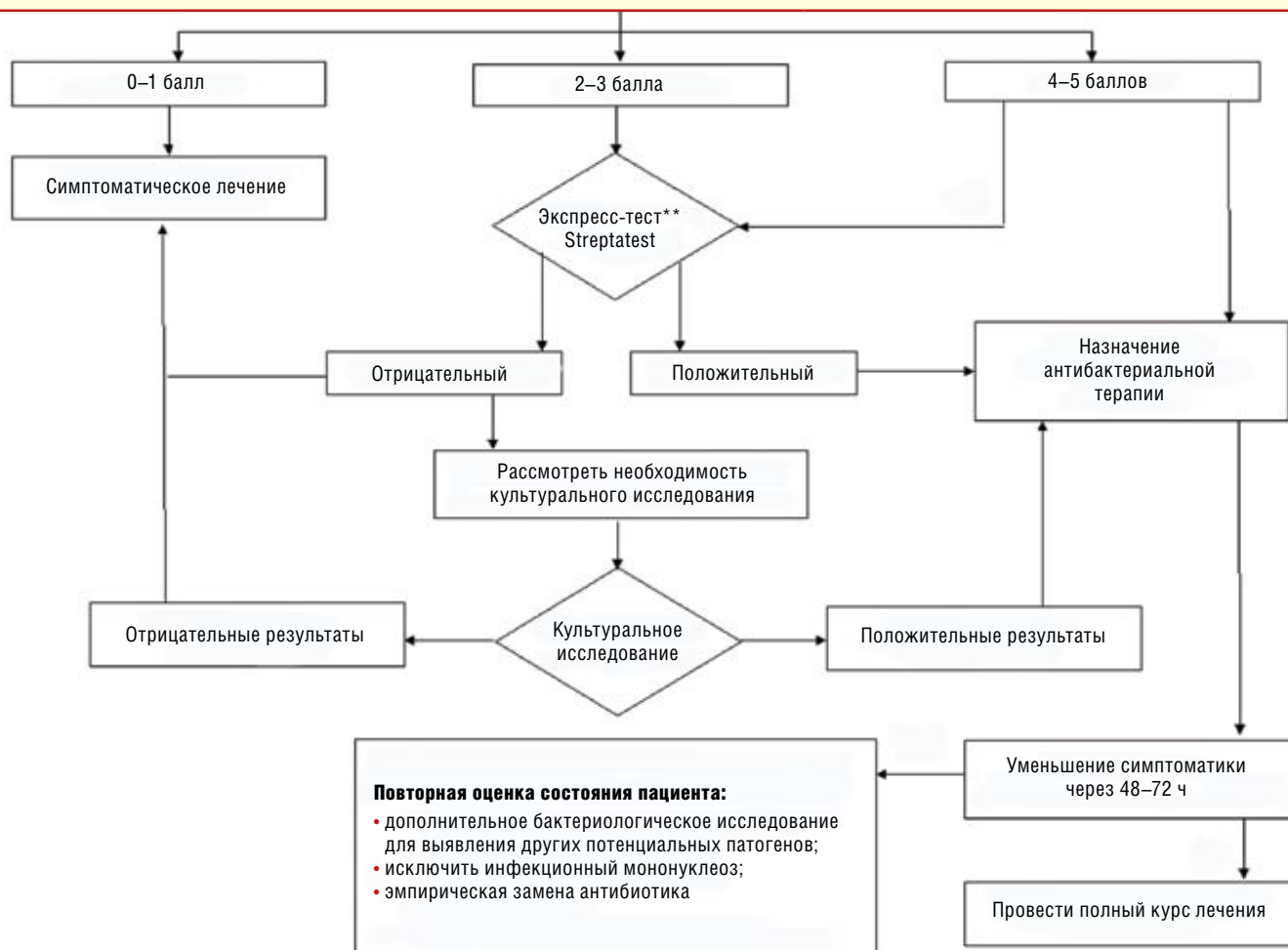
Литература

1. Beuscher N., Bien E., Elstner E. F., Kietzmann M., Amon U. E. Myrtol standardized in treatment of sinusitis and bronchitis // Pharmacodynamics and pharmacokinetics, Zeitschrift für Phytotherapie, Abstractband, Kongress der Gesellschaft für Phytoterapie. 1997, S. 9–10.
2. Behrbohm H., Kaschke O., Sydov K. Der Einfluss des pflanzlichen Sekretolyticums GeloMyrtol forte auf die mukoziliäre Clearance der Kiefernhöhle // Laryngo-Rhino-Otol. 1995, 74: 733–737.
3. Grassmann J., Hippeli S., Dornisch K., Rohnert U., Beuscher N., Elstner E. F. Antioxidant Properties of Essential Oils, *Arzneim.-Forsch // Drug Res.* 2000, 50 (I): 135–139.
4. Hippeli S. et al. Freie Radikale in Pathogenese und Therapie von entzündlichen Erkrankungen des Bronchialsystems, in: Meister R. Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems. Springer Verlag, 1. Auflage 2000, S. 1–25.
5. Beuscher N., Kietzmann M., Birn E., Champeroux P. Interference of Myrtol standardized with inflammatory and allergic mediators, *Arzneim.-Forsch // Drug Res.* 1998, 48 (I), 985–989.
6. Bomblies L., Sonnenschein R. Myrtol standardisiert. Ermittlung der «Minimalen Hemmkonzentration» (MHK) mit verschiedenen Testkeimen. Labor L+S AG, Myrtol standardisiert Documentation. 1996.
7. Federspiel P. et al. Wirkung von Myrtol standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis — Ergebnisse einer doppelblinden randomisierten Multizenterstudie gegen Placebo // Laryngo-Rhino-Otol. 1997, 76: 23–27.
8. Wittig T. GeloMyrtol forte im Vergleich zu einem pflanzlichen Sekretolytikum bei acuter Rhinosinusitis: Eine prospective vergleichende Anwendungsbeobachtung. Myrtol standardisiert Documentation, 1998.
9. Laszig R. GeloMyrtol forte bei Patienten mit chronischer Sinusitis. Myrtol standardisiert Documentation, 1987.

Алгоритм диагностики и лечения острого тонзиллофарингита у детей и взрослых

Симптомы острого тонзиллофарингита*	Оценка в баллах
Лихорадка > 38 °C	+ 1 балл
Отечность и гиперемия ткани, налеты на задней стенке глотки и миндалинах	+ 1 балл
Отсутствие катаральных явлений и кашля	+ 1 балл
Переднешейный и/или подчелюстной лимфаденит (отечные и болезненные лимфоузлы)	+ 1 балл
Возраст: • 3–14 лет • 15–44 года • ≥ 45 лет	+ 1 балл 0 баллов – 1 балл

* Обязательное проведение бактериологического обследования на дифтерию (мазок с задней стенки глотки и носа на BL) в течение первых 24 ч заболевания.



**Экспресс-тест (Streptatest, компания Laboratoires Dectra Pharm & Sb) предназначен для диагностики тонзиллофарингита, вызванного бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА). Streptatest — это метод экспресс-диагностики, основанный на прямом выявлении стрептококкового антигена в мазках с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки. Тест дает возможность получить результат через 5–10 минут с высокой специфичностью (95,3%) и чувствительностью (97,3%). Использование экспресс-теста позволяет избежать ошибок при определении этиологии тонзиллофарингита, сократить количество необоснованных назначений антибиотиков и, в случае положительного результата, незамедлительно назначить антибактериальную терапию.

Андреева И. В.¹, к.м.н., доцент, Стецюк О. У.¹, к.м.н., Егорова О. А.², к.м.н.

¹НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздравсоцразвития РФ, Смоленск, Россия

²Кафедра оториноларингологии ГБОУ ВПО СГМА Минздравсоцразвития РФ, Смоленск, Россия

**Рекомендуемые антибактериальные препараты и режимы лечения
острого тонзиллофарингита, вызванного *S. pyogenes*, у детей и взрослых*****

АБП	Дозирование у детей	Дозирование у взрослых	Путь введения	Длительность
Бета-лактамы антибиотиков				
Феноксиметилпенициллин*	У детей с массой тела < 25 кг: 250 мг 2–3 раза в сутки; у детей с массой тела > 25 кг: 500 мг 2–3 раза в сутки	500 мг 2–3 раза в сутки	Внутрь, за 1 ч до еды	10 дней
Амоксициллин*	30–45 мг/кг/сутки в 2–3 приема	500 мг 2–3 раза в сутки	Внутрь, независимо от приема пищи	10 дней
Амоксициллин/клавуланат*	30–45 мг/кг/сутки (по амоксициллину) в 2–3 приема	625 мг 3 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки	Внутрь, в начале приема пищи	10 дней
Бензатинбензилпенициллин*	У детей с массой тела < 25 кг: 600 000 ЕД; у детей с массой тела > 25 кг: 1 200 000 ЕД	2 400 000 ЕД	В/м	Однократно
Цефалексин	45 мг/кг/сутки в 3–4 приема	500 мг 3–4 раза в сутки	Внутрь, за 1 ч до еды	10 дней
Цефуросим аксетил	30 мг/кг/сутки в 3 приема	250 мг 2 раза в сутки	Внутрь, во время приема пищи	10 дней
Линкозамиды				
Линкомицин	30 мг/кг/сутки в 3 приема	500 мг каждые 6–8 ч	Внутрь, за 1–2 ч до еды	10 дней
Клиндамицин	15–20 мг/кг/сутки в 3–4 приема	150 мг 3–4 раза в сутки	Внутрь, за 1–2 ч до еды	10 дней
Макролиды				
Азитромицин**	12 мг/кг 1 раз в сутки (максимальная суточная доза 500 мг)	500 мг 1 раз в сутки	Внутрь, за 1 ч до еды	5 дней
Кларитромицин	15 мг/кг/сутки в 2 приема (максимально 250 мг 2 раза в сутки)	500 мг 2 раза в сутки	Внутрь, независимо от приема пищи	10 дней
Кларитромицин СР	У детей старше 12 лет: 500 мг 1 раз в сутки	500 мг 1 раз в сутки	Внутрь, независимо от приема пищи	10 дней
* У пациентов без аллергических реакций на пенициллин в анамнезе				

** Азитромицин — единственный антибиотик, который может применяться коротким 5-дневным курсом при БГСА-тонзиллофарингите.

*** И. В. Андреева, О. У. Стецюк, О. А. Егорова. Современные тенденции применения азитромицина при остром стрептококковом тонзиллофарингите и остром среднем отите: короткие курсы, высокие дозы // Лечащий Врач. 2011. № 5.

Холера

Г. К. Аликеева, кандидат медицинских наук

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

Н. Х. Сафиуллина, кандидат медицинских наук

А. В. Сундуков, доктор медицинских наук, профессор

Г. М. Кожевникова, доктор медицинских наук, профессор

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: антропонозная инфекция, синдром электролитной диареи, изотоническое обезвоживание, снижение температуры тела, оральные регидратационные соли, Квартасоль, Хлосоль, этиотропная терапия, оральные вакцины против холеры.

Холера (cholera) — острая кишечная антропонозная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, для которой характерно развитие острого гастроэнтерита с нарушением водно-электролитного баланса с быстрым развитием обезвоживания. Относится к особо опасным конвенционным болезням.

История и распространение. Холера существует с древнейших времен. До начала XIX в. заболевание регистрировалось в пределах полуострова Индостан и не проникало в другие регионы. Но с развитием торгово-транспортных отношений и туризма с середины XIX столетия холера стала выходить за пределы своего исторического очага. С 1817 по 1925 г. зарегистрировано шесть пандемий холеры. В 1872 г. возбудитель холеры *Vibrio cholerae* был открыт Э. Недзвецким, но не был им получен в чистой культуре. В 1883 г. Р. Кох описал возбудителя болезни и выделил его в чистой культуре. С 1926 по 1960 г. холера регистрировалась в Индии и Пакистане и редко распространялась в другие регионы. С 1961 г. отмечено начало седьмой пандемии холеры, что связано с появлением нового возбудителя *Vibrio eltor*, который был выделен Ф. Готшлихом на карантинной станции Эль-Тор у паломников в 1905 г. С 1961 г. ВОЗ стала рассматривать холеру, вызываемую вибрионом Эль-Тор, как заболевание, которое не отличается по клинко-эпидемиологическим данным от классической холеры.

В 90-е годы некоторыми исследователями прогнозировалась возможность начала 8-й пандемии холеры, что связано с регистрацией крупных эпидемий и вспышек, вызванных холерным вибрионом серогруппы O139 (синоним Бенгал, указывающий на его первое выделение на прибрежных территориях Бенгальского залива), в странах Южной и Юго-Восточной Азии. Однако эксперты ВОЗ высказали точку зрения, что угроза распространения инфекции маловероятна. После первых публикаций о холере Бенгал в Индии вибрион был выделен в ряде государств Азии: Бангладеш, Китае, Гонконге, Малайзии, Бирме, Непале, Сингапуре и Таиланде. Зарегистрировано 3487 случаев холеры, вызванной указанным возбудителем, больших вспышек в дальнейшем не наблюдалось. Регистрировались завозы холеры Бенгал без дальнейшего распространения в США, Германию, Англию, Данию, Эстонию, Россию, Японию, Кыргызстан, Узбекистан, Казахстан и Китай. Прогнозировать дальнейшее развитие распространения заболеваемости затруднительно, но известно, что эпидемические вспышки холеры Бенгал имеют место в Индии и Бангладеш.

Заболеваемость, смертность. С 1961 по 1992 г., по данным ВОЗ, в мире было зарегистрировано 2826276 случаев заболевания холерой, которые в большинстве вызывались вибрионом Эль-Тор. В том числе 48,1% случаев было отмечено в странах Азии, 25,7% — Америки, 26,8% — Африки, 0,2% — в Австралии, 0,2% случаев — в странах Европы. Летальность при холере в мире (1989–1998) была от 1,8%

до 4,7%, с максимальными показателями в Азии — 5,7%, в Африке — 9,1%, в Америке — 2,1% и в Европе — 1,7%.

По данным ВОЗ, ежегодно отмечается 3–5 млн случаев заболевания холерой и 100 000–120 000 случаев смерти от холеры. Заболеваемость за период 2004–2008 гг. возросла на 24% по сравнению с 2000–2004 годами. В 2008 г. в 56 странах зарегистрировано 190 130 случаев заболевания, из них 5 143 со смертельными исходами. Однако многие случаи болезни остаются неучтенными из-за ограниченных возможностей эпиднадзора и опасений запрета на поездки и торговлю. Количество заболевших холерой оценивается ежегодно в 3–5 млн случаев заболевания и 100 000–120 000 случаев смерти.

Риск возникновения эпидемий холеры возрастает во время стихийных бедствий и катастроф, которые возникают в результате деятельности человека, а также в условиях переполненных лагерей для беженцев. В таких условиях часто возникают взрывные вспышки болезней с высокой летальностью. Так, например, в 1994 г. в лагерях для беженцев в Гоме, Конго, в течение одного месяца было отмечено 48 000 случаев заболевания холерой и 23 800 случаев смерти. Заболеваемость холерой такого масштаба отмечается редко, но она остается проблемой общественного здравоохранения и приводит к значительным экономическим и жизненным потерям. В 2001 г. ВОЗ и ее партнерами из Глобальной сети оповещения о вспышках болезней зарегистрирована 41 вспышка холеры в 28 странах.

Вспышки холеры продолжают и сейчас. Классическая холера регистрируется

в Индии, Пакистане, Бангладеш, холера Эль-Тор — в Таиланде, Индонезии и других странах Юго-Восточной Азии. Так, в 2010 г. в Гаити выявлено 60240 случаев заболевания, из них с летальным исходом — 1415. Пакистан сообщил в октябре 2010 года о 99 случаях заболевания холерой, вызванных *Vibrio cholerae* 01. В настоящее время (2011 г.) в Гаити с симптомами холеры обратились — 426785 человек, погибли — 6169, госпитальная летальность 1,7%. В Доминиканской республике число заболевших холерой — 15,8 тыс. человек, летальные исходы у 109. На Украине зарегистрировано 33 случая заболевания холерой и 24 случая вибрионоительства. У всех больных выделен вибрион 01 Эль-Тор Огава. Заболевания холерой зарегистрированы в 2011 году в Венесуэле, Пакистане, Непале, Индии, Иране, Нигерии, Сомали, Камеруне, Уганде, Демократической Республике Конго, Афганистане, Нигере.

В России отмечается стабилизация эпидемического процесса с 1988 г. и заболевания холерой носят в основном завозной и спорадический характер. За последние 20 лет выявлено более 100 случаев завоза в семь регионов страны. Тяжелой была эпидемия холеры в Дагестане в 1994 г., когда в результате заноса заболевания паломниками, которые совершали хадж в Саудовскую Аравию, заболело 2359 человек.

Этиология. Возбудитель холеры *Vibrio cholerae* — относится к роду *Vibrio*, семейства Vibrionaceae, серогруппа 01 биоваров *cholerae* (классический и eltor). В последние годы до 80% всех случаев холеры были вызваны вибрионом Эль-Тор. По антигенной структуре вибрионы холеры подразделяются на три серовара: Инаба, Огава и Гикошима. Холерный вибрион имеет форму запятой, благодаря наличию жгутика обладает хорошей подвижностью, аэроб, спор не образует, грамотрицателен, способен к очень быстрому размножению, оптимальная температура роста 37 °С. Хорошо растет на питательных средах, имеющих слабощелочную реакцию, разжижает желатин, разлагает крахмал, образует индол, восстанавливает нитраты в нитриты, лизируется специфическими фагами. Из факторов патогенности наибольшее значение имеет экзотоксин — холероген. Возбудитель содержит также эндотоксин, имеющий ведущую роль в развитии постинфекционного иммунитета. Вибрион погибает

при кипячении, хорошо переносит низкие температуры и замораживание. Под влиянием света, воздуха и при высушивании холерные вибрионы гибнут в течение нескольких дней. Холерный вибрион чувствителен к хлорсодержащим дезинфицирующим средствам. В воде поверхностных водоемов, иле и в организме некоторых гидробионтов возбудитель не только длительно сохраняется, но и размножается. Штаммы, которые циркулируют во внешней среде, слабо вирулентны. На пищевых продуктах вибрионы сохраняются в течение 2–5 дней, на помидорах и арбузах под действием солнечного света вибрионы погибают через 8 ч. Заражение возможно при употреблении рыбы, раков, креветок, устриц, выловленных в загрязненных водоемах и не подвергшихся термической обработке. Вибрионы длительно сохраняются в открытых водоемах, в которые стекают канализационные воды и когда вода прогревается более 17 °С.

В последние годы регистрируются вспышки диарейных заболеваний, которые вызываются холерными вибрионами не 01, а 0139 серогруппы. Течение заболевания по своим клинко-эпидемиологическим особенностям не отличается от холеры. Эксперты ВОЗ полагают, что распространение заболеваний, вызванных холерным вибрионом 0139, становится реальной угрозой, идентичной той, что произошла с вибрионом Эль-Тор в 1961 г. Вибрионы по отношению к холерным фагам подразделяются на пять основных фаготипов. Отмечаются вибрионы, которые не агглютинируются поливалентной холерной сывороткой О, так называемые НАГ-вибрионы, которые по морфологическим и культуральным признакам, а также по ферментативной активности не отличаются от холерных вибрионов, имеют одинаковый с ними Н-антиген, но относящийся к другим О-группам. В настоящее время установлено свыше 60 серологических О-групп НАГ-вибрионов. Эти вибрионы могут вызывать холероподобные заболевания.

Эпидемиология. Источником инфекции являются больные типичной или стертой формой холеры, вибриононосители (реконвалесцентные, острые, хронические). Возбудитель выделяется в окружающую среду с испражнениями, особенно лицами с типичной формой болезни в первые 4–5 суток.

Больные стертыми, атипичными формами болезни опасны благодаря активному образу жизни и контактам с окружающими. В этом же состоит и эпидемическая опасность вибриононосителей, однако хроническое носительство формируется крайне редко.

Механизм передачи — фекально-оральный, основной путь передачи — водный, реже пищевой и контактно-бытовой. Имеет значение не только употребление контаминированной возбудителем воды, но и использование ее для мытья посуды, овощей, фруктов, купание в загрязненных водоемах. Холера имеет склонность к эпидемическому распространению. Вспышки чаще возникают в теплое время года.

Восприимчивость человека к холере высокая. Чаще подвержены заболеванию лица с пониженной кислотностью желудочного сока, некоторыми формами анемии, глистными инвазиями и алкоголизмом. После перенесенного заболевания формируется типоспецифический антимикробный и антитоксический иммунитет, который сохраняется в течение одного года.

Патогенез и патоморфология. Возбудитель проникает в организм человека с инфицированной пищей или водой, преодолевает кислотный барьер, чему способствуют заболевания желудка, которые сопровождаются пониженной кислотностью. Наиболее тяжело протекает холера у лиц, злоупотребляющих алкоголем или перенесших резекцию желудка. В слабощелочной среде тонкой кишки вибрион адгезируется на кайме эпителиоцитов и размножается. Адгезируясь на энтероцитах, холерные вибрионы используют ферментные звенья последних для генерирования энергии синтеза собственных структур. До сих пор остается спорным вопрос, приводит ли сама по себе адгезия к кишечной секреции. Исследования с рекомбинантными, аттенуированными штаммами холерного вибриона, разработанными с целью получения оральных вакцин, показали, что эти штаммы хорошо адгезируются, но не вызывают диареи. Холерные вибрионы размножаются и выделяют холерный токсин. Различают три токсические субстанции: 1) эндотоксин (липолисахарид); 2) экзотоксин (холероген); 3) фактор проницаемости. Описаны также другие токсины холерного вибриона: *zot*, оказывающий влияние на плотные соединения клеток и регу-

лирующих их проницаемость, а также добавочный токсин *ace*, вызывающий увеличение тока короткого замыкания в камере Юссинга. Вероятно, это токсин-блокатор натриевого насоса, о котором сообщал Филлипс еще в 60-х годах. Выявлено расположение генов этих токсинов на фрагменте хромосомы. В основе клинических проявлений холеры лежит синдром электролитной диареи. Развитие диареи заключается в гиперсекреторных процессах, которые обусловлены активацией фермента аденилатциклазы в эпителиальных клетках тонкой кишки под действием холерогена и накоплением цАМФ, приводящего к повышенной секреции воды и электролитов в просвет кишки. В исследованиях (D. Powelletal., 1994; CSeurs. G. Kareg., 1996) подробно описаны биохимические свойства и биологическое действие холерного токсина. Через систему циклических нуклеотидов он стимулирует секрецию хлора, тормозит абсорбцию эпителиоцитами электронейтрального хлористого натрия и модулирует их цитоскелет (микротрубочки), вызывает накопление внутриклеточного кальция. Это, в свою очередь, определяет повышение секреторного ответа, так как кальций стимулирует образование циклических нуклеотидов. Кальций и белок кальмодулин активируют фосфолипазу, которая вызывает фосфорилирование протеинов с увеличением проницаемости апикальных мембран энтероцитов крипт, что приводит к гиперсекреции воды и электролитов. На увеличение синтеза циклических нуклеотидов влияют брадикинин, каллидин, вазоактивный интестинальный пептид. Доказано, что диарея возникает также за счет высвобождения серотонина, который в свою очередь стимулирует образование простагландина E2. Роль серотонина в качестве важнейшего медиатора гиперсекреции в тонкой кишке при действии холерного токсина доказывается успешным применением антагонистов серотониновых рецепторов. При холере имеет место изотоническое обезвоживание. По современным представлениям, холерная диарея обусловлена усилением секреции кишечного сока (ионов натрия, бикарбоната, калия хлора воды), ускорением физиологической десквамации энтероцитов, повышением проницаемости мембран, а также замедлением обратного всасывания ионов натрия, хлора и воды. У больных отмечаются: тяжелый метаболический ацидоз,

сгущение крови, повышение ее удельного веса, ухудшение реологических свойств крови, гипокалиемия, повышение содержания белка и др. Потери жидкости с испражнениями и рвотными массами за короткий срок могут достигать объемов, которые не встречаются при диареях другой этиологии. Как следствие дегидратации развиваются значительная гемоконцентрация, гиповолемия, гипоксия, тромбогеморагический синдром и острая почечная недостаточность. Включаются дополнительные механизмы защиты от обезвоживания и потери электролитов:

- а) снижение температуры тела — это приводит к уменьшению естественной перспирации (в сутки теряется около 1,5 литров пота вместе с натрием, калием и другими электролитами);
- б) появляется сухость слизистых оболочек рта, глаз, мочеполювых органов (снижена секреция всех желез);
- в) развивается олигурия вплоть до анурии.

Однако эти механизмы защиты не спасают, так как коварство холерного вибриона в том, что его токсин (холероген), соединившись с рецепторами эпителиоцитов, вызывает продолжительную гиперсекрецию жидкости и электролитов из крипт тонкого кишечника в течение 18–24 часов. За этот период организм без лечения (регидратации) погибает.

У умерших часто выявляется «лицо Гиппократов»: запавшие глаза, черты лица заострены, землистый цвет кожи с синюшным оттенком. Часто наблюдаются «поза борца или боксера» и «рука прачки». Трупные пятна багрово-фиолетового цвета. Кровь имеет дегтеобразную консистенцию, которая напоминает смородиновое желе. Выявляются перераспределение крови и скопление ее в крупных венах, запустевание капиллярной сети. Почки уменьшаются в размерах, клубочки переполнены кровью, отмечается дистрофия извитых и проксимальных канальцев. Кишечник переполнен жидкостью. На всем протяжении пищеварительного тракта наблюдается экссудативный процесс, но признаков воспаления не наблюдается. В печени и миокарде дистрофические изменения.

Методом оптической и электронной микроскопии выявлены функциональные изменения в структурах сердца, почек, надпочечников, гипотала-

мических ядер и гипофиза. Однако все эти изменения являются вторичными, регуляторными, защитными и направлены на восстановление водно-солевого гомеостаза. Эти нарушения при холере никак не связаны с прямым токсическим влиянием на структуры внутренних органов, а обусловлены дегидратацией.

Именно такой подход к пониманию патогенеза холеры — признание первичности дегидратации и дисбаланса электролитов — позволил разработать патогенетическую регидратационную терапию, которая направлена на устранение основной причины патологии.

Клиническая картина. Инкубационный период длится от нескольких часов до 5 дней, чаще всего равен 1–3 суткам. Болезнь начинается остро среди полного здоровья, чаще в ночное время с появлением урчания, метеоризма и жидкого стула. Температура тела чаще нормальная, у части больных субфебрильная. Испражнения водянистые, представляют собой мутновато-белую жидкость с плавающими хлопьями и по внешнему виду напоминают «рисовый отвар» или типа «мясных помоев». Акт дефекации безболезненный. Затем присоединяется рвота желудочным содержимым, вскоре она становится водянистой и тоже напоминает рисовый отвар. Для холеры характерны обезвоживание, обесщелачивание и метаболический ацидоз, отсутствуют симптомы интоксикации. В регионах с жарким климатом, где происходит значительная потеря жидкости и электролитов с потом, а также когда снижено потребление воды из-за повреждений источников водоснабжения, холера протекает тяжело вследствие развития смешанного механизма дегидратации, который возникает из-за сочетания внеклеточного (изотонического) обезвоживания с внутриклеточной (гипертонической) дегидратацией. В таких случаях частота стула не всегда соответствует тяжести болезни. Клинические симптомы обезвоживания развиваются при не частых дефекациях, и в короткое время развивается значительная степень дегидратации, которая угрожает жизни больного.

У 80% людей холера протекает в легкой или умеренной форме. У 10–20% людей развивается тяжелая водянистая диарея с признаками дегидратации. В соответствии с классификацией холеры В.И. Покровского различают четыре степени обезвоживания: I сте-

пень предполагает потерю жидкости до 3% от массы тела, II степень — 4–6%, III степень — 7–9%, IV степень (декомпенсированное обезвоживание) — 10% и более.

Обезвоживание I степени выявляется наиболее часто, при этом многие симптомы болезни не выражены и заболевание носит abortивный характер. У некоторых больных отмечается продромальный период продолжительностью около суток, для которого характерны головокружение, недомогание, слабость, тошнота. Первым симптомом болезни является нарушение стула, который у 2/3 больных бывает водянистым и у 1/3 — кашицеобразным. У 5% больных стул может быть оформленным. Частота диареи от 5 до 10 раз в сутки. Длительность заболевания не более 3 суток. Испражнения не обильные. Рвота может быть примерно у половины заболевших. Кожа влажная, тургор сохранен. У 2/3 больных выявляется сухость слизистой оболочки рта. Нарушений гемодинамики нет.

Обезвоживание II степени регистрируется примерно у 20% больных. В большинстве случаев заболевания продромальный период либо не выражен, либо кратковременный. Заболевание характеризуется появлением жидкого стула, который быстро становится водянистым и у половины больных напоминает рисовый отвар. Рвота присоединяется в первые часы болезни, частота ее достигает до 10 раз в сутки. Общая потеря жидкости при II степени дегидратации в среднем составляет 5–6 л. Симптомы обезвоживания развиваются быстро. Характерны слабость, головокружение, обмороки, сухость во рту, жажда, осиплость голоса, снижение тургора кожи. У четверти больных отмечаются цианоз и акроцианоз. Температура тела нормальная либо субнормальная. Повышение температуры тела выявляется редко. Язык сухой. У половины больных отмечается тахикардия, у четверти — артериальная гипотония, в отдельных случаях олигурия. У некоторых больных появляются судороги икроножных мышц, кистей и стоп. При исследовании крови признаки гемоконцентрации минимальные ($Ht = 0,46–0,50$) вследствие компенсаторного разжижения крови. Электролитные изменения носят компенсированный характер. Чаще всего отмечаются компенсированный или субкомпенсированный метаболический ацидоз ($pH\ 7,36–7,40$;

$BE = -2,0–5,0$ ммоль/л), гипокалиемия, гипохлоремия.

Обезвоживание III степени выявляется у 10% больных холерой во время вспышек. Начало заболевания острое, и симптомы дегидратации развиваются быстро — через 10–12 ч. Частота стула до 20 раз в сутки, испражнения имеют вид рисового отвара. Рвота обильная, более 20 раз в сутки, рвотные массы напоминают рисовый отвар. У больных нарастающая слабость, сухость во рту, жажда, возбуждение, раздражительность, судороги мышц конечностей (чаще всего икроножных). У трети больных температура тела субнормальная. Кожа сухая, бледная. Черты лица заострены, глазные яблоки запавшие, наблюдается симптом «темных очков». Снижение тургора кожи выявляется у подавляющего большинства больных.

Голос изменен, осипший и ослаблен, характерна речь шепотом. Тоны сердца глухие, отмечаются тахикардия и артериальная гипотония. В 3/4 случаев имеет место олигурия, в 1/4 — анурия. Умеренно выражена гемоконцентрация ($Ht = 0,50–0,55$), отмечаются декомпенсированный метаболический ацидоз ($pH\ 7,30–7,36$; $BE = -0,5–10,0$ ммоль/л), гипокалиемия, гипохлоремия. Состояние больных при отсутствии интенсивной терапии ухудшается и может привести к летальному исходу.

Обезвоживание IV степени — наиболее тяжелая форма холеры, которую называют алгидной. Такую форму течения заболевания более целесообразно называть декомпенсированным обезвоживанием, так как организм не способен самостоятельно поддерживать водно-солевой баланс и деятельность функциональных систем. Заболевание характеризуется бурным течением, непрерывным обильным стулом и рвотой, с развитием гиповолемического шока, который является одним из проявлений болезни. Иногда с развитием пареза кишечника диарея и рвота могут прекращаться и жидкость скапливается в просвете кишечника. У больных состояние протрации, сознание сохранено. Судороги, общий цианоз, снижение тургора кожи, сухость слизистых оболочек выявляются у всех больных. Отмечаются гипотермия, отсутствие периферического пульса и артериального давления, тахипноэ, анурия и афония. Кожа холодная, липкая на ощупь. Цианоз приобретает фиолетово-черную окраску. Черты лица больного заострены,

глаза запавшие, синюшные круги под глазами (симптом «темных очков»), глазные яблоки обращены вверх, щеки вваливаются. Нос, скулы и подбородок резко выступают вперед — *facies cholericus*. Лицо и облик больного выражают страдание. Судороги мышц становятся частыми, периоды расслабления почти не выражены. При судорогах пальцев кистей наблюдается спазм в виде «руки акушера». У некоторых больных выявляется «конская стопа» или стопа застывает в резко разогнутом положении. Судороги мышц диафрагмы вызывают мучительную икоту.

У больных гипотермия, температура тела снижается до $34,5^\circ C$, кожа теряет эластичность — «руки прачки». Исход болезни определяют гемодинамические нарушения. Пульс нитевидный или не определяется, тоны сердца едва слышны, сердечные сокращения аритмичные. Дыхание учащено, поверхностное, аритмичное, 40–60 в минуту. В ряде случаев наблюдается дыхание типа Куссмауля. Анурия выявляется у всех больных. Для дегидратации IV степени характерны гемоконцентрация ($Ht > 0,55$), декомпенсированный метаболический ацидоз ($pH < 7,30$; BE превышает -10 ммоль/л), гипокалиемия (до $2,5$ ммоль/л). При исследовании системы гемостаза выявляются усиление I и II фаз свертывания, повышение фибринолиза, тромбоцитопения. Для периферической крови характерны эритроцитоз (до 7×10^6 в 1 мкл), лейкоцитоз (до $30–60 \times 10^3$ в 1 мкл с нейтрофилезом и сдвигом лейкоцитарной формулы влево). Повышается уровень мочевины и креатинина. На ЭКГ выявляются признаки легочной гипертензии с диастолической перегрузкой правых отделов сердца и тахикардией.

Иногда возможно еще более быстрое развитие дегидратации. В этих случаях дегидратационный шок развивается в течение нескольких часов (одних суток), и такую форму заболевания называют молниеносной.

Сухая холера протекает без диареи и рвоты, но с признаками быстрого развития гиповолемического шока — резким падением артериального давления, развитием тахипноэ, одышки, судорог, афонии, анурии.

Наиболее тяжелое течение холеры наблюдается у детей до 3 лет. Дети хуже переносят обезвоживание, и у них возникает вторичное поражение центральной нервной системы (заторможенность, клонические судороги, конвульсии, нарушение сознания вплоть

до развития комы). У детей трудно определить первоначальную степень дегидратации. Нельзя ориентироваться на относительную плотность плазмы вследствие относительно большого внеклеточного объема жидкости. Поэтому целесообразно при поступлении взвешивать детей для наиболее достоверного определения у них степени обезвоживания. Течение холеры у детей имеет некоторые особенности: частое повышение температуры тела, более выраженные апатия, адинамия, склонность к эпилептиформным припадкам, так как быстро развивается гипокалиемия. Заболевание длится от 3 до 10 дней, последующие проявления его зависят от адекватности регидратационной терапии. При возмещении потерь жидкости и электролитов нормализация физиологических функций происходит достаточно быстро и летальные исходы встречаются редко. Основные причины смерти при неадекватном лечении больных — это дегидратационный шок, метаболический ацидоз и уремия в результате острого некроза канальцев.

Наряду с тяжелым течением заболевания возможны стертые и субклинические формы болезни, которые выявляются при детальном обследовании носителей. В анамнезе у таких больных кратковременная диарея, стул 1–2 раза в сутки. Больных с субклинической формой заболевания выявляют в очагах холеры при обнаружении возбудителя в испражнениях, клинических симптомов заболевания у них нет, но при исследовании крови выявляется нарастание титра вибриоцидных антител.

Осложнения. Среди осложнений, обусловленных нарушениями кровообращения регионарного характера: инфаркт миокарда, тромбоз мезентериальных сосудов, острое нарушение мозгового кровообращения. Частым осложнением является пневмония, очаговая или сегментарная, у лиц старческого возраста — гипостатическая. К осложнениям надо отнести острую почечную недостаточность с преобладанием прerenальной формы. Экзикоз способствует развитию абсцессов, флегмон и рожи. Флебиты и тромбозы обусловлены длительной внутривенной регидратационной терапией.

Диагностика. В типично протекающих случаях заболевания в эндемичных очагах холеры диагноз не вызывает трудности. Диагностика становится

сложной, когда холера регистрируется в местности, где ее раньше не было, и должна быть обязательно подтверждена бактериологически. В очагах, где уже зарегистрированы случаи холеры, больные холерой и острыми кишечными заболеваниями должны выявляться активно на всех этапах оказания медицинской помощи, а также путем подворных обходов медицинскими работниками и санитарными уполномоченными. При выявлении больного с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта принимаются срочные меры для его госпитализации.

Основным методом лабораторной диагностики холеры является бактериологическое исследование испражнений и рвотных масс с целью выделения возбудителя. Если невозможно доставить материал в лабораторию в первые 3 ч после взятия, то используют среды-консерванты (щелочная 1% пептонная вода и др.). Материал собирают в индивидуальные отмытые от дезинфицирующих растворов судна, на дно которых помещают меньший по размерам, обеззараженный кипячением, сосуд или листы пергаментной бумаги. Выделения (10–20 мл) с помощью металлических ложек собирают в стерильные стеклянные банки или пробирки, закрывающиеся плотной пробкой. У больных гастроэнтеритом можно брать материал из прямой кишки при помощи резинового катетера. Для активного взятия материала используют ректальные ватные тампоны, трубки.

При обследовании реконвалесцентов и здоровых лиц, контактировавших с источниками инфекции, предварительно дают солевое слабительное (20–30 г магнезия сульфата). Все пробы для исследования доставляют в стерильной герметизированной посуде с сопровождающим. Каждый образец сопровождается направлением, в котором указывают имя и фамилию больного, название образца, место и время взятия, предполагаемый диагноз и фамилию забравшего материал. Ориентировочным тестом является микроскопия фиксированных окрашенных мазков испражнений и рвотных масс. Скопления вибрионов имеют вид стаяк рыб. Ускоренными методами исследования являются иммунофлуоресцентная микроскопия, метод раздавленной капли. Материалом исследования служат испражнения, рвотные массы, порции В и С желчи, секционный материал, вода, пища

и другие объекты внешней среды. Для выделения и идентификации чистой культуры используют среды обогащения, элективные и дифференциально-диагностические среды. Результаты экспресс-исследования получают через 2–6 ч (ориентировочный ответ), ускоренного анализа через 8–22 ч (предварительный ответ), полного анализа через 36 ч (окончательный ответ). Используются в качестве ускоренных методов диагностики иммобилизация и микроагглютинация вибрионов холерной сывороткой, ответ получают через несколько минут. Все эти исследования проводятся комплексно. Применяются серологические исследования крови (реакция нейтрализации, иммуноферментный анализ) у больных с типичной клинической картиной холеры, если холерный вибрион из кала и рвотных масс не выделяется. Определяют титры агглютининов, вибриоцидных антител и антитоксинов. При наличии титров антител (агглютининов 1:40, вибриоцидных антител 10–4, антиэнтеротоксинов — 30 антитоксических ед., антимембранотоксинов — 50 антитоксических ед.) следует заподозрить холеру. Положительным является результат при нарастании титров антител в парных сыворотках в 4 раза. Серологические методы исследования являются второстепенными и используются для ретроспективной диагностики.

Наличие *Vibrio cholerae* в кале подтверждается с помощью проведения лабораторных исследований. Применение нового диагностического экспресс-теста (ДЭТ) позволяет быстро тестировать пациентов. ДЭТ в настоящее время находится в процессе утверждения ВОЗ с целью его включения в перечень предварительно квалифицированных продуктов. В то же время, в случае положительных результатов ДЭТ, ВОЗ предлагает проводить повторное тестирование всех образцов, используя классические лабораторные методы исследования для подтверждения. Если вспышка болезни подтверждена, то достаточно проводить клиническое диагностирование на основе стандартного определения случая заболевания ВОЗ с дополнительным проведением тестирования в отдельных случаях заболевания с регулярными интервалами. ■

Окончание статьи («Лечение») читайте в следующем номере.

Коклюш у детей

Л. М. Панасенко, доктор медицинских наук, профессор

Е. И. Краснова, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Васюнина, доктор медицинских наук, профессор

НГМУ, Новосибирск

Ключевые слова: коклюшная палочка, *Bordetella pertussis*, цельноклеточная вакцина, АКДС, бактериологическая диагностика коклюша, флюоресцирующие антитела, противокашлевые препараты, бесклеточные вакцины.

До настоящего времени коклюш и его возбудитель остаются серьезной проблемой не только для России, но и для всего мира. По данным ВОЗ, в мире ежегодно заболевает коклюшем около 60 млн человек, умирает около 1 млн детей, преимущественно в возрасте до года.

Еще в 1928 году А. Стевонен так писал о коклюше: «Существует болезнь, особенно часто встречающаяся в детском возрасте, характеризующаяся приступами настолько жестокого кашля, что создается впечатление, будто ребенок задыхается; после кашля происходит отделение вязкой слизи. Эта болезнь приводит в отчаяние матерей, т. к. она причиняет много страданий ребенку из-за длительности ее течения». Первое описание коклюша было сделано в 1578 году Гийомом де Байю, который наблюдал в Париже эпидемию этого заболевания, протекавшего с большой летальностью.

Коклюш — острое инфекционное заболевание, вызываемое коклюшной палочкой с воздушно-капельным путем передачи инфекции, характеризующееся возникновением приступообразного кашля и развитием осложнений со стороны бронхолегочной и ЦНС.

В 1906 г. — Jules Bordet и Octave Gengou впервые выделили возбудителя коклюша — *Bordetella pertussis*. С 1920 г. в мире начинается регистрироваться заболеваемость коклюшем (150 на 100 тыс. населения, смертность — 6 на 100 тыс.). В 1926 г. зарегистрирована первая цельноклеточная вакцина против коклюша, 1927 г. — дифтерийный анатоксин, 1933 г. — столбнячный анатоксин. 1948 г. — начало массового использования первых комбинированных коклюшно-дифтерийно-

столбнячных вакцин, адсорбированных на алюминии (АКДС). Введение в 1959 г. обязательной вакцинации против коклюша позволило резко снизить заболеваемость данной инфекцией, в 1969 г. показатель заболеваемости в России составил 3 на 100 тыс. населения. В Новосибирске до середины 80-х годов сформировался 3-летний эпидемический цикл с повышением заболеваемости в течение 2 лет и годичным спадом, максимальное повышение отмечалось в 1978, 1979, 1981 и 1982 гг. (19,6, 14,0, 19,2 и 34,4 соответственно), минимальное — в 1974, 1977 и 1980 гг. (1,0, 3,6 и 10,6 соответственно). В 1984 г. в городе наметилась тенденция к интенсивному росту уровня заболеваемости с максимальным ее повышением до 160,2, минимальным — 25,5 (подъем — в 1984, 1990, 1991, 1993 гг.; спад в 1986, 1992 гг.). Аналогичная ситуация наблюдалась во всех регионах России. Общество неуязвимо против любой инфекции только в том случае, если 95% населения имеют напряженный иммунитет. С 1978 г. как в России в целом, так и в Новосибирске наметилась тенденция к снижению иммунной прослойки среди детского населения в связи с ростом числа детей с медицинскими отводами от вакцинации, что привело к подъему заболеваемости коклюшем и увеличению доли (до 50–70%) заболевших из числа непривитых) детей. В 1979 г. медицинские отводы от коклюшного компонента были даны 12,2% детей, в 1990 г. — уже 40,5%, а в 1994 г. 60,2% детей первого года жизни прививались АДСМ-вакциной (без коклюшного компонента). Если в 1968 г. удельный вес непривитых детей среди заболевших коклюшем составил 50%, то в конце 70-х годов он возрос до 70%, а в 1993 г. составил 80%, что подтверждает вовлечение в эпидемический процесс именно непривитых детей.

Низкий уровень привитости связан с увеличением числа медицинских отводов из-за неблагополучного преморбидного фона (поражение ЦНС, врожденная патология, аллергические заболевания), а также отказа родителей от прививок. Другими причинами роста заболеваемости коклюшем являются несвоевременное проведение противоэпидемических мероприятий вследствие поздней диагностики заболевания, а также тактические и терапевтические ошибки врачей. Этому способствуют не только трудности диагностики легких и стертых форм коклюша, особенно при наличии сопутствующей вирусной инфекции, но и снижение настороженности педиатров в отношении коклюша [1].

С 1995 г. с введением в практику здравоохранения рекомендаций по вакцинации против коклюша с пересмотром перечня медицинских отводов, резко сокращается количество АДСМ-вакцинаций (т. е. без коклюшного компонента), что, несомненно, отразилось и на заболеваемости. В 2010 г. заболеваемость в Новосибирске составила 25,1, а в среднем по РФ — 15,8 на 100 тыс. населения. Если в допрививочное время болели, в основном, дошкольники, то в настоящее время основную долю заболевших коклюшем составляют дети школьного возраста, а также дети первых месяцев жизни (как правило, это младшие братья либо сестры заболевших коклюшем школьников, которые еще не успели получить законченный курс вакцинации). У детей школьного возраста с течением времени происходит ослабление поствакцинального иммунитета, поэтому они заболевают коклюшем, но болезнь протекает чаще в легкой и атипичной форме с синдромом длительного кашля. Дети первого года жизни, наоборот, болеют тяжело, не имея защиты про-

тив данного возбудителя. Летальные исходы при современном коклюше единичны и возникают только у детей первого полугодия жизни при наличии отягощенного состояния, наслоении вторичной инфекции или серьезных ошибок в лечении [2, 3]. Помимо активной иммунизации, уменьшение распространения и тяжести коклюша обусловлено тем, что на протяжении последних десятилетий произошла смена более вирулентного и токсичного штамма коклюшного микроба 1.2.3 на менее вирулентный и токсичный штамм 1.0.3. Две основные причины сохраняющейся заболеваемости на сегодняшний день — недостаточный процент вакцинированных против коклюша, особенно среди детей первого года жизни, и ослабление поствакцинального иммунитета у детей школьного возраста. Маской коклюша у взрослых является длительный кашель. Как показали исследования зарубежных авторов последних 10 лет, у 26% взрослых с подобной клиникой после лабораторного исследования мокроты подтверждается диагноз коклюша [4].

Базисным патогенетическим механизмом при коклюше по-прежнему является адгезия возбудителя на слизистой оболочке трахеи и бронхов. Помимо коклюшного токсина, бордетелла также продуцирует ряд других вирулентных факторов, включая волокнистый гемагглютинин, пертактин, фимбрии, которые способствуют выживанию бактерий в дыхательных путях с помощью прикрепления к реснитчатым эпителиальным клеткам, макрофагам и нейтрофилам. Исследованиями последних лет показано, что коклюшная палочка не только привязывается к эпителиальным клеткам и размножается вне клеток, она также перемещается и выживает внутри макрофагов, предоставляя косвенное свидетельство важной роли клеточно-опосредованного иммунитета при защите. Бронхогенное распространение бордетелл идет вплоть до бронхиол и альвеол (бактериемии не бывает).

Термостабильный токсин — это главный индуктор пароксизмальной фазы заболевания, определяющей клиническую специфику, именно его называют коклюшным токсином (син. «лимфоцитозстимулирующий фактор», «пертуссиген», «фактор активации островковой функции поджелудочной железы», «гистаминсенсibiliзирующий

фактор»). Под действием коклюшного токсина происходит спазм бронхов и повышение тонуса периферических сосудов кожи, генерализованный судостный спазм с повышением артериального давления (АД). Продукты жизнедеятельности коклюшной палочки вызывают длительное раздражение рецепторов афферентных волокон блуждающего нерва (импульсы попадают в дыхательный центр ЦНС). Ответная реакция — кашель (по типу безусловного рефлекса), который вначале имеет характер обычного трахеобронхиального. Патогномоничный симптом коклюша — приступообразный судорожный кашель за счет тонической судороги дыхательной мускулатуры.

Бордетеллы обладают уникальным бронхотропным эффектом в эволюции пароксизмального кашля: он отсутствует в катаральной фазе на пике максимальной колонизации бордетеллами бронхов, но сохраняется в том периоде, когда бактерий становится мало или они совсем не обнаруживаются. Остаются воспалительные изменения в слизистой оболочке бронхиального дерева, которые повышают реактивность к раздражителям, безвредным для нормального респираторного тракта. При легких формах коклюша поражаются верхние отделы дыхательного тракта, при более тяжелых — весь бронхиальный тракт вплоть до бронхиол.

Постоянные импульсы с рецепторов эпителия дыхательных путей поступают в продолговатый мозг, где формируется застойный очаг возбуждения с признаками доминанты по А.А.Ухтомскому в предсудорожном периоде, однако наиболее ярко его признаки выражены в судорожном периоде, особенно на 2–3 неделе.

В связи с поражением ресничек и связанным с этим нарушением очищения слизистой от экссудата в просвете бронхов скапливается большое количество густой и вязкой мокроты, нарушается дыхательная функция, особенно выдох. Результатом этого является эмфизема и застой лимфо- и кровообращения. Расстройства легочного кровообращения являются одним из проявлений нарушений периферического кровообращения, характерного для коклюша. Они выражаются в спазме как мелких, так и более крупных сосудов, нарушении скорости кровотока, повышении проницаемости сосудов, изменениях венозного и артериаль-

ного давления. Нарушения дыхания и кровообращения вызывают гипоксию, являющуюся одним из тяжелых проявлений коклюша. Гипоксия имеет особенно большое значение в этиологии расстройств ЦНС, усиливая изменения, вызванные непосредственным воздействием коклюшного токсина. Возможны изменения в области гипоталамуса, поражения адреналовой системы и тимуса.

Особенно тяжело коклюш протекает у новорожденных детей, у которых имеет целый ряд таких особенностей, которые позволяют отнести это заболевание к числу наиболее тяжелых в данной возрастной группе [5].

Течение инфекции у новорожденных во многом зависит от их исходного состояния, в частности от поражения ЦНС. При его отсутствии коклюш часто протекает достаточно типично.

У детей с поражением ЦНС имеется ряд особенностей:

1. Резко сокращается катаральный период.
2. Заболевание часто протекает при наличии слабого кашлевого толчка, почти без репризов, нередко наблюдается остановка дыхания и общий цианоз кожного покрова.
3. У части больных длительное время единственным проявлением болезни является внезапное «посиление».
4. Продолжительные приступы часто заканчиваются судорогами.
5. Важным показателем тяжести коклюша у таких детей является апноэ, приступы которого в разгар болезни регистрируются до 80% случаев (без патологии ЦНС — у 20–45% детей).
6. У новорожденных выраженное влияние гипоксии способствует поражению определенных участков головного мозга, проявляющееся разнообразными симптомами, среди которых наиболее тяжело протекает расстройство глотания. Обычно на 20–25 день болезни на фоне выраженной дыхательной недостаточности, частых приступов кашля и апноэ появляется поперхивание во время кормления, попадание пищи в полость носа, пища длительно может оставаться во рту (симптом жвачки).
7. Если гипоксический фактор приводит к нарушению связей между полушариями и каудальной группой нервов, могут возникать признаки псевдобульбарного паралича.

8. У новорожденных с внутричерепной родовой травмой коклюш часто осложняется пневмонией. В генезе пневмоний не исключен фактор аспирации пищи.

9. Возможна кратковременная дисфункция кишечника. Этот симптом обусловлен распространением стимулирующего влияния ЦНС на перистальтику кишечника и является показателем тяжести коклюша в данной возрастной группе.

Актуальность своевременной клинической диагностики определяется тремя положениями. Во-первых, болезнь развивается постепенно и дает классическую манифестацию клинической картины только на 1–2 неделе, поэтому бактериологическая диагностика коклюша, как правило, запаздывает, вследствие чего ее результаты зачастую бывают отрицательными; во-вторых, коклюш у детей раннего возраста часто протекает атипично — при отсутствии приступов спазматического кашля и репризов. В-третьих, имеется сходство специфических клинических проявлений (спазматического кашля) при коклюше с таковыми при хламидиозе, микоплазмозе, неинфекционной патологии бронхолегочной системы у детей и др. Вышеуказанные аспекты ставят проблему точной верификации возбудителя для определения этиологически обоснованных подходов к лечению.

До сих пор основными критериями постановки диагноза в катаральном периоде являются клинко-лабораторные признаки коклюша:

- 1) эпидемиологический анамнез (контакт с длительно кашляющими людьми);
- 2) постепенное начало заболевания на фоне нормальной или субфебрильной температуры при удовлетворительном состоянии больного;
- 3) отсутствие выраженных катаральных явлений;
- 4) длительное, в течение 1–2 недель, покашливание, усиливающееся со временем;
- 5) отсутствие эффекта от проводимой симптоматической терапии;
- 6) скудность аускультативных данных;
- 7) наличие гематологических изменений — лейкоцитоз, лимфоцитоз при нормальной СОЭ или изолированный лимфоцитоз у старших и привитых детей;
- 8) наличие бактериального посева *Bordetella pertussis*.

Период судорожного кашля

- Длится от 2–3 до 6–8 недель.

• Приступ кашля — следующие друг за другом кашлевые толчки на выдохе, прерываемые свистящим судорожным вздохом — репризом, возникающим при прохождении воздуха через суженную голосовую щель (вследствие ларингоспазма). В конце приступа происходит отхождение густой вязкой стекловидной слизи, мокроты. Рвота.

• Возможны пароксизмы — приступы кашля на коротком отрезке времени. В периоде спазматического кашля клиническая диагностика коклюша может быть затруднена наличием коклюшеподобного синдрома при ряде инфекционных, в том числе вызываемых RS-вирусами, *Mycoplasma pneumonia*, *Haemophilus influenzae*, а также соматических заболеваний и состояний (легочная форма муковисцидоза, лейкозы, лимфогранулематоз, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и др.).

Наиболее частым осложнением коклюша является пневмония. Остановимся на факторах, способствующих развитию пневмоний. Уже само состояние дыхательного тракта при коклюше является предрасполагающим к развитию пневмоний:

- Это, прежде всего, воспалительные изменения слизистой оболочки дыхательных путей и альвеолярного эпителия.
- Нарушение дренажной функции бронхов и бронхиол, их спазм, задержка слизи с образованием слизисто-эпителиальных пробок и участков ателектаза, откуда чаще всего и начинается воспалительный процесс, сопровождающийся развитием эмфиземы легких.
- Изменение функции дыхательной мускулатуры.
- Застойные явления в малом круге кровообращения и развитие гипоксемии и гипоксии.

Развитию пневмоний способствуют следующие преморбидные состояния: недоношенность, гипотрофия, дисбактериоз, диатез, анемия, а также иммунная дисфункция, развивающаяся при коклюше (в большей степени недостаточность гуморальных механизмов защиты у детей всех возрастных групп).

Классическим методом лабораторного подтверждения коклюша по-прежнему остается выделение чистой культуры возбудителя. Материалом для исследования служит носоглоточная слизь. Самый лучший результат бактериологического выделения возбудителя, полученный в идеальных условиях,

составляет 80%, в клинической практике он гораздо ниже. Так, по данным отечественных исследователей, процент бактериологического подтверждения у больных коклюшем в основном не превышает 10% и в редких случаях доходит до 30%. Неудачи при выделении возбудителя связаны с особенностью микроорганизма и его медленным ростом, низким качеством питательных сред, поздним обследованием больных, контаминацией исследуемого материала другими микроорганизмами, неправильным взятием исследуемого материала, применением антибактериальных препаратов до начала бактериологического обследования.

Бактериологическая диагностика коклюша

«Золотой стандарт» диагностики коклюша (ВОЗ):

- Материал: назофарингиальный аспират/мазок из обеих носовых ходов (из задней носоглотки, не из гортани!).
- Метод забора: тампон с дакреном/альгинатом кальция (не ватой!).
- Непосредственный посев на среду и культивирование или перенос в транспортную среду (REGAN-LOWE, хранение при 37 °C не более суток).
- Транспортировка в лабораторию при температуре окружающей среды возможна только в специальной транспортной среде.
- Посев на REGAN-LOWE или BORDET-GENGOU агар с цефалексином (40 мг/мл).

Низкий процент бактериологического подтверждения при коклюше побудил исследователей к разработке более чувствительных тестов индикации возбудителя, и в начале 60-х годов появился новый метод определения коклюшного микроба с помощью флюоресцирующих антител. Материалом для исследования служит носоглоточная слизь, мазки обрабатываются по общепринятой методике для флюоресцентной микроскопии. Успешное применение данного теста возможно до 4–5 недели заболевания на фоне лечения антибиотиками, но при использовании качественных реагентов и высокой квалификации персонала, в противном случае очень высок процент ложноположительных результатов. Учитывая вышеизложенное, метод рекомендуется в качестве дополнительного и редко используется в практической медицине.

В иммуноферментном анализе (ИФА) используют очищенные белковые антигены *B. pertussis* для измерения сывороточных иммуноглобулинов классов G, M, A после болезни или вакцинации. ИФА является чувствительным, специфичным, относительно недорогим тестом и требует небольшого количества сыворотки. Однако точность теста зависит от чистоты используемых антигенов. В настоящее время определение антител к КТ методом ИФА широко используется в лабораторной диагностике коклюша большинства стран с развитой системой здравоохранения.

С 1999 г. в Новосибирске разработана и апробирована полная методика детекции ДНК *B. pertussis* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием коммерческих тест-систем фирмы «ДНК-технология» (Москва) (специализированная лаборатория ДНК-диагностики Новосибирского НИИ туберкулеза). Преимущества метода ПЦР по сравнению с бактериологическим:

1. Методом ПЦР достигается предельно возможная чувствительность — до одного возбудителя в пробе, что позволяет получить положительный результат в течение 6 недель от момента заболевания на фоне проводимой антибактериальной терапии.
2. Специфичность метода колеблется от 85% до 100%, в связи с чем контаминация исследуемого материала посторонней микрофлорой не влияет на результат.
3. Быстрое получение результатов анализа — в течение одного дня. В настоящее время ПЦР мокроты можно считать альтернативой бактериологическому методу выделения возбудителя.

Таким образом, проблема лабораторной диагностики коклюша у детей еще далека от окончательного разрешения. Опыт предыдущих исследований позволяет утверждать, что для достоверной лабораторной диагностики коклюша должно использоваться несколько взаимодополняющих тестов. Наиболее эффективной считается комбинация методов индикации возбудителя (бактериологический и ПЦР мокроты).

Лечение коклюша

Терапия больных коклюшем включает два основных этапа:

- 1) купирование острых проявлений коклюшной инфекции;

- 2) профилактика развития осложнений и неблагоприятных последствий.

Из осложнений I этап должен предотвратить: развитие задержек и остановок дыхания, судорожный и геморрагический синдромы, специфические изменения со стороны бронхолегочной системы.

На II этапе характер терапии определяется опасностью развития у больных коклюшем бактериальных осложнений.

На первом этапе наиболее важным является воздействие на возбудитель коклюша — раннее назначение антибактериальной терапии в сочетании с правильной организацией режима, ухода и питания. Питание должно быть полноценным, физиологическим в зависимости от возраста. Грудным детям показано сцеженное грудное молоко, адаптированные смеси.

Рекомендуется увеличение числа кормлений на 1–2 раза в сутки с уменьшением разового объема. После рвоты через 10–15 минут ребенка нужно докармливать. Объем потребляемой жидкости должен быть физиологическим. Необходим контроль за весом кривой.

Особенно важным является режим работы коклюшного отделения, исключающий возможность вторичного инфицирования: одномоментное заполнение палат, изоляция больных с осложнениями неспецифического характера, госпитализация детей первого года жизни в отдельную палату.

Важное значение имеет психоэмоциональный покой: устранение внешних раздражителей, более продолжительный сон, прогулки на свежем воздухе (при температуре не ниже -12°C), госпитализация с матерью. Необходимо обучить мать методам дыхательной гимнастики, научиться отвлекать ребенка от кашля, не пугаться его приближения, первой помощи при апноэ.

Клинические показания для госпитализации:

- 1) средняя и тяжелая степени тяжести;
- 2) осложненное течение;
- 3) тяжелые сопутствующие заболевания, независимо от степени тяжести коклюша;
- 4) возраст (дети до года, непривитые против коклюша).

Эпидемиологические: из закрытых лечебных учреждений, домов ребенка, общежитий и т. п., социально неблагополучных семей.

Лечение больных коклюшем определяется степенью тяжести болезни.

Алгоритм лечения больных

в зависимости от тяжести болезни:

При легкой форме (у привитых, детей старшего возраста)

Антибактериальная терапия показана детям раннего возраста, а также с хроническими очагами инфекции. Препаратами выбора являются макролиды: эритромицин в возрастной дозировке, обычно per os 5–7 дней; азитромицин 10 мг/кг/сут за час до еды или через два часа после еды № 3–5.

В качестве патогенетической и симптоматической терапии показаны успокаивающие препараты: настой валерианы 5–10,0 мл 3–4 раза в сут. В зависимости от возраста; настойка валерианы, пустырника, пиона — капля на год жизни 3–4 раза в сут, 7–10 дней.

Хороший эффект от использования спазмолитических средств: микстура с экстрактом белладонны — 0,015, глюконатом кальция 5% — 100,0 по 5–15,0 мл 3 раза/сут, 7–10 дней.

Витамины А, С, Р в возрастных дозировках.

Десенсибилизирующая терапия показана при наличии аллергии.

При среднетяжелой форме

Определяющим при выборе антибактериальной терапии является наличие или отсутствие бактериальных осложнений. При неосложненном течении препаратами выбора остаются макролиды; при развитии пневмоний назначаются цефалоспорины III поколения, комбинации антибактериальных препаратов в зависимости от необходимости.

Назначение симптоматической и патогенетической терапии должно обеспечить выполнение следующих задач: улучшение мукоцилиарного клиренса, воздействие на кашель, уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты, противодействие бронхоконстрикции, улучшение отхождения мокроты.

Важное место занимают бронхолитические препараты, вводимые посредством небулайзера, что способствует более глубокому проникновению в бронхолегочную систему: Беродуал из расчета 1 капля на кг массы, Лазолван 0,5–2,0 мл в зависимости от возраста 2–4 раза в сут. Показаны также Бромгексин, Бронхикум, Стоптуссин, Синекод, Эуфиллин 2–4 мг/кг/прием и др. в возрастных дозировках.

При наличии очень тяжелого приступообразного кашля с целью умень-

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

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: ТИПИЧНЫЕ ОШИБКИ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Мельниченко Г.А., Удовиченко О.В., Шведова А.Е.

Издательство: ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

В книге обсуждаются частые ошибки в диагностике и лечении заболеваний эндокринной системы. Отдельные главы посвящены болезням гипофиза, щитовидной железы, паращитовидных желез, ожирению, остеопорозу и др. В главе «Сахарный диабет» описываются, в частности, многие неверные представления об инсулинотерапии, диете, диабетической стопе. Кроме того, в отдельной главе даются некоторые рекомендации по ведению беременности при различных болезнях эндокринной системы.

СПРАВОЧНИК ГИНЕКОЛОГА-ЭНДОКРИНОЛОГА

Тумилович А.Г., Геворкян М.А.

Издательство: ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

В справочнике в краткой форме представлены современные данные о структуре и функции репродуктивной системы, биологических свойствах половых гормонов, патогенезе и клинических проявлениях эндокринных нарушений гормональной и генеративной функции. Изложены информативные диагностические методы выявления гинекологической патологии, наиболее эффективные методы гормональной терапии, а также современные вспомогательные репродуктивные технологии. В приложении представлены гормональные и метаболические показатели нормы, функциональные пробы, эхокопические параметры матки и яичников в норме и патологии, а также список современных гормональных препаратов, применяемых для контрацепции и заместительной гормональной терапии.

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 декабря 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 № 10 / 11

Пожалуйста, заполните печатными буквами:

Ф. И. О. _____ полностью	Адрес _____ страна, индекс, нас. пункт, область, улица, дом/корп./кв.
Место работы _____	
Должность _____	
Специальность _____	Телефон _____
	Оплаченная сумма _____
	Прошу оформить подписку на журнал «Лечащий Врач» _____

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

шения количества приступов и их продолжительности можно использовать нейроплегические средства: Пипольфен 2,5%, 0,5–1,0 мг/кг/сут в течение 5–7 дней, Седуксен 0,5% — 0,5–1,0 мг/кг/сут, как правило, перед ночным и дневным сном. Доза подбирается индивидуально: достаточная, если после введения препарата ребенок засыпает через 10–15 минут и дневной сон продолжается 2,5–3 часа, а ночной 6–8 часов.

Противокашлевые препараты не эффективны при коклюше, но иногда используются при мучительном сухом кашле: глауцина гидрохлорид 1 мг/год на прием 3 раза/сут, 7–10 дней; Лепонтон, Стоптуссин в возрастных дозировках; препараты кодеина противопоказаны. Со 2-й недели спазматического периода показаны массаж и дыхательная гимнастика, мы наблюдали положительный эффект от использования иглорефлексотерапии по китайской методике № 7–10.

Оценка клинико-иммунологической эффективности и безопасности различных схем иммуномодулирующей терапии (ИМТ) и их целесообразности для профилактики осложнений при коклюше проводилась в сравнительном нерандомизированном открытом исследовании (МБУЗ ДГКБ № 3, 1995–2005 гг.). При решении вопроса о времени включения ИМТ в комплексную терапию коклюша, мы руководствовались следующими положениями: учитывая, что иммунная дисфункция развивается уже в начале спазматического кашля, то иммуномодуляторы следует назначать с самого начала лечения. По мнению В. И. Кириллова [6] при бактериальных инфекциях ИМТ следует назначать одновременно с антибиотиками. В этом случае по возбудителю наносится «двойной» удар: антибиотик снижает функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает активность фагоцитирующих клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма и одновременно проводится профилактика бактериальных осложнений [7, 8].

Наиболее эффективной оказалась комбинация препаратов: нуклеинат натрия в возрастной дозировке 3 раза в день после еды в течение 2 недель и ИРС-19 по 1 ингаляции в каждую ноздрю 2–3 раза в день в течение месяца.

Тяжелые формы наблюдаются преимущественно у новорожденных, детей раннего возраста и у старших детей,

не привитых против коклюша с неблагоприятным преморбидным фоном.

В качестве этиотропной терапии чаще используются комбинации макролидов, цефалоспоринов III–IV поколений и др.

Наряду с аэротерапией, жизненно необходимой является оксигенотерапия, проводимая в кувезе или кислородной палатке (оптимальная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси до 40%, при температуре 28–30 °С, относительная влажность — 80–90%) в течение 30–40 минут несколько раз в день.

Дополнительно к терапии, используемой у пациентов со среднетяжелыми формами, бывает оправдано применение гормонов. Их назначение обосновывается мембранозащитным эффектом, способствующим понижению проницаемости сосудов и уменьшению отека мозга, снижению метаболических нарушений, связанных с гипоксией, а также с заместительной функцией в защите организма от функционального истощения надпочечников: преднизолон из расчета 2–5 мг/кг/сут, гидрокортизон — 5–10 мг/кг/сут, 3 раза, в/м, 3–5–7 дней. При необходимости назначается дегидратационная терапия: Лазикс (фуросемид) 1–3 мг/кг/сут коротким курсом. Детям с патологией ЦНС показаны препараты, улучшающие мозговое кровообращение (Трентал, Кавинтон).

Другие принципы терапии соответствуют лечению больных средней степени тяжести, но проводятся более энергично.

Профилактика коклюша

Так как иммунитет к коклюшу не передается трансплацентарно, показана специфическая профилактика АКДС всем детям в возрасте от трех месяцев до трех лет. Курс вакцинации состоит из трех внутримышечных инъекций препарата (0,5 мл каждая) с интервалом 1,5 мес. Ревакцинацию АКДС-вакциной проводят однократно через 1–1,5 года после законченной 3-кратной вакцинации. Прививки АКДС-вакциной детям старше трех лет не проводят. Развернувшаяся в последние годы полемика о вреде вакцинации АКДС-вакциной значительно отразилась на прививочной работе. В настоящее время существует только три противопоказания для вакцинации данной вакциной:

1) тяжелая реакция на первую вакцинацию в виде повышения температуры

выше 40,5 °С, пронзительный крик и неукротимый продолжительный плач в течение трех и более часов, анафилактическая реакция или отек Квинке;

2) прогрессирующие онкологические заболевания или прогрессирующие поражения ЦНС;

3) активный туберкулез.

При наличии побочных реакций или в качестве альтернативы могут использоваться бесклеточные вакцины Инфанрикс («Глаксо Смит Кляйн», Бельгия) или Пентаксим («Санофи Пастер», Франция). Сроки вакцинации и ревакцинации те же, возможно использование у детей старше трех лет.

Вакцины соответствуют требованиям ВОЗ в отношении производства субстанций биологического происхождения и вакцин против дифтерии, столбняка и коклюша, а у Пентаксима дополнительно к перечисленным — против полиомиелита и гемофильной инфекции [9]. ■

Литература

1. Бабченко И. В., Курова Н. Н., Ценева Г. Я. Коклюшная инфекция в условиях антигенного дрейфа *Bordetella pertussis* // Вопросы современной педиатрии. 2006. № 6. С. 24–27.
2. Петрова М. С. и др. Коклюш и цитомегаловирусная инфекция у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. № 5. С. 57–61.
3. Намазова Л. С., Геворкян А. К., Галеева Е. А. Is pertussis a problem for the Russian pediatrics? Can we overcome it? // Педиатрическая фармакология. 2006. № 4. С. 6–9.
4. Crespo I. Epidemiology of pertussis in a country with high vaccination coverage // Vaccine. 2011. Vol. 29, № 25. P. 4244–4248.
5. Zouari A. The new health legacy: When pertussis becomes a heritage transmitted from mothers to infants // J. Med. Microbiol. 2011. Vol. 29, № 3. P. 613–619.
6. Кириллов В. И. Клиническая практика и перспективы иммунокорректирующей терапии: обзорный материал // Практикующий врач. 1998. № 12. С. 9–12.
7. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Андропова Т. М. Отечественные иммуномодулирующие лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения // Лечащий Врач. 1998. № 4. С. 46–51.
8. Манько В. М., Петров Р. В., Хаитов Р. М. Иммуномодуляция: история, тенденция развития, современное состояние и перспективы // Иммунология. 2002. Т. 23. № 3. С. 132–138.
9. Вакцины для профилактики коклюша (Позиция ВОЗ) // Педиатрическая фармакология. 2008. № 1. С. 91–94.

Персонализированная медицина в педиатрии: перспективы и реалии

Е. Ю. Радциг, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Ключевые слова: персонализированная медицина, детский возраст, безопасность лекарственных средств, гомеопатия, комплексные гомеопатические препараты, Оциллококцинум, Стодаль.

Все чаще в последнее время в специальной литературе, на конгрессах и конференциях обсуждаются проблемы и причины развития неблагоприятной побочной реакции (НПР) на фоне приема различных лекарственных средств (ЛС) и способы избежать подобного. XX век, а точнее технологии, появившиеся в это время, значительно разнообразили количество и формы выпуска ЛС. Согласно регламенту, каждое оригинальное ЛС обязательно проходит целый ряд исследований, посвященных не только его эффективности, но и безопасности. Многочисленные отчеты содержат данные и о безопасности и переносимости обычных (указанных в инструкции) доз конкретного препарата в различных по численности популяционных выборках. Обязательным является описание переносимости оцениваемого препарата с указанием количества и описания НПР.

На практике же врач имеет дело с индивидуальным больным, т.е. он лечит конкретного пациента, который может достаточно разнообразно реагировать на стандартную лекарственную терапию. Более 75% ЛС разрешено к использованию у детей, но применение их продолжает вызывать интерес у специалистов.

Неблагоприятные реакции на ЛС стоят на 5-м месте среди причин смертности в США [1]. По данным американской статистики более 2 млн неблагоприятных реакций

приводят к госпитализации и более 100 тысяч летальных исходов из-за НПР наблюдается среди госпитализированных пациентов в год. Стоимость лечения неблагоприятных реакций составляет 78–117 миллиардов долларов в год, что превышает ежегодную стоимость всех затрат на лечение. В 30% случаев НПР приводят к длительной и стойкой нетрудоспособности или смерти, ежегодно 26 тысяч детей умирают из-за НПР [1]. В Объединенном Королевстве неблагоприятные реакции на прием ЛС составляют 7% среди всех госпитализаций в стационар и в среднем встречаются у 15% (11–22%) госпитализированных пациентов.

У детей, особенно грудного и раннего возраста, повышен риск развития тяжелых НПР на прием ЛС. 11–15% детей госпитализируются в стационары. Этот процент выше среди детей с различными онкологическими заболеваниями. Несмотря на вышеприведенные данные, есть большой недостаток знаний о механизме и причинах развития НПР у детей. Одна из них — становление и созревание различных систем, в том числе принимающих участие в метаболизме ЛС в организме, поэтому нельзя лечить ребенка как уменьшенную копию взрослого пациента. Самые юные пациенты не могут оценить или точно выразить оценку собственной переносимости ЛС. В ряде случаев отмечается недостаточность «детских» форм выпуска препарата [1, 2].

Вопросы эти актуальны, поэтому в ряде стран (Канада) формируются национальные сети «лекарственной

безопасности» [1]. В основу их создания легла гипотеза, что значительную часть серьезных НПР вызывают наследственно детерминированные отличия в генах лекарственного метаболизма. Поэтому определение генетических факторов, вызывающих специфические НПР, и разработка специальных диагностических тестов позволят предотвратить и избежать подобных серьезных НПР, не препятствуя получению (приему) больными ЛС. На сегодняшний день существует несколько способов проспективного клинического генотипирования, причем быстрого (результат в пределах 24 часов). Авторы [1] полагают данный метод (названный фармакогеномикой) перспективным при проведении химиотерапии, изучении потенциальной ото- и кардиотоксичности. Способы достижения цели различны: назначение альтернативного препарата, изменение дозы стандартно назначаемого ЛС, усиление мониторинга за пациентами из групп риска по развитию НПР, превентивные меры (прием антидотов против продуктов обмена ЛС, вызывающих серьезные НПР). Таким образом, новые технологии дадут возможность уточнить причины НПР на генетическом уровне, предотвратить их, снизить затраты на лечение и существенно повысить его безопасность. Фармакогеномика предлагается как один из способов перехода к персонализированной медицине, своего рода прообразу (идеалу) медицины будущего. Данный путь интересен, но пока больше теоретически, так как не доступен широкому кругу врачей, особенно амбулаторного звена.

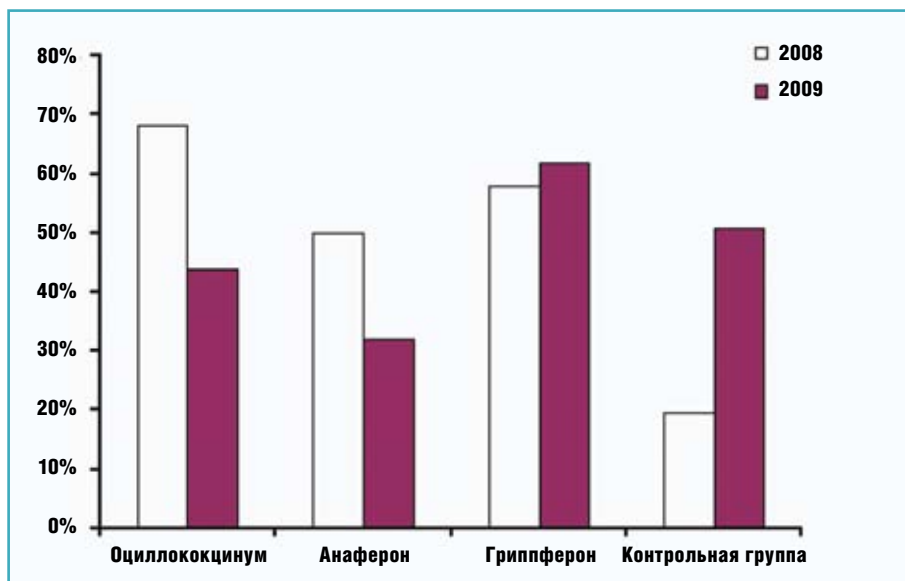


Рис. 1. Заболеваемость детей в организованных детских коллективах на фоне проводимых профилактических мероприятий

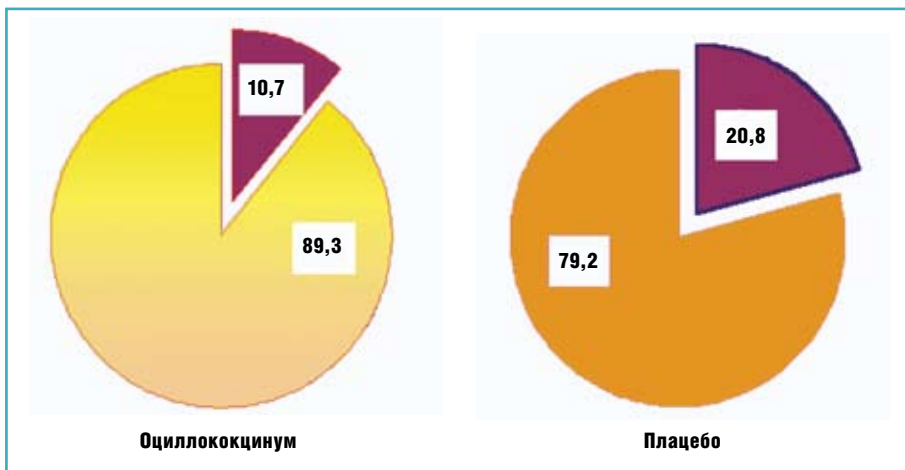


Рис. 2. Профилактическая эффективность препарата Оциллококцидум у детей грудного и раннего возраста



Рис. 3. Эффективность препарата Стодаль в терапии острого кашля у детей

Но на фармацевтическом рынке РФ есть целая группа ЛС, которая практически не вызывает развития НПР и подбирается строго индивидуально. Речь идет о гомеопатических препаратах.

В последние десятилетия ведущие профессиональные медицинские журналы регулярно публикуют статьи о гомеопатии, о ключах к ново-

му пониманию человека и его взаимодействию с окружающей средой и о том, что в сочетании с современными медицинскими технологиями она принесет большую пользу пациентам. Разведения гомеопатических препаратов (высокие, «не материальные») противостоят общепринятым терапевтическим дозам (с макро- и молекулами). В результате

запускается целый каскад реакций, которые приводят к саморегулированию функций как отдельных органов и систем, так и целостного организма. Поэтому классическим является подбор одного препарата, индивидуального для каждого конкретного больного во всей взаимосвязи его психических и физиологических проявлений. В то же время в практике врачей-гомеопатов использование двух и более простых лекарственных веществ стало обычным. Поочередное или одномоментное их назначение, в сущности, мало чем отличается от назначения комплексного гомеопатического препарата. Комплексные гомеопатические препараты, представленные в настоящее время на фармацевтическом рынке РФ, вне зависимости от места производства, проходят обязательную государственную регистрацию с выдачей номерного регистрационного удостоверения. В отличие от классических гомеопатических препаратов, часто они выпускаются в лекарственных формах, привычных для врачей-аллопатов, и имеют конкретные разовые и/или курсовые дозы.

Показания к применению комплексных гомеопатических препаратов различны, получили широкое распространение они и в педиатрической практике. Высокая эффективность и безопасность делают перспективным использование их в профилактике наиболее распространенной патологии — острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). В отличие от гриппа, многообразие возбудителей делает невозможным проведение специфической профилактики данной патологии. Особую группу риска составляют дети в организованных детских коллективах, грудного и раннего возраста.

Оценка эффективности и безопасности одного из таких препаратов — Оциллококцидума проводилась неоднократно [3, 4] (рис. 1, 2). В отличие от других препаратов, для профилактики достаточно принимать препарат Оциллококцидум 1 раз в неделю, независимо от возраста. Если же появились симптомы ОРВИ, то в первые сутки болезни препарат принимают 3 раза, а в следующие трое суток — два раза в день (утром и вечером).

Многокомпонентность состава делает перспективным использование другого гомеопатического препарата, сиропа Стодаль, в лечении различных

видов кашля, в том числе и в ситуациях, когда использование аллопатических ЛС не оказало должного эффекта. Чаще это встречается при терапии хронического кашля, который по данным литературы [5] наблюдается у 7–10% детей. В определенном проценте случаев такие пациенты уже принимали аллопатические противокашлевые препараты. Гомеопатические противокашлевые препараты в течение ряда лет присутствуют на фармацевтическом рынке РФ, но назначение их как стартового средства встречается не так часто, хотя проведено несколько исследований [6, 7], доказывающих их эффективность у разных групп пациентов (рис. 3, 4). Дозировки препарата стандартны (взрослым по 1 столовой ложке, детям до 12 лет по 1 чайной ложке 3–5 раз в день), а вот длительность курса различна. При остром кашле она составляет 5–7 дней, а в случае хронического кашля целесообразно пролонгировать прием препарата до 10–14 дней.

Интерес к гомеопатическому методу лечения растет из года в год. Комплексные гомеопатические препараты помогают более широкому кругу

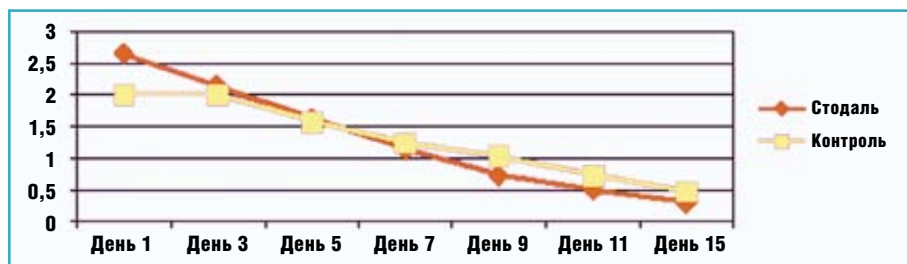


Рис. 4. Эффективность препарата Стодаль в терапии хронического кашля у детей

врачей использовать данный метод в своей повседневной деятельности. ■

Литература

1. Hayden M. R. Pharmacogenomics // Acta Paediatrica. Abstracts from II Excellence in Paediatrics conference. 2010, 2–4, 12, p. 21. London, UK.
2. Napoleone E., Mele G. Medicines for children: the proactive approach of the FIMP-MCRN // Acta Paediatrica. Abstracts from II Excellence in Paediatrics conference. 2010, 2–4, 12, p. 113. London, UK.
3. Селькова Е. П., Волчецкий А. П., Богомилский М. Р., Радциг Е. Ю., Лапицкая А. С. Влияние Оциллококцинума на интерферонообразование у часто болеющих детей // Педиатрия. Consilium medicum. 2009, № 4, с. 3–7.
4. Самсыгина Г. А., Казюкова Т. В., Радциг Е. Ю., Богомилский М. Р. Профилактика и терапия острых респираторных заболеваний с использованием гомеопатических средств // Педиатрия. 2008, т. 87, № 5, с. 24–28.
5. Sczdding G. Interactions between upper and lower airway // Acta Paediatrica. Abstracts from II Excellence in Paediatrics conference. 2010, 2–4, 12, p. 36. London, UK.
6. Селькова Е. П., Гренкова Т. А. Эффективность комплексных гомеопатических препаратов в период сезонного всплеска заболеваемости // Педиатрия. Consilium medicum. 2007, № 2, с. 13–18.
7. Радциг Е. Ю. Кашель у детей: дифференциальный диагноз и лечение // Педиатрия. Приложение к Consilium medicum. 2010. № 1, с. 20–23.

РАСКЛЕИЛИСЬ от гриппа и простуды?

ТАК ПРОСТО БЫТЬ ЗДОРОВЫМ!

Рег. удостоверение П № 014236/01

Лечение

- ▶ быстро устраняет симптомы в начальной стадии заболевания
- ▶ облегчает течение заболевания на стадии клинических проявлений
- ▶ сокращает длительность заболевания
- ▶ способствует восстановлению после болезни

Профилактика

- ▶ достаточно одной дозы гранул в неделю в период подъема заболеваемости

- Не имеет возрастных ограничений
- Простая схема приема

ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ
8-800-200-03-03
www.oscillo.ru

107078, г. Москва, Орликов пер., д. 2

**ЛАБОРАТОРИЯ
БУАРОН®**
www.boiron.ru



Клинические варианты и частота возникновения суправентрикулярных тахикардий у детей

Т. К. Кручина*, **, кандидат медицинских наук

Г. А. Новик***, доктор медицинских наук, профессор

Д. Ф. Егоров*, ****, доктор медицинских наук, профессор

*НИЛ хирургии аритмий у детей ФГУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова»,

СПб ГУЗ «Городская клиническая больница № 31», *СПбГПМА,

****НИЦ СПб ГМУ им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: суправентрикулярная тахикардия, классификация, пароксизмальная тахикардия, хроническая тахикардия, сердцебиение, синусовая тахикардия, предсердная тахикардия, АВ-соединение, дополнительный путь проведения, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, дети.

Суправентрикулярные (наджелудочковые) тахикардии (СВТ) составляют 95% от всех тахикардий у детей и чаще носят пароксизмальный характер. В большинстве случаев СВТ не являются жизнеопасными нарушениями ритма, но могут сопровождаться жалобами на резкое ухудшение самочувствия, иметь выраженную клиническую картину.

Под термином «суправентрикулярная тахикардия» понимают три и более последовательных сокращения сердца с частотой, превышающей верхнюю границу возрастной нормы у детей и более 100 уд./мин у взрослых, если для возникновения и поддержания тахикардии требуется участие предсердий или атрио-вентрикулярного (АВ) соединения.

К СВТ относят тахикардии, возникающие выше бифуркации пучка Гиса,

а именно — в синусовом узле, миокарде предсердий, АВ-соединении, стволе пучка Гиса, исходящие из устьев полых вен, легочных вен, а также связанные с дополнительными проводящими путями.

Суправентрикулярные тахикардии являются частой формой нарушения ритма сердца у детей и взрослых. Распространенность пароксизмальных СВТ в общей популяции составляет 2,25 случая на 1000 человек, при этом в год возникает 35 новых случаев на каждые 100 000 населения [1]. Частота встречаемости СВТ у детей по данным различных авторов значительно варьирует и составляет от 1 случая на 25 000 детей до 1 случая на 250 детей [2, 3].

В практической деятельности удобно пользоваться клинико-электрофизиологической классификацией СВТ, в которой систематизированы отдельные нозологические формы тахикардий с указанием их локализации, электрофизиологического меха-

низма, различных подтипов и вариантов клинического течения [4].

Клинико-электрофизиологическая классификация суправентрикулярных тахикардий у детей:

I. Клинические варианты СВТ:

1. Пароксизмальная тахикардия:

- устойчивая (длительность приступа 30 с и более);
- неустойчивая (длительность приступа менее 30 с).

2. Хроническая тахикардия:

- постоянная;
- постоянно-возвратная.

II. Клинико-электрофизиологические виды СВТ:

1. Синусовые тахикардии:

- синусовая тахикардия (функциональная);
- хроническая синусовая тахикардия;
- синоатриальная реципрокная тахикардия.

2. Предсердные тахикардии:

- очаговая (фокусная) предсердная тахикардия;

- многоочаговая или хаотическая предсердная тахикардия;
 - инцизионная предсердная тахикардия;
 - трепетание предсердий;
 - фибрилляция предсердий.
3. Тахикардии из АВ-соединения:
- атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия:
 - типичная;
 - атипичная;
 - очаговая (фокусная) тахикардия из АВ-соединения:
 - постоперационная;
 - врожденная;
 - «взрослая» форма.
4. Тахикардии с участием дополнительных проводящих путей (синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW), атриофасцикулярный тракт и др. дополнительных путей проведения (ДПП)):
- пароксизмальная ортодромная АВ реципрокная тахикардия с участием ДПП;
 - хроническая ортодромная АВ реципрокная тахикардия с участием «медленного» ДПП;
 - пароксизмальная антидромная АВ реципрокная тахикардия с участием ДПП;
 - пароксизмальная АВ реципрокная тахикардия с предвозбуждением (с участием нескольких ДПП).

По характеру течения тахикардии делятся на пароксизмальные и хронические. Пароксизмальная тахикардия имеет внезапное начало и окончание приступа. Приступы тахикардии считаются устойчивыми, если они продолжаются более 30 секунд, и неустойчивыми, если их продолжительность составляет менее 30 секунд. Клиническая картина пароксизмальной тахикардии достаточно разнообразна. У детей первого года жизни во время приступа тахикардии может наблюдаться беспокойство, вялость, отказ от кормления, потливость во время кормления, бледность. У детей младшего возраста приступы тахикардии могут сопровождаться бледностью, слабостью, потливостью, сонливостью, болями в грудной клетке. Кроме того, дети достаточно часто эмоционально и образно описывают приступы, например как «сердце в животике», «прыгающее сердце» и т. д. Дети школьного возраста обычно могут рассказать о всех клинических проявлениях приступа тахикардии. Часто приступы тахикардии провоцируются физической и эмоциональной

нагрузкой, однако могут возникать и в покое. На вопрос о частоте ритма сердца во время приступа тахикардии дети и их родители обычно отвечают, что пульс «не сосчитать», «не поддается подсчету». Иногда приступы тахикардии протекают с выраженной клинической картиной, сопровождаются слабостью, головокружением, потемнением в глазах, синкопальными состояниями, неврологической симптоматикой. Потеря сознания возникает у 10–15% детей с СВТ, обычно сразу после возникновения пароксизма тахикардии или во время длительной паузы ритма после его прекращения.

Хроническая тахикардия не имеет острого начала и окончания приступа, она затягивается на длительное время и может длиться годами. Хронические тахикардии разделяют на постоянные (непрерывные) и постоянно-возвратные (непрерывно-рецидивирующие). О постоянном характере тахикардии говорят, если она составляет большую часть времени суток и представляет собой непрерывную тахикардическую цепь. При постоянно-возвратном типе тахикардии ее цепи прерываются периодами синусового ритма, однако тахикардия также может занимать значительную часть времени суток. Такое деление хронической тахикардии на две формы несколько условно, однако имеет определенное клиническое значение, т. к. чем больше времени суток занимает тахикардия и чем больше при этом частота сердечного ритма, тем выше риск развития у ребенка вторичной аритмогенной кардиомиопатии и прогрессирующей сердечной недостаточности. Достаточно часто хронические формы СВТ протекают без отчетливой симптоматики и диагностируются уже после появления первых признаков сердечной недостаточности.

В большинстве случаев при СВТ комплексы QRS узкие, но при aberrantном проведении импульса могут расширяться. Частота сердечных сокращений (ЧСС) во время тахикардии зависит от возраста детей. У новорожденных и детей первых лет жизни ЧСС во время пароксизмальной тахикардии обычно составляет 220–300 уд./мин, а у детей более старшего возраста — 180–250 уд./мин. При хронических формах тахикардии ЧСС обычно несколько меньше и составля-

ет 200–250 уд./мин — у детей первых лет жизни и 150–200 уд./мин — в более старшем возрасте.

Наиболее часто СВТ приходится дифференцировать с функциональной синусовой тахикардией, которая обычно является нормальным физиологическим ответом на физическую и эмоциональную нагрузку вследствие увеличения симпатических влияний на сердце. В то же время синусовая тахикардия может сигнализировать о серьезных заболеваниях. Она является симптомом и/или компенсаторным механизмом следующих патологических состояний: лихорадки, артериальной гипотонии, анемии, гиповолемии, которые могут быть результатом инфекции, злокачественных процессов, ишемии миокарда, застойной сердечной недостаточности, эмболии легочной артерии, шока, тиреотоксикоза и других состояний. Известно, что частота сердечного ритма имеет прямую зависимость от температуры тела, так, при повышении температуры тела у ребенка старше двух месяцев на 1 °C частота сердечного ритма увеличивается на 9,6 уд./мин [5]. Синусовая тахикардия провоцируется различными стимуляторами (кофеин, алкоголь, никотин), применением симпатомиметических, холинолитических, некоторых гипотензивных, гормональных и психотропных лекарственных средств, а также рядом токсических и наркотических веществ (амфетамины, кокаин, «экстази» и др.). Функциональная синусовая тахикардия обычно не требует специального лечения. Исчезновение или устранение причины синусовой тахикардии в большинстве случаев приводит к восстановлению нормальной частоты синусового ритма. Иногда у детей возникает хроническая синусовая тахикардия, при которой частота синусового ритма не соответствует уровню физического, эмоционального, фармакологического или патологического воздействия. Крайне редко регистрируется синоатриальная реципрокная тахикардия, обычно имеющая неустойчивое пароксизмальное течение.

Предсердные тахикардии у детей чаще носят хронический характер и трудно поддаются медикаментозной терапии, могут привести к появлению застойной сердечной недостаточности, являются самой частой причиной развития вторичной аритмогенной кардиомиопатии. Поэтому, несмотря

Таблица

Распределение обследованных детей по вариантам СВТ

Виды тахикардий (№ по встречаемости)	Число детей	%
Пароксизмальная АВ реципрокная тахикардия (синдром WPW)	257	48,9
Пароксизмальная типичная АВ узловая реципрокная тахикардия	149	28,4
Предсердная очаговая тахикардия	51	9,7
Хроническая синусовая тахикардия	23	4,4
Фибрилляция предсердий	11	2,1
Трепетание предсердий	9	1,7
Атипичная АВ узловая реципрокная тахикардия	8	1,5
Хроническая очаговая тахикардия из АВ-соединения	6	1,1
Хроническая АВ реципрокная тахикардия с участием медленного ДАВС	3	0,6
Пароксизмальная АВ реципрокная тахикардия с участием атриофасцикулярного тракта	2	0,4
Хроническая предсердная инцизионная тахикардия	2	0,4
Синоатриальная реципрокная тахикардия	2	0,4
Предсердная многоочаговая (хаотическая) тахикардия	2	0,4
Всего	525	100

на относительно небольшую частоту встречаемости, предсердные тахикардии являются серьезной проблемой детской аритмологии. Самый частый вариант предсердной тахикардии — это очаговая (эктопическая) предсердная тахикардия, которая составляет 15% от всех СВТ у детей до одного года и 10% — в возрасте от одного до пяти лет [6].

Очаговая предсердная тахикардия представляет собой относительно регулярный предсердный ритм с частотой, превышающей верхнюю возрастную норму, обычно в пределах 120–300 в минуту. При этом на ЭКГ регистрируются частые зубцы Р несинусового происхождения, располагающиеся перед комплексами QRS. Морфология зубцов Р зависит от локализации очага тахикардии. При одновременном функционировании нескольких предсердных источников ритма возникает многоочаговая (многофокусная) предсердная тахикардия. Эта достаточно редкая форма тахикардии хорошо известна под названием «хаотическая предсердная тахикардия». Хаотическая предсердная тахикардия представляет собой нерегулярный предсердный ритм с непрерывно меняющейся частотой от 100 до 400 сокращений в минуту с вариабельным АВ-проведением предсердных импульсов с частотой также нерегулярного желудочкового

ритма 100–250 уд./мин. Трепетание предсердий представляет собой правильный регулярный предсердный ритм, обычно с частотой 250–450 сокращений в минуту. При типичном трепетании предсердий на ЭКГ вместо зубцов Р регистрируются «пилообразные» волны F с отсутствием изолинии между ними и с максимальной амплитудой в отведениях II, III и aVF. Инцизионные (постоперационные) предсердные тахикардии возникают у 10–30% детей после коррекции врожденного порока сердца (ВПС), при которых проводились хирургические манипуляции в предсердиях. Инцизионные тахикардии могут появляться как в раннем послеоперационном периоде, так и через несколько лет после операции. Они являются серьезной проблемой и во многом определяют смертность после хирургических вмешательств на сердце. Достаточно редко у детей возникает фибрилляция предсердий, которая представляет собой хаотическую электрическую активность предсердий с частотой 300–700 в минуту, при этом на ЭКГ регистрируются различные по амплитуде и конфигурации волны f без изолинии между ними. Фибрилляция предсердий приводит к уменьшению сердечного выброса из-за выпадения предсердной систолы и собственно аритмии. Еще одна грозная опасность фибрилляции

предсердий — это риск возникновения тромбоэмболических осложнений.

С АВ-соединением связано возникновение двух различных по электрофизиологическому механизму и клиническому течению тахикардий: АВ узловой реципрокной тахикардии и очаговой тахикардии из АВ-соединения. Пароксизмальная АВ узловая реципрокная тахикардия составляет 13–23% от всех СВТ [2, 6]. Причем заболеваемость этой формой тахикардии увеличивается с возрастом — от единичных случаев у детей младше двух лет до 31% от всех СВТ у подростков [6, 7]. В основе возникновения данной тахикардии лежит разделение АВ-соединения на зоны быстрого и медленного проведения импульса, которые называют «быстрым» и «медленным» путями АВ-соединения. Эти пути формируют круг re-entrancy, и в зависимости от направления движения импульса различают типичную и атипичную формы АВ узловой реципрокной тахикардии. Очаговая тахикардия из АВ-соединения связана с возникновением очагов патологического автоматизма или триггерной активности в области АВ-соединения и встречается достаточно редко.

Самым частым вариантом СВТ у детей во всех возрастных группах является пароксизмальная АВ реци-

bio Баланс

Здоровый образ жизни – просто! Начни с Био Баланс

Реклама

Здоровый образ жизни начинается с правильных привычек. Привыкайте гулять, привыкайте отдыхать, наслаждаться природой, привыкайте есть Био Баланс.



Лактобактерии LGG®, которыми обогащён Био Баланс, усиливают полезные свойства молока, что доказано многочисленными исследованиями*.

Lactobacillus GG™ и LGG™ – товарный знак, используемый по лицензии «Валио ЛТД» Финляндия

1. Петроф Е.О. Пробиотики и желудочно-кишечные заболевания: клинические данные и научная основа // Противовоспалительные и противоаллергические компоненты мед. хим. – 2009. – Том 8, стр. 260-269. 2. Сакселин М., Песси Т., Салминен С. Фекальные изменения после приема внутрь Lactobacillus штамм GG (ATCC 53103) в желатиновых капсулах у здоровых добровольцев. // Международный Журнал по Микробиологии Пищевых продуктов. – 1995. – Том 25, стр. 199-203. 3. Ранадхеера Р. Д., Бейнс С.К., Адамс М.С. // Международные исследования пищевых продуктов. 2010. Том 43, стр. 1-7. 4. Н. Эрикссон К.Л., Хаббард Н.Е. // Журнал Питания. – 2000. Том 130, стр. 403-409. 5. Курт-Джонс Е. А. и соавт., // Природа Иммунологии. 2000, 1, стр. 398-401. 6. Исоулари и соавт., 1996. 7. Мак Д.Р., Макдональд Т.Л., Ларсон М.А., // Педиатрические Исследования, 2003, 53, стр. 137-42. 8. Лааксо К., Коскениеми К., Копонен Ж., Канкаинен М., Суракка А., Салусъярви Т., Аувинен Р., Савийоки К., Найман Т.А., Калккинен Н., Тинккинен С., Варманен П. Рост pH-ассоциативных изменений в протеоме и транскриптом Lactobacillus rhamnosus GG в сыровоточной среде промышленного типа. Микроб. Биотехнол. 1 сент. 2011. Д.О.И.: 10.1111 / ж.1751-7915,2011.



прокная тахикардия с участием дополнительного АВ-соединения (ДАВС), которая является клиническим проявлением синдрома WPW. Этот вид тахикардии в половине случаев возникает именно в детском возрасте, составляет до 80% от всех СВТ у детей в возрасте до одного года и 65–70% — в более старшем возрасте [6, 8].

При ортодромной АВ реципрокной тахикардии импульс антерогрдно (от предсердий к желудочкам) проводится через АВ-узел, а ретроградно (от желудочков к предсердиям) возвращается через ДПП. На ЭКГ регистрируется тахикардия с узкими комплексами QRS. У детей первого года жизни частота сердечного ритма во время тахикардии обычно составляет 260–300 уд./мин, у подростков меньше — 180–220 уд./мин. Приступы тахикардии могут начинаться как в покое, так и быть связаны с физической и эмоциональной нагрузкой. Начало, как и окончание приступа, всегда внезапное. Клиническая картина определяется возрастом ребенка, частотой сердечного ритма, длительностью приступов. При более редком варианте — антидромной АВ реципрокной тахикардии антерогрдно импульс проводится по ДПП, а возвращается через АВ-узел. При этом на ЭКГ регистрируется тахикардия с широкими, деформированными комплексами QRS.

Мы проанализировали частоту встречаемости различных видов тахикардий у 525 детей с СВТ, обследованных за период 1993–2010 гг. в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции СПб ГУЗ «Городская клиническая больница № 31» (таблица).

Патологические формы синусовой тахикардии были диагностированы у 25 (4,7%) детей, предсердные тахикардии — у 75 (14,3%) детей, тахикардии из АВ-соединения — у 163 (31,1%) детей, тахикардии с участием ДПП — у 262 (49,9%) детей. По характеру течения у 445 (84,8%) детей имелась пароксизмальная тахикардия, у 80 (16,2%) — хроническая тахикардия. Следует отметить, что функциональная синусовая тахикардия входит в классификацию СВТ, но не учитывается при анализе структуры СВТ из-за абсолютного превалирования над другими формами тахикардий, ведь она наблюдается у каждого ребенка с нормальной

функцией синусового узла, например, во время физической активности или эмоциональной нагрузки.

У 257 (48,9%) детей имелся синдром WPW и как клиническое проявление его — пароксизмальная АВ реципрокная тахикардия с участием дополнительного АВ-соединения.

У 157 (29,9%) детей была диагностирована АВ узловая реципрокная тахикардия: у 149 — типичная форма, у 8 — варианты атипичной формы. У 6 (1,1%) детей имелась хроническая очаговая тахикардия из АВ-соединения.

У 75 (14,3%) детей наблюдались различные варианты предсердных тахикардий: хроническая очаговая предсердная тахикардия у 36 детей, пароксизмальная очаговая предсердная тахикардия — у 15 детей, инцизионная предсердная тахикардия — у 2 детей, фибрилляция предсердий — у 11 детей, трепетание предсердий — у 9 детей, хаотическая предсердная тахикардия — у 2 детей. У 2 (0,4%) детей имелась синоатриальная реципрокная тахикардия, у 23 (4,4%) — хроническая синусовая тахикардия.

Учитывая, что в Санкт-Петербурге подавляющее число детей с тахикардиями проходило обследование в нашем центре, можно представить примерную эпидемиологическую ситуацию в городе по СВТ. В Санкт-Петербурге проживает 800 тыс. детей. В год обращалось примерно 32 ребенка с новыми случаями СВТ, что составило 1 случай на 25 000 детей.

С 2000 г. по 2010 г. в течение каждого года первичное обследование проходили от 14 до 28 детей с синдромом WPW (в среднем $19,4 \pm 4,2$ ребенка) и от 8 до 16 детей с пароксизмальной АВ узловой реципрокной тахикардией (в среднем $10,7 \pm 2,8$ ребенка). Из расчета на детское население Санкт-Петербурга в год выявлялось в среднем 2 новых случая синдрома WPW и 1 случай пароксизмальной АВ узловой реципрокной тахикардии на 80 000 детей.

Таким образом, суправентрикулярные тахикардии у детей имеют множество клинико-электрофизиологических вариантов. Первое место по частоте встречаемости занимает синдром WPW, второе — пароксизмальная АВ узловая реципрокная тахикардия, третье — предсердные тахикардии. По данным нашего исследования суправентрикулярные тахикардии у детей имели следующую структуру: по локализа-

ции возникновения: 4,7% — синусовые тахикардии, 14,3% — предсердные тахикардии, 31,1% — тахикардии из АВ-соединения, 49,9% — тахикардии с участием ДПП; по клиническому течению: 84,8% — пароксизмальные тахикардии, 15,2% — хронические тахикардии. Пароксизмальная АВ реципрокная тахикардия с участием дополнительного АВ-соединения (синдром WPW) составила 48,9% от всех СВТ и 57,8% от пароксизмальных форм СВТ. Систематизация различных форм тахикардий у детей имеет большое клиническое значение, так как позволяет ориентироваться в их разнообразии и помогает провести последовательный дифференциальный диагноз. Точная верификация типа тахикардии играет определяющую роль в прогнозировании течения заболевания, выборе антиаритмической терапии и оценке эффективности и безопасности катетерной абляции. ■

Литература

1. Orejarena L. A., Vidaillet H. J., DeStefano F. et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in general population // J. Am. Coll. Cardiol. 1998. Vol. 31, № 1. P. 150–157.
2. Ludomirsky A., Garson A. Supraventricular tachycardia // Pediatric Arrhythmias: Electrophysiology and Pacing. Ed. by P. C. Gillette, A. Garson. Philadelphia, WB Saunders, 1990. P. 380–426.
3. Bauersfeld U., Pfammatter J.-P., Jaeggi E. Treatment of supraventricular tachycardias in the new millennium — drugs or radiofrequency catheter ablation? // Eur. J. Pediatr. 2001. V. 160. P. 1–9.
4. Кручина Т. К., Васичкина Е. С., Егоров Д. Ф. Суправентрикулярные тахикардии у детей: учебно-методическое пособие. Под ред. проф. Г. А. Новика. СПб: СПбГПМА, 2011. 60 с.
5. Hanna C., Greenes D. How much tachycardia in infants can be attributed to fever? // Ann. Emerg. Med. 2004. V. 43. P. 699–705.
6. Ko J. K., Deal B. J., Strasburger J. F., Benson D. W. Supraventricular tachycardia mechanisms and their age distribution in pediatric patients // Am. J. Cardiol. 1992. Vol. 69, № 12. P. 1028–32.
7. Кручина Т. К., Егоров Д. Ф., Гордеев О. Л. и др. Особенности клинического течения пароксизмальной атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии у детей // Вестник аритмологии. 2004. № 35, прилож. В, с. 236–239.
8. Rodriguez L.-M., de Chillou C., Schlapper J. et al. Age at onset and gender of patients with different types of supraventricular tachycardias // Am. J. Cardiol. 1992. Vol. 70. P. 1213–1215.

Клиника и рациональная фармакотерапия респираторных аллергозов

Т. А. Сидорова, кандидат медицинских наук, доцент
В. П. Алфёров, доктор медицинских наук, профессор
Ф. П. Романюк, доктор медицинских наук, профессор
А. В. Орлов, кандидат медицинских наук, доцент

СПбМАПО, Санкт-Петербург

Ключевые слова: риниты, аллергия, атопия, ОРЗ, деконгестанты, гормоны, ринореи, рекомендации.

Аллергический ринит (АР) представляет собой глобальную проблему здравоохранения. В мире АР страдают, по крайней мере, 10–25% населения, среди школьников по данным российских авторов — 20–24%, однако АР достаточно часто наблюдается и в раннем возрасте [1–3, 16]. В возрастной группе до 5 лет распространенность АР наиболее низкая, подъем заболеваемости отмечается в раннем школьном возрасте. Хотя АР не расценивается как тяжелое заболевание, тем не менее, он оказывает существенное влияние на качество жизни, на социальную активность, когнитивные функции и на общее развитие ребенка. АР в значительной степени способствует высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) у детей. Доказано, что у детей с аллергией ОРИ встречается чаще, чем у детей без аллергии, находящихся в тех же условиях [4]. У больных с аллергией высокая заболеваемость ОРИ обусловлена прежде всего снижением барьерной функции слизистой оболочки дыхательных путей, что облегчает проникновение вирусов, а также факторами, загрязняющими воздух. У детей, страдающих АР, в 70% случаев поражаются околоносовые пазухи, у 30–40% диагностируют аденоидиты, у 30% — рецидивирующие и экссудативные средние отиты, у 10% — заболевания гортани [5, 6].

Кроме того, АР следует считать фактором риска развития других респираторных аллергозов, в том числе бронхиальной астмы (БА).

По данным ряда авторов, АР предшествует проявлению астмы или развивает-

Классификация аллергического ринита

Таблица 1

Интерmittирующий Симптомы: • меньше 4 дней в неделю или меньше 4 недель	Персистирующий Симптомы: • больше 4 дней в неделю или больше 4 недель
Легкий • Нормальный сон; • нормальная повседневная активность; • занятия спортом или учеба в школе; • отсутствие мучительных симптомов	Среднетяжелый/тяжелый Наличие по крайней мере одного из следующих признаков: • нарушение сна; • нарушение повседневной активности; • невозможность занятий спортом, нормального отдыха; • нарушение профессиональной деятельности или учебы в школе; • мучительные симптомы

ся одновременно с ней у 59–85% пациентов во всех возрастных группах [10, 11]. По данным Научного центра здоровья детей РФ, АР выявлен у 39% больных в возрасте от одного года до 15 лет, страдающих БА, причем в 80% случаев АР предшествовал формированию БА [3].

Кроме того, доказана общность механизмов воспаления при этих заболеваниях, что явилось основой для создания концепции «единая дыхательная система, единое заболевание» (программа ARIA — аллергический ринит и его влияние на астму).

Таким образом, АР — фактор риска развития БА.

Ранняя диагностика и терапия АР предотвращает «выход» на БА, а также приводит к уменьшению частоты и тяжести приступов БА.

В то же время, по данным Ж. Н. Терентьевой, у большинства больных БА имеют место клиничко-лабораторные доказательства наличия субклинического персистирующего воспаления слизистой оболочки полости носа, в связи с чем лечение БА без учета наличия АР часто не дает возможность полностью контролировать течение заболевания.

АР определяется как заболевание носа, вызываемое аллергенами и характеризующееся IgE-зависимым воспалением слизистой оболочки носовой полости. Воспаление является основой развития неспецифической назальной гиперреактивности.

Симптомы АР включают в себя:

- ринорею;
- обструкцию носа;
- зуд в носу;
- чихание;
- жжение в носу (иногда снижение или отсутствие обоняния — аносмия).

Новая классификация АР (табл. 1):

- учитывает симптомы и показатели качества жизни;
 - предполагает выделение «интерmittирующего» и «персистирующего» ринита на основании длительности сохранения симптомов;
 - предполагает выделение «легкого» и «среднетяжелого/тяжелого» ринита с учетом выраженности симптомов и степени ухудшения качества жизни.
- Однако для России более приемлема старая классификация АР.

По этой классификации выделяют:

- острый эпизодический;

Таблица 2

Дифференциальные признаки аллергического и неаллергического ринита

Признак	Аллергический ринит	Неаллергический ринит
Причины	Аллергены: бытовые, эпидермальные, пыльцевые, пищевые, инсектные, лекарственные	Анатомические дефекты, заболевания носоглотки, резкие запахи, резкие температурные изменения, постоянный прием деконгестантов, беременность, гипотиреоз, первичная дискинезия ресничек, иммунодефицитные состояния (ИДС), гранулематоз Вегенера
Аллергологический анамнез	Положительный	Отрицательный
Кожные тесты с аллергенами	Положительные	Отрицательные
Цитологическое исследование слизи из носа	Содержание эозинофилов в мазке 4–6%	Эозинофилы отсутствуют. При инфекционном рините — более высокое содержание нейтрофилов
Уровень общего IgE в сыворотке крови	Повышен	Норма
Наличие специфических IgE в сыворотке крови	Да	Нет

- сезонный;
- персистирующий.

Эпизодический контакт с ингаляционными аллергенами может провоцировать острые симптомы аллергии, которые диагностируются как острый эпизодический АР. Сезонный АР может быть диагностирован на основании анамнеза, провоцирующим фактором является пыльца деревьев и трав. При персистирующем АР назальные симптомы наблюдаются более чем 2 часа в день или более чем 9 месяцев в году [3, 7]. Персистирующий АР обычно отмечается при сенсibilизации к аэроаллергенам домашней пыли, к клещам, тараканам или эпидермальным аллергенам.

Факторы, вызывающие АР (триггеры) в зависимости от возраста: у детей раннего возраста чаще всего пищевые аллергены; у детей старшего возраста — эпидермальные аллергены (шерсть животных, перхоть, слюна, моча, перо птиц, сухой корм для рыб), плесневые грибы, клещи домашней пыли, аллергены тараканов. В возрасте 5–6 лет появляется сенсibilизация к аллергенам пыльцы растений. Регистрируются случаи обострений АР в связи с приемом медикаментозных средств, причем наиболее часто причинно-значимыми в инициировании его симптомов являются пенициллин и полусинтетические пенициллины, антибиотики тетрациклинового и цефалоспоринового ряда, сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные препараты.

Сезонный АР (САР), как правило, развивается остро — с появления зуда в носу, слизистых или водянистых выде-

лений из носа, чихания, затруднения носового дыхания. САР обычно сопровождается и аллергическим конъюнктивитом.

У части детей в период обострения АР выявляются также симптомы БА. У ряда детей поллинозы и САР, как их проявление, развиваются на фоне уже сформировавшихся других аллергических заболеваний.

Круглогодичный АР (КАР) характеризуется менее острым началом. Симптомы возникают на протяжении всего года либо постоянно, либо под влиянием различных аллергенов, например, при уборке квартиры.

Часто симптомы АР проявляются в ночные и утренние часы.

У детей, страдающих АР, в процесс может вовлекаться слизистая оболочка придаточных пазух носа, развивается отек аденоидных вегетаций, симулируя их гипертрофию. При АР может наблюдаться стекание светлой слизи по задней стенке глотки, что становится причиной спастического кашля и небольшой осиплости голоса. Гипертрофия аденоидов может быть следствием частых респираторных инфекций или длительного постназального дренажа или аллергического воспаления. У 33–50% детей с АР вследствие отека слизистой носа развиваются евстахиит, серозный отит. По данным пробы с физической нагрузкой у 40% больных регистрируются признаки бронхиальной гиперреактивности (ГР). В связи с развитием назальной ГР с течением времени у больных с персистирующим АР обострение воспалительного процесса могут вызвать и неспецифические факто-

ры (химические поллютанты, метеоусловия). Ранее подобный ринит трактовался как вазомоторный ринит.

Диагностика аллергического ринита

1. Анамнез:

- отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям;
- отягощенный собственный аллергологический анамнез;
- наличие связи обострения заболевания с причинно-значимым аллергеном;
- положительный эффект элиминации.

2. Риноскопия.

3. Определение содержания эозинофилов в риноцитограмах.

4. Определение уровня общего и специфических IgE.

5. Постановка кожных проб со стандартными аллергенами.

6. Определение назальной проходимости методом передней активной риноманометрии.

7. Определение назальной реактивности с помощью эндоназальных провокационных проб.

8. Компьютерная бронхофонография.

Критерии дифференциальной диагностики аллергического и неаллергического ринита включают ряд клинико-анамнестических и лабораторных признаков (табл. 2):

Осложнения АР:

- 1) аденоидиты;
- 2) синуситы;
- 3) евстахеиты;
- 4) отиты;
- 5) спастический кашель, осиплость голоса;
- 6) хроническая назальная обструкция, которая приводит к формированию «аллергического лица»: темные круги под глазами, поперечная складка на спинке носа, нарушение развития лицевого черепа (неправильный прикус, дугообразное небо, уплощение моляров).

Лечение аллергического ринита:

- 1) элиминационные мероприятия (устранение контакта с аллергеном), иногда, особенно у детей раннего возраста и при интермиттирующем АР легкой степени тяжести, этих мероприятий бывает достаточно;
- 2) медикаментозная терапия:

- топические деконгестанты (сосудосуживающие препараты) (ДК);
- интраназальные H1-блокаторы;
- антигистаминные препараты системного действия (АГ);

- кромоны;
 - назальные глюкокортикостероиды (НГКС);
 - антилейкотриеновые препараты;
- 3) аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)

Топические деконгестанты

Деконгестанты (ДК) не оказывают положительного влияния на патогенез заболевания, однако назначение их возможно при выраженной заложенности носа в течение короткого промежутка времени с целью облегчения самочувствия больного. ДК быстро и эффективно восстанавливают носовое дыхание как при аллергическом рините, так и при остром инфекционном рините.

ДК уменьшают отек слизистой носа, что предотвращает обструкцию слуховой трубы и является профилактикой развития евстахеита, а также среднего отита. Опасность применения ДК при АР заключается в том, что их бесконтрольное применение может привести к развитию тахифилаксии (за счет угнетения эндогенного норадреналина), в связи с чем курс лечения для большинства сосудосуживающих средств составляет 3–7 дней. Длительное (свыше 7–10 дней) использование этих препаратов может вызывать выраженный отек в полости носа, назальную гиперреактивность, изменения гистологического строения (ремоделирование) слизистой оболочки, то есть развитие медикаментозного ринита.

Все ДК делятся на препараты короткого действия (до 4–6 часов): фенилэфрин, нафазолин, тетризолин; средней продолжительности (до 8–10 часов): ксилометазолин; длительного действия (до 12 часов): оксиметазолин.

ДК следует применять с осторожностью у детей в возрасте до одного года, поскольку терапевтический интервал этих средств узок. Назначая ДК, следует помнить, что относительная площадь слизистой оболочки носа у детей значительно больше, чем у взрослых. При попадании на слизистую оболочку носа грудного ребенка доза сосудосуживающего препарата (в расчете на единицу массы тела) значительно выше, чем при его применении у взрослых. Вследствие этого могут наблюдаться такие побочные явления, как повышение артериального давления, тремор, судороги. Поэтому перспективным является использование средств, которые наряду с действующим веществом содержат увлажняющие компоненты. Отривин — лекарственная форма ксилометазолина с увлажняющими компонентами (сорбитол + метилгидроксипропилцеллюлоза), что дает возможность более длитель-

Антигистаминные препараты 1-го поколения			
Название препарата		Форма выпуска	Дозы и кратность приема
Торговое	Генерическое		
Диазолин	Мекгидролин	Драже* 0,05 и 0,1 г	От 2 до 5 лет — 50–100 мг/сут; от 5 до 10 лет по 100 мг/сут, кратность приема — 2 раза/сут
Перитол	Ципрогептадин	Таблетки 0,004 г; сироп (1 мл = 0,4 мг)	От 6 мес до 2 лет (по особым показаниям!) — 0,4 мг/кг/сут; от 2 до 6 лет — 6 мг/сут; от 6 до 14 лет до 12 мг/сут; кратность приема — 3 раза/сут
Супрастин	Хлоропирамин	Таблетки 0,025 г	От одного мес до одного года — по 1/4 таблетки; от одного до 6 лет — по 1/3 таблетки; от 6 до 14 лет — по 1/2 таблетки; кратность приема — 2–3 раза/сут
Тавегил	Клемастин	Таблетки 0,001 г; ампулы 1 мг в мл (ампулы по 2 мл)	От 6 до 12 лет — по 0,5–1 таблетке; старше 12 лет — по 1 таблетке, кратность приема — 2 раза/сут, с 1 года — 25 мкг/кг/сут — по 2 введения
Фенистил	Диметинден	Капли для приема внутрь (1 мл = 20 капель = 1 мг); капсулы 0,004 г	От одного мес до одного года — по 3–10 капель; от одного года до 3 лет — по 10–15 капель; от 3 до 12 лет — по 15–20 капель; кратность приема капель — 3 раза/сут; старше 12 лет — 1 капсула 1 раз/сут
Фенкарол	Хифенадин	Таблетки 0,01, 0,025 и 0,5 г	От одного года до 3 лет — по 5 мг; от 3 до 7 лет — по 10 мг; от 7 до 12 лет — по 10–15 мг; от 12 лет и старше — по 25 мг; кратность приема — 2–3 раза/сут
Задитен	Кетотифен	Таблетки 0,001 г; сироп (1 мл = 0,0002 г)	Старше 3 лет — по 0,001 г, кратность приема — 2 раза/сут, во время еды; с 6 мес до 3 лет — 2,5 мл 2 раза в сутки; старше 3 лет — 5 мл в 3–4 дня — 1 раз вечером, затем — 2 раза утром и вечером

ного применения (до 10 дней). Отривин спрей (0,05%) применяется с первого месяца жизни до шести лет по одному введению в каждый носовой ход 1–2 раза в день. С грудного возраста до одного года следует применять под наблюдением врача. Отривин спрей 0,1% — детям старше шести лет — по 1 впрыску 2–3 раза в день в каждый носовой ход.

Н1-блокаторы интраназально:

- Азеластин (Аллергодил) (эффект через 15 мин, длительность — 12 час). 1 табл. — 2 мг на ночь; спрей — по 1 дозе в каждый носовой ход — 1–2 раза в день (с 6 лет). Курс индивидуальный, но не более 6 мес; глазные капли — по 1 капле в каждый глаз — 2–4 раза в день (с 4 лет);
- Левокабастин (Гистимет спрей) — по 2 дозы в каждый носовой ход — 2 раза в день; глазные капли 0,05% — по 1 капле в каждый глаз — 2 раза в день, до прекращения симптомов заболевания.

Антигистаминные препараты системного действия (АГ) (табл. 3, 4). АГ системного действия предотвращают и уменьшают такие симптомы, как зуд, чихание, ринорея, но менее эффективны в отношении назальной обструкции. Наилучший эффект достигается при их профилактическом применении перед контактом с аллергеном. Добавление к терапии назальными ГКС АГ-препаратов оправдано при сопутствующем аллергическом конъюнктивите и атопическом дерматите.

Выделяют АГ 1-го и 2-го поколения.

Все АГ 1-го поколения, легко проникая через гематоэнцефалический барьер, оказывают седативное действие, а также обладают М-холинолитическим и противовоспалительным эффектом. Эффективность этих препаратов сопоставима, однако чувствительность к ним различна. В связи с возможностью привыкания к АГ 1-го поколения, их используют короткими курсами 5–7 дней. Фенистил — блокатор

Таблица 4

Антигистаминные препараты 2-го поколения

Название препарата		Форма выпуска	Дозы и кратность приема
Торговое	Генерическое (химическое)		
Кларитин	Лоратадин	Таблетки 0,01 г; сироп (5 мл = 0,005 г)	От 2 лет и при массе тела до 30 кг — по 5 мг, при массе тела больше 30 кг — по 10 мг в сутки 1 раз/сутки
Зиртек	Цетиризин	Таблетки 0,01 г; капли (1 мл = 20 капель = 0,01 г)	От 1 до 2 лет — по 5 капель 2 раза/сутки; от 2 до 6 лет — по 5 капель 2 раза/сутки или по 10 капель 1 раз/сутки; старше 6 лет — по 10 мг (1 таблетка или 20 капель) 1 раз/сутки
Телфаст	Фексофенадин	Таблетки 0,030 г; 0,120 г; 0,180 г	От 6 до 12 лет — по 30 мг 2 раза/сутки; старше 12 лет — по 120 или 180 мг 1 раз/сутки
Кестин	Эбастин	Эбастин таблетки 10 мг	Детям старше 12 лет — 10 мг × 1 раз/сутки
Эриус	Дезлоратадин	Таблетки 0,005 г; сироп (10 мл = 0,005 г)	От 2 до 5 лет — по 2,5 мл сиропа в сутки; от 6 до 11 лет — по 5 мл сиропа в сутки; старше 12 лет по 5 мг в сутки (1 таблетка или 10 мл сиропа)

H1-гистаминовых рецепторов — обладает также противозудным действием, умеренным седативным эффектом. Противозудное действие препарата начинается через несколько часов после его использования и сохраняется на протяжении 6–10 часов.

Основные преимущества АГ препаратов 2-го поколения:

- 1) практически отсутствует седативный и снотворный эффект;
- 2) оказывают селективное действие на H1-гистаминовые рецепторы;
- 3) продолжительность действия — до 24 часов;
- 4) отсутствие привыкания к ним даже при длительном применении;
- 5) у большинства АГ наблюдается остаточное действие в течение одной недели после их отмены;
- 6) обладают не только антигистаминным действием, но и противовоспалительными свойствами.

Оральные АГ средства быстро уменьшают (в течение менее одного часа) назальные и глазные симптомы аллергии.

Кромоны

Кромоны в виде назального спрея — Кромогексал, Кромоглин, Кромосол, Ломузол — используются при легких и умеренно выраженных проявлениях АР, являются препаратами выбора у детей раннего возраста. Препараты назначаются: интраназально — по 1 дозе в каждый носовой ход 4 раза в день; глазные капли (Кромогексал, Кромоглин, Оптикром, Лекролин, Хайкром) — по 1 капле в каждый глаз 4 раза в день.

Глазные капли неэффективны при интраназальном применении!

Частота использования может быть снижена через 2–3 недели после начала лечения. Кромоны наиболее эффективны при их профилактическом применении перед контактом с аллергенами. При отсутствии эффекта от начальной терапии (через 5–7 дней) возможно назначение комбинированной терапии с антигистаминными препаратами II поколения. При достижении положительного результата терапии один из компонентов должен быть отменен.

В лечении аллергического ринита и аллергического конъюнктивита (АК) могут быть использованы комбинированные препараты:

- Виброцил (АГ + ДК) — капли (с одного месяца), спрей, назальный гель (с 6 лет);
- Ринопронт (АГ + ДК) — сироп (с одного года), капсулы (с 12 лет);
- Клариназе (АГ + ДК) — таблетки (с 12 лет);
- Спераллерг (АГ + ДК) — глазные капли — при сезонном АК;
- Аллергофтал (АГ + ДК) — глазные капли — при сезонном АК;
- Кромозил (кромогликат + ДК) — глазные капли.

Виброцил — комплексный двухкомпонентный назальный деконгестант. В состав препарата Виброцил входят: фенилэфрин — 2,5 мг (ДК), диметиндена малеат — 250 мкг (АГ). Благодаря наличию двух компонентов препарат оказывает сосудосуживающий, про-

тивоотечный и противоаллергический эффекты. Как было ранее сказано, большинство ДК при длительном применении вызывают развитие тахифилаксии. В меньшей степени это свойственно фенилэфрину, который обладает мягким вазоконстрикторным действием за счет высокоселективного агонизма к альфа1-адренорецепторам и не вызывает значительного снижения кровотока в слизистой оболочке носа. Благодаря естественному уровню pH и изотоничности Виброцил не нарушает функцию реснитчатого эпителия слизистой оболочки и при отмене лечения не вызывает реактивную гиперемии. Поэтому препарат может применяться дольше большинства деконгестантов — до двух недель. Виброцил также является эффективным средством при лечении тубарной дисфункции на фоне аллергического ринита. Начало действия препарата Виброцил — через 5 минут, максимальный эффект — к 60-й минуте, максимальная продолжительность действия — до 6 часов. ■

Литература

1. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М., 2004.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М., 2008.
3. Аллергология и иммунология (клинические рекомендации для педиатров). Под ред. А. А. Баранова и Р. М. Хайтова. 2-е изд., испр. и доп. М.: Союз педиатров России, 2010. 252 с.
4. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8 (4), с. 106–110.
5. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9 (6).
6. Педиатрическая фармакология. 2011; 8 (3), с. 47–52, 6–14, 47–52, 70–74.
7. Педиатрическая фармакология. 2011; 8 (1), с. 40–44.
8. Педиатрическая фармакология. 2011; 8 (2), с. 50–56.
9. Педиатрическая фармакология. 2010; 7 (1), с. 42–47.
10. Лечащий Врач. 2009, № 6.
11. Лечащий Врач. 2011, № 1.
12. Пульмонология. 2010, № 1, с. 80–86.
13. Неотложная терапия бронхиальной астмы у детей. Пособие для врачей. М., 1999.
14. Consilium Medicum. Педиатрия. 2008, № 2, с. 57–61, 68–73.
15. Карпова Е. П. Лечение аллергического ринита у детей (рук-во для врачей). «ГЭОТАР-медиа», 2007. 192 с.
16. Неотложные состояния у детей. М.: «Медицинская книга», 2002. 176 с.
17. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. М.: Атмосфера, 2007. 103 с.
18. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2006. 96 p.

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**

Использование пробиотиков в клинической практике

Э. П. Яковенко, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Яковенко, кандидат медицинских наук, доцент

А. Н. Иванов, кандидат медицинских наук, доцент

Н. А. Агафонова, кандидат медицинских наук, доцент

А. В. Ковтун, кандидат медицинских наук

И. В. Васильев

А. С. Прянишникова, кандидат медицинских наук, доцент

РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Ключевые слова: микрофлора кишечника, пробиотики, РиоФлора Баланс, РиоФлора Иммуно.

Кишечная микрофлора играет огромную роль в жизнеобеспечении человека, являясь обязательным составным компонентом сложной экологической системы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включающей также слизистые оболочки (СО) хозяина и компоненты пищи. Состав кишечных бактерий каждого биотопа пищеварительного тракта является постоянным, что связано с их способностью фиксироваться к строго определенным рецепторам эпителиальных клеток СО. У здорового человека в проксимальных отделах тонкой кишки содержится относительно небольшое количество грамположительных аэробов и факультативных анаэробов, таких как лактобактерии или энтерококки в концентрации до 10^4 колониеобразующих единиц на 1 г (КОЕ/г) тонкокишечного содержимого. В данном биотопе транзитивно могут присутствовать колиформные бактерии, количество которых редко достигает 10^3 КОЕ/г содержимого. В дистальных отделах тонкой кишки основными представителями микробиоценоза являются энтеробактерии, включая и колиформные анаэробы, при этом концентрация микроорганизмов возрастает и достигает 10^5 – 10^9 КОЕ/г.

Основным местом обитания нормальной кишечной флоры является толстая кишка, в которой общая биомасса микробных клеток составляет около 1,5 кг, что соответствует 10^{11-12} КОЕ/г кишечного содержимого и приблизительно 1/3 сухой массы фекалий. К постоянным видам толстокишечных бактерий относят неспорообразующие анаэробы (до 10^{12}), такие как бактероиды, бифидобактерии, эубактерии, а также аэробы и факультативные анаэробы — стрептококки, лактобактерии, энтеробактерии (эшерихии), грибы [1–3].

По функциональной активности кишечные бактерии разделяются на три категории:

- нейтральные микроорганизмы (например, *Escherichia coli* spp.);
- потенциально патогенные микроорганизмы (например, *Bacteroides* spp.);
- пробиотики, содействующие поддержанию здоровья макроорганизма и включающие определенные штаммы *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* и *E. coli* [4].

При углубленном исследовании оказалось, что определенные штаммы даже одного вида кишечных бактерий обладают разными функциями и могут относиться как к нормальной, так и к потенциально патогенной микрофлоре.

У здорового человека состав кишечных бактерий остается достаточно стабильным. Однако ряд факторов, включая изменение характера пита-

ния, прием антибиотиков и ряда других лекарственных средств, стрессовые ситуации, перенесенные кишечные инфекции могут на короткое время изменять состав кишечной микрофлоры. В то же время длительное нарушение состава кишечной микробиоты наблюдается при хронических заболеваниях ЖКТ, а также других органов и систем, при которых имеет место нарушение секреторной функции пищеварительных желез и моторные расстройства кишечника [5]. Эти нарушения кишечного микробиоценоза могут приводить к снижению колонизационной резистентности СО [6] и к чрезмерному росту некоторых видов бактерий в различных отделах кишечника [7].

Нарушение микробного баланса кишки (дисбиоз) вносит большой вклад в механизмы формирования кишечных симптомов (абдоминальные боли, метеоризм, нарушения стула и др.) при острых и хронических заболеваниях органов пищеварения, а также играет определенную роль в развитии ослабленного иммунитета, аллергии и метаболического синдрома, отягочающая их течение [3].

Ведущая роль в нормализации состава и функций кишечной микрофлоры принадлежит пробиотикам — препаратам, или продуктам питания, или биологически активным добавкам (БАД), содержащим живые штаммы нормальной кишечной микрофлоры. Термин «пробиотики» впервые был использо-

ван в 1965 г. D.M. Lilly и R.H. Stilwell, для обозначения микробных субстратов, стимулирующих рост других микроорганизмов [8]. В последующем, по мере накопления научных данных и практического опыта, определение пробиотиков уточнялось, и, наконец, рабочая группа ВОЗ дала окончательную формулировку: «Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при использовании в адекватном количестве оказывают положительный эффект на здоровье хозяина» [9].

Список пробиотических микроорганизмов достаточно широкий, и в состав используемых в практике пробиотиков входят: *Escherichia coli* Nissle 1917, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* W37 и W55, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus shirota*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus Johnsoni*, *Lactobacillus casei* и *paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus thermophilus* [10].

Согласно современным требованиям бактерии, входящие в состав в пробиотиков, должны обладать следующими свойствами [11, 12]:

- оставаться резистентными к действию желчных кислот, соляной кислоты и панкреатическим ферментам и сохранять жизнеспособность при прохождении через ЖКТ;
- способностью адгезироваться к эпителию СО кишечника;
- быстро размножаться и колонизировать кишечник;
- иметь натуральное происхождение и быть безопасными при применении у человека;
- обладать антагонизмом к патогенным и потенциально патогенным микроорганизмам;
- оказывать клинически подтвержденный положительный эффект на здоровье человека;
- оставаться стабильными при хранении.

Пробиотические бактерии проявляют свою активность на трех уровнях организма:

- взаимодействие микроб — микроб (уровень один);
- взаимодействие микроб — эпителий пищеварительного тракта (уровень два);
- взаимодействие микроб — иммунная система (уровень три).

На первом уровне пробиотические бактерии ингибируют жизнедеятельность патогенных и потенциально патогенных штаммов в результате конкуренции за питательные вещества, а также способности продуцировать «бактериоцины» и другие субстраты с противомикробной активностью.

На втором уровне пробиотические бактерии препятствуют адгезии или вытесняют из рецепторов для адгезии патогенную или потенциально патогенную микрофлору, что обеспечивает колонизационную резистентность и повышает барьерную функцию СО, препятствуя транслокации кишечных бактерий во внутреннюю среду макроорганизма. В реализации данной функции принимают участие метаболиты нормальных бактерий, основными из которых являются короткоцепочечные жирные кислоты и молочная кислота. Короткоцепочечные жирные кислоты являются основным источником питания эпителия кишки, способствуют его регенерации и росту, а также улучшают всасывание электролитов и воды; участвуют в адаптации толстой кишки к ее содержанию; влияют на моторику ЖКТ (снижают тонус желудка и замедляют эвакуацию, препятствуют забросу толстокишечного содержимого в тонкую кишку, нормализуют моторику толстой кишки). Молочная кислота подвывает рост и колонизацию СО патологической микрофлорой, препятствуя ее адгезии к кишечному эпителию и приводит к восстановлению нормального состава кишечной микрофлоры. Таким образом, пробиотики не только предотвращают колонизацию СО патогенами, но и способствуют стабилизации эпителиального барьера, предотвращая транслокацию бактерий во внутреннюю среду, а также участвуют в регуляции моторной функции кишечника [13, 14].

Чрезвычайно важным механизмом действия пробиотиков (третий уровень) является участие в активации защитных местных и общих иммунных реакций, а также формирование иммунологической толерантности макроорганизма. Известно, что СО ЖКТ обладает собственной лимфоидной тканью и относится к одному из независимых компонентов иммунной системы, известной как ассоциированная с ЖКТ лимфоидная ткань (gut-associated lymphoid tissue — GALT). При нормальном ее функционировании растворимые бактериальные субстра-

ты и частички, размером до 150 мкм, а также бактерии проникают в GALT двумя путями: в результате персорбции и за счет их транспортировки специальными М-клетками, расположенными в СО кишки в зоне лимфоидных фолликулов. В дальнейшем они вступают в контакт с образующими рецепторами эпителиальных и иммунокомпетентных клеток, главным образом, с Toll-подобными рецепторами (TLR — Toll-like receptors), распознающими экзогенные и эндогенные чужеродные субстанции. В результате посредством цепи последовательных биологических сигналов включается продукция широкого спектра медиаторов: провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, интерферонов, регуляторных пептидов процессов регенерации и апоптозов и др. [15, 16].

Бактериальные антигены в начале презентуются Т-хелперам (CD4) и макрофагам, которые инициируют синтез провоспалительных цитокинов. Последние одновременно с антигенами активируют незрелые В-лимфоциты с последующим созреванием и миграцией их из стенки кишки в лимфу, лимфатические узлы, селезенку, в которых происходит их активная пролиферация, созревание и трансформация в плазматические клетки, синтезирующие секреторный IgA (sIgA). В дальнейшем зрелые лимфоциты и плазматические клетки из лимфоидной ткани поступают в кровь и расселяются во всех СО организма, при этом до 80% их количества возвращается в ЖКТ (homing-effect), где они обеспечивают адекватный синтез sIgA и повышают колонизационную резистентность СО [17].

Основная масса IgA секретируется в просвет ЖКТ и лишь небольшое количество поступает в кровь. СО ЖКТ плотно покрывается состоящими из двух молекул димерными секреторными IgA, которые устойчивы к действию ферментов и продуктам кишечного метаболизма. Данные иммуноглобулины равномерно распределяются на СО и защищают ее от внедрения микроорганизмов и вирусов. Оказавшись в просвете кишки, sIgA связывает бактерии, предотвращая адгезию и способствуя удалению их из кишечника. Кроме того, sIgA может конъюгироваться с лектинподобными бактериальными адгезинами через свой Fc-домен, что приводит к увели-

чению агглютинации различных видов бактерий.

В последнее время была доказана способность нормальных микроорганизмов, в том числе и входящих в состав пробиотиков, взаимодействовать с эпителиальными клетками СО ЖКТ. Известно, что кишечные эпителиальные клетки также выполняют ряд важных иммунологических функций, в частности, презентацию антигена с помощью молекул главного комплекса гистосовместимости, участвуют в синтезе ряда провоспалительных и регуляторных цитокинов. Цитокины, синтезируемые эпителиальными клетками, стимулируют развитие клеток иммунной системы и поддерживают иммунный гомеостаз в кишечнике. Так, при контакте с патогенными бактериями кишечные эпителиальные клетки увеличивают продукцию провоспалительных и хемотаксических цитокинов, в том числе — интерлейкина-8 (ИЛ-8), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 и туморнекротизирующего фактора альфа (ТНФ-альфа), стимулируя миграцию нейтрофилов и макрофагов к зонам адгезии патогенов и последующую активацию Т-клеток и В-клеток, что в общей сложности обеспечивает выведение их из тканей хозяина. В приведенных ранее работах указывалось, что нормальная микрофлора кишечника, в том числе и входящая в состав пробиотиков, не взаимодействует с Toll-подобными рецепторами кишечного эпителия и, следовательно, не оказывает существенного влияния на иммунную систему ЖКТ. Однако результаты исследований последнего десятилетия доказали, что иммунная система кишечника распознает и реагирует также и на антигены нормальной микрофлоры и бактерий, входящих в пробиотические средства, что обеспечивает защиту от инфекции и поддержание тканевого гомеостаза [18–20].

Определенная роль в иммунной защите принадлежит специализированным лимфоцитам, располагающимся между эпителиальными клетками, — кишечным интраэпителиальным лимфоцитам, которые в противоположность большинству Т-клеток развиваются вне тимуса. Интраэпителиальное расположение делает доступным их контакты как с эпителиальными клетками, так и с находящимися в просвете кишки антиге-

нами, а также иммунными *lamina propria*. Помимо координирующей роли в иммунологических реакциях они участвуют в цитолитических реакциях, а также в супрессии ответной реакции организма на нормальную микрофлору и пробиотики [3].

В связи с тем, что большинство из известных на настоящий момент пробиотических штаммов микроорганизмов является частью нормальной микрофлоры человека или присутствует в пищевых продуктах, потребляемых уже несколькими поколениями людей по всему миру, Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ), Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration — FDA) и Организация по продуктам питания и сельскому хозяйству Организации Объединенных Наций (The Food and Agriculture Organization of the United Nations — FAO) заключают, что пробиотики, в целом, считаются безопасными и имеют GRAS-статус (Generally Regarded As Safe), наличие которого означает, что пробиотики могут использоваться без ограничения в пищевой и фармацевтической промышленности [11]. И в то же время, учитывая, что пробиотики содержат живые микроорганизмы, не исключено, что они могут приводить к развитию побочных эффектов, основными из которых являются: системные инфекции, обусловленные транслокацией пробиотических бактерий за пределы кишечной стенки; перенос генов резистентности, метаболические нарушения, иммунологические расстройства, связанные с избыточной стимуляцией иммунной системы [11]. При использовании пробиотиков зарегистрированы единичные случаи развития системных инфекций [21]. Так, при приеме *Lactobacillus* spp. наблюдалось развитие сепсиса, менингита, эндокардита, бактериемии, пневмонии, *S. boulardii* или *S. cerevisiae* — фунгемии, *Enterococcus* spp. — нозокомиальных инфекций. Следовательно, перед назначением пробиотиков необходимо взвесить риск развития и смертность от сепсиса, ассоциированного с пробиотической бактерией, по сравнению с возможностью возникновения сепсиса, вызванного патогенными бактериями, а также со смертностью от заболеваний, для лечения которых применяются пробиотики.

В клинической практике пробиотики нашли широкое применение для профилактики и лечения ряда заболеваний ЖКТ, преимущественно ассоциированных с инфекцией, а также патологических процессов, в патогенезе которых важная роль принадлежит иммунологическим расстройствам.

Уровень доказательности: А — при наличии только положительных результатов в хорошо спланированных, контролируемых исследованиях; В — при наличии положительных результатов в хорошо спланированных, контролируемых исследованиях, но в некоторых исследованиях показаны отрицательные результаты; С — при наличии единичных исследований с положительными результатами, но их количество неадекватно, чтобы соответствовать уровню А или В, и требуются дальнейшие исследования для уточнения эффективности.

Анализ результатов показывает, что имеется высокий уровень доказательства эффективности пробиотиков в терапии острой инфекционной диареи и антибиотик-ассоциированной диареи, как связанной, так и несвязанной с *C. difficile*. В последние годы появилось достаточное количество работ, подтверждающих положительное влияние приема пробиотиков на течение воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника, *Helicobacter pylori*-инфекции. Имеются ряд работ, в которых подтверждается положительный эффект пробиотических бактерий в профилактике рака толстой кишки, в терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени.

Многочисленные результаты исследований свидетельствуют, что назначение пробиотиков, содержащих *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus delbrueckii* подвид *bulgaricus*, улучшают перевариваемость лактозы и уменьшают симптомы, связанные с ее непереносимостью. Системный обзор рандомизированных клинических исследований показал снижение риска смерти от некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных в группах, получавших пробиотики. В то же время доказательств эффективности пробиотиков в терапии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, в профилактике системных инфекций у тяжелых больных, находящихся в реанимационных отделениях, в настоящий момент недостаточно.

Таким образом, наиболее убедительные доказательства эффективности пробиотиков связаны с их использованием для улучшения функционирования кишечника и влияния на иммунную систему [23].

При углубленном изучении пробиотических бактерий различных видов и штаммов оказалось, что их биологические характеристики, функциональное состояние и механизмы взаимодействия с макроорганизмом существенно различаются, что позволяет конкретному микроорганизму занять свою нишу на определенном уровне: «микроб — микроб» или «микроб — кишечная стенка», или «микроб — иммунная система». Полученные данные позволили подойти к разработке, созданию и внедрению в практику пробиотических препаратов для дифференцированной патогенетической терапии различных заболеваний. Так, основным свойством значительной части пробиотических бактерий является продукция биологических антибактериальных средств в отношении патогенной и потенциально патогенной кишечной микрофлоры. Данные штаммы выполняют свои функции на первом уровне — подавляют рост ненормальной микрофлоры в просвете кишки. Часть пробиотических бактерий устойчива к действию большинства антибиотиков, и препараты, в состав которых они входят, могут назначаться для профилактики антибиотикоассоциированной диареи одновременно с антибактериальными средствами. Продукты метаболизма большинства пробиотических бактерий участвуют в стабилизации защитного кишечного барьера, но только часть из них продуцирует субстанции, способные повышать перистальтику кишечника и подавлять рост условно-патогенных микроорганизмов, присутствующих в большом количестве в микрофлоре кишечника пациентов с запорами [24].

Отмечены существенные различия в воздействии пробиотических штаммов на различные звенья локальных и общих иммунных реакций. Оказалось, что некоторые виды бактерий индуцируют сильный иммунный ответ организма хозяина, а другие являются слабоиммуногенными или неиммуногенными. Данные литературы свидетельствуют, что пробиотики способны модулировать иммунные реакции, однако

механизмы действия разных штаммов могут быть различными [3, 18, 25]. В настоящее время для лечения заболеваний, в патогенезе которых ведущая роль отводится иммунологическим расстройствам (аллергия, хронические воспалительные заболевания кишечника и др.), используются пробиотические штаммы, действующие на третьем уровне, отличительным свойством которых является способность модулировать как локальные, так и системные иммунные реакции.

С практических позиций при анализе состава пробиотика следует учитывать, что популяция «здоровых» кишечных бактерий представляет собой динамическую смесь микроорганизмов, имеющую различный состав как в определенных биотопах ЖКТ, так и в просвете и СО кишечника. Для того чтобы оказать положительное воздействие на здоровье, пробиотик должен воспроизводить эффекты многих видов и штаммов полезных микроорганизмов, присутствующих в кишечнике здорового человека. Кроме того, действие препарата должно осуществляться на трех уровнях: просвет кишки, эпителий кишечной стенки и иммунная система. В действительности, если в пробиотический препарат входит один бактериальный штамм, то его способность выполнить основные функции, свойственные множеству нормальных кишечных бактерий, а также воздействовать на все вышеупомянутые уровни представляется маловероятной [26]. Timmerman H. M. et al. (2004) идентифицировали три типа пробиотических продуктов: одноштабные, содержащие один штамм, мультиштабные, в состав которых входят несколько штаммов одного вида микроорганизмов, и мультивидовые, состоящие из штаммов различных видов, принадлежащих к одному или, что более предпочтительно, к разным семействам кишечных бактерий. Мультивидовые пробиотики обладают явным преимуществом над одноштабными и менее выраженным — над мультиштабными. Одной из причин этих преимуществ являются синергичные эффекты мультивидовых препаратов, которые способны оказывать свое действие на трех уровнях, в различных биотопах ЖКТ и воспроизводить сложную экосистему в просвете кишечника [27].

Таким образом, в клинической практике с учетом функциональных свойств

пробиотических бактерий, их активности на различных уровнях взаимодействия с макроорганизмом возможно разработать дифференцированный подход к выбору оптимального препарата для лечения определенного заболевания, с учетом ведущего звена его патогенеза. С этих позиций в практике мультивидовые и мультиштабные пробиотики, состоящие из нескольких штаммов, обладающих однонаправленным эффектом, являются препаратами выбора. Тем не менее, следует отметить, что помимо ведущего эффекта, по наличию которого определяется основное показание для назначения данного препарата, у различных штаммов и видов используемых бактерий отмечается большое разнообразие и других пробиотических свойств [26].

Научные подходы к созданию новых пробиотических средств и технологии их производства постоянно совершенствуются. Так, WinClove Bio Industries BV с участием ведущих специалистов университетских клиник Нидерландов разработала и внедрила в практику инновационный ряд пробиотиков, именуемых Ecologic®, предназначенных для научно обоснованного управления микрофлорой кишечника. В результате было определено шесть показателей и создано шесть специальных пробиотиков Ecologic®, которые используются дифференцированно при антибиотикоассоциированных диареях, диарее путешественников, аллергии, воспалительных заболеваниях кишечника, запорах и вагинальных инфекциях. В каждый пробиотик входят несколько штаммов различных видов бактерий, обладающих однонаправленными свойствами, способных выполнять конкретные функции, присущие нормальной кишечной микрофлоре, и которые назначаются по определенным показаниям. Благодаря целенаправленной селекции штаммов и наличию в составе пробиотиков Ecologic® специального матрикса, для бактерий, входящих в данные средства, характерна высокая и довольно узкоспециализированная функциональная активность, хорошая выживаемость в ЖКТ, а также способность сохраняться при комнатной температуре без предшествующего замораживания не менее двух лет.

В 2011 году на отечественном рынке представлены два новых мно-

говидовых пробиотика, именуемых РиоФлора Баланс и РиоФлора Иммуно, разработанных на основе инновационных технологий WinClove Bio Industries (Нидерланды).

РиоФлора Баланс — пробиотик, включающий сбалансированную комбинацию 8 пробиотических микроорганизмов: *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*, которые оказывают влияние на трех уровнях организма. Каждая капсула содержит не менее двух с половиной миллиардов ($2,5 \times 10^9$ КОЕ/капсула) пробиотических микроорганизмов. Прием РиоФлоры Баланс оказывает широкий спектр положительных эффектов: снижает риск развития кишечных расстройств, вызванных приемом антибиотиков, нормализует состав микрофлоры кишечника, способствуя улучшению функционального состояния кишечника при диарее, запорах, обеспечивает нормальное пищеварение, а также естественную защиту организма от инфекций и воздействия неблагоприятных факторов внешней среды.

РиоФлора Иммуно содержит сбалансированную комбинацию 9 штаммов пробиотических микроорганизмов: *Bifidobacterium lactis* NIZO 3680, *Bifidobacterium lactis* NIZO 3882, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*, *Streptococcus thermophilus*. Каждая капсула содержит не менее одного миллиарда ($1,0 \times 10^9$ КОЕ/капсула) пробиотических микроорганизмов, которые способствуют укреплению иммунитета, снижению риска развития простуды и гриппа, увеличению адаптационных возможностей при стрессе, нерациональном питании. Кроме того, входящие в пробиотический комплекс бактерии нормализуют состав микрофлоры кишечника, способствуют снижению риска развития кишечных расстройств (диарея, запоры, вздутие живота и др.). В период эпидемий, при ослабленном иммунитете прием пробиотика РиоФлора Иммуно позволяет укрепить иммунитет и нормализовать баланс микрофлоры кишечника.

Таким образом, пробиотики как в виде пищевых добавок, так и лекарственных средств нашли широкое применение для поддержания здоро-

вья, лечения и профилактики многих заболеваний. Сферы использования данных средств постоянно расширяются. Усовершенствуются и сами пробиотики с тенденцией к созданию многовидовых препаратов или биологически активных добавок, обладающих узконаправленными механизмами действиями, предназначенными для научно обоснованного управления микрофлорой кишечника, а также ее функциями, и которые имеют существенные преимущества перед средствами, содержащими лишь один вид или штамм бактерий. ■

Литература

1. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии. Методическое пособие. М., 2000. 15 с.
2. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. В кн: Шендеров Б. А. (ред.) Микрофлора человека и животных и ее функции. Т. 1. М.: Грантъ; 1998.
3. Gibson G. R., Macfarlane G. T. Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology and pathology. Boca Raton: CRC Press; 1995.
4. Simon L. G., Gorbach S. L. Intestinal flora in health and disease // Gastroenterology. 1984. 86: 174–190.
5. Isolauri E., Salminen S., Ouwehand A. C. Probiotics. Best practice & research // Clin Gastroenterol. 2004. 18: 299–313.
6. Barza M., Giuliano M., Jacobus N. V., Gorbach S. L. Effect of broad-spectrum parenteral antibiotics on «colonization resistance» of intestinal microflora of humans // Antimicrob Agents Chemother. 1987. 31: 723–727.
7. Edlund C., Nord C. E. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections // J Antimicrob Chemother. 2000. 46 (Suppl 1): 41–48.
8. Lilly D. M., Stilwell R. H. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms // Science. 1965. 147: 747–748.
9. FAO/WAO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Argentina, 2001. Available from: <http://www.fao.org/es/esn/Probio/report.pdf>.
10. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina, 2001, 1–34. Available from: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf.
11. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation) Working Group. London, Ontario, Canada: 2002.
12. Gorbach S. L. The discovery of *Lactobacillus* GG // Nutr Today. 1996. 31 (6): 2–4.
13. Бондаренко В. М., Грачева Н. М. Пробиотики, пребиотики и синбиотики // Фарматека. 2003. 7: 56–63.
14. Rambaud J. C., Buts J. P., Corthier G., Flourie B. Gut microflora. Digestive physiology and pathology. Paris: John Libbey Eurotext; 2006.
15. Хаитов П. М., Пащенко М. В., Пинегин Б. В. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете // Иммунология. 2009. 1: 66–76.
16. Underhill D. M., Ozinsky A. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection // Curr Opin Immunol. 2002. 14: 103–110.
17. Rose S. Gastrointestinal and Hepatobiliary pathophysiology. Madison: Fence Greek Publishing LLC; 1998.
18. Бондаренко В. М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов // Фарматека. 2010. 2 (196): 26–32.
19. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Esmali-Varzaeh F. et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors for intestinal homeostasis // Cell. 2004. 118 (2): 229–241.
20. Abrea M. T., Fukata M., Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease // J Immunol. 2005. 174 (8): 4453–4460.
21. McFarland L. V. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection // Anaerobe. 2009. 15: 274–280.
22. Martin H. et al. Recommendations for Probiotic Use // Clin Gastroenterol. 2008. 42 (Suppl. 2): 104–108.
23. Всемирная гастроэнтерологическая ассоциация. Практические рекомендации. Пробиотики и пребиотики. Май, 2008. Available from: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics_ru.pdf.
24. Koning C. J. M. et al. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking antibiotic amoxicillin // Am J Gastroenterol. 2007. 102: 1–12.
25. Takahashi N., Kitazawa H., Shimamoto T. et al. An immunostimulatory DNA sequence from a probiotic strain of *Bifidobacterium longum* inhibits IgE production in vitro // FEMS Immunol Med Microbiol. 2006. 46 (3): 461–469.
26. Borivant M., Strober W. The mechanism of action of probiotics // Curr Opin Gastroenterol. 2007. 23 (6): 679–692.
27. Timmerman H. M., Koning G., Mulder L. et al. Monostrain, multistain and multispecies probiotics—A comparison of functionality and efficacy // Int J Food Microbiol. 2004. 96 (3): 219–233.

Влияние флутиказона пропионата на глазные симптомы у больных с пыльцевыми аллергическими риноконъюнктивитами

Н. Г. Астафьева, доктор медицинских наук, профессор

И. А. Перфилова

Д. Ю. Кобзев

Е. Н. Удовиченко, кандидат медицинских наук

И. В. Гамова, кандидат медицинских наук, доцент

СГМУ, Саратов

Ключевые слова: аллергический риноконъюнктивит, пыльцевая аллергия, флутиказона пропионат, Фликсоназе®, азеластин, Аллергодил®.

Пыльцевая аллергия по данным исследователей отмечается у 3,0–40% населения земного шара и является одним из самых распространенных аллергических заболеваний [1–3].

В Саратовской области при популяционном исследовании с помощью стандартизированных вопросников (ECRHS) распространенность симптомов пыльцевого аллергического ринита составила 28,3%, у 40–80% лиц с симптомами ринита одновременно присутствовали симптомы конъюнктивита [3, 4].

Пыльцевой аллергический риноконъюнктивит в Саратовской области характеризуется целым рядом особенностей, связанных с климато-географическими условиями, видовым составом растений, календарем их цветения, аллергенностью пыльцы. Причинами аллергического риноконъюнктивита в регионе является преимущественно пыльца сорных трав: маревых, конопли, цикламены [4], которые присутствуют в воздухе в высокой концентрации в течение длительного периода (более трех месяцев) и приводят к появлению тяжелых персистирующих форм заболевания с вовлечением различных органов и систем, требующих длительного использования многих препаратов. Для уменьшения лекар-

ственной нагрузки необходим подбор препаратов, подавляющих аллергическое воспаление на слизистой носа и конъюнктив. Эффективными средствами как для предупреждения, так и для облегчения симптомов, обусловленных ранней и поздней фазами аллергического ответа при аллергическом рините, зарекомендовали себя интраназальные кортикостероиды (ИНГКС) [1–3].

Большинство исследований ИНГКС, проводившихся в последние десятилетия, были сосредоточены в основном на эффективности купирования носовых симптомов аллергического ринита (АР), а глазные симптомы упоминались либо как вторичная конечная точка, либо чаще совсем не оценивались. С появлением нового класса препаратов (например, флутиказона фуората, оказывающего существенное влияние на глазные симптомы) [5] возобновился интерес к исследованию влияния «старых» ИНГКС в отношении подобного феномена при риноконъюнктивитах.

Целью настоящего исследования была оценка влияния флутиказона пропионата (Фликсоназе®) на глазные симптомы у больных с персистирующими пыльцевыми риноконъюнктивитами среднетяжелого/тяжелого течения.

Дизайн исследования

Рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах.

Монотерапия с применением препарата Фликсоназе® исследовалась в контексте облегчения назальных и глазных симптомов у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом. Эффективность монотерапии препаратом Фликсоназе®, применяемого 2 раза в сутки, сравнивали с комбинированной терапией (интраназальный ГКС в сочетании с глазными каплями топического антигистамина азеластина). Комбинированная терапия рассматривалась как стандартный подход к лечению сочетанных риноконъюнктивальных симптомов, поскольку топический блокатор гистаминовых H₁-рецепторов азеластин (Аллергодил®, производное фталазинона) оказывает местное действие и при закапывании в глаза купирует симптомы со стороны органа зрения. Механизм действия связан с тем, что препарат ингибирует синтез или высвобождение медиаторов, участвующих на ранних и поздних стадиях аллергических реакций (в т. ч. лейкотриенов, серотонина, фактора активации тромбоцитов, подавляет выделение гистамина из тучных клеток, активированных аллергеном, снижает количество клеток молекулярной адгезии и эозинофилов).

Критерии включения: пациенты в возрасте ≥ 18 лет с клиническими симптомами аллергического риноконъюнктивита с документированным анамнезом сезонного заболевания (сезонное наступление и прекращение симптомов в течение каждого из двух последних сезонов цветения трав) и положи-

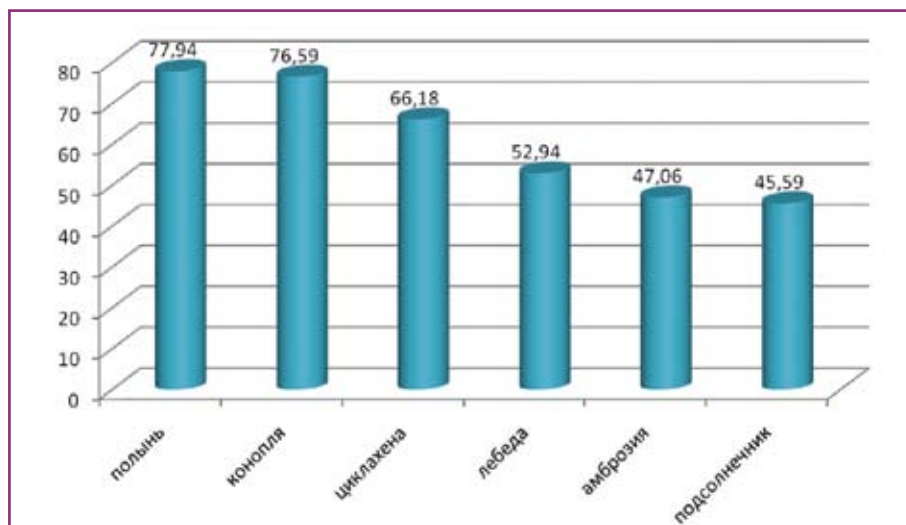


Рис. 1. Распределение больных, сенсibilизированных к пыльце сорных трав (%)

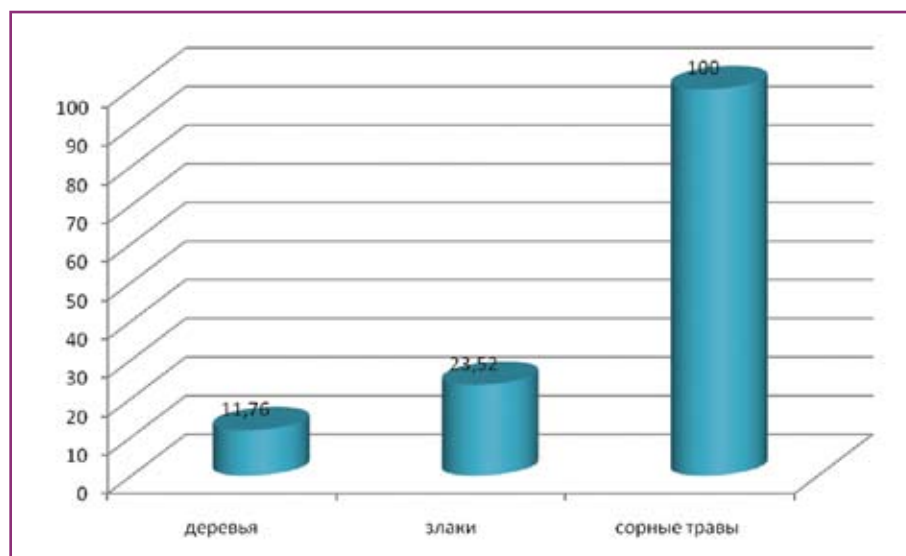


Рис. 2. Распределение больных, сенсibilизированных к пыльце других растений (%)

тельными результатами кожных проб на аллергены пыльцы.

Критерии исключения: пациенты с физической травмой или анатомической обструкцией носовой полости, пациенты с астмой, медикаментозным ринитом, хроническими заболеваниями, которые могли помешать проведению исследования.

Исключаемые медикаменты: интраназальные кортикостероиды за 4 недели до первого посещения или любые иные кортикостероиды за 8 недель до первого посещения; любые иные медикаменты, которые могут оказать воздействие на симптомы сезонного аллергического ринита или эффективность исследуемого лекарственного средства.

Пациенты по группам распределялись в отношении 4:1 (4 пациен-

та с азеластин/1 пациент с плацебо) по таблице случайных чисел. Продолжительность лечебного периода составила 56 дней (8 недель).

Первая группа получала для лечения флутиказона пропионат (назальный спрей 50 мкг в одной дозе, режим дозирования — по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день) в сочетании с глазными каплями топического антигистаминного препарата азеластина 0,05% водный раствор (Аллергодил®) по 1 капле в каждый глаз 3–4 раза в день. Вторая группа пациентов получала флутиказона пропионат в сочетании с плацебо (в виде глазных капель, составленных идентично азеластину, но без активной субстанции, режим дозирования такой же, как и в группе азеластина).

Эффективность фармакотерапии оценивалась по динамике глазных и назальных симптомов заболевания в обеих группах. Динамику клинических симптомов оценивали по дневникам самонаблюдения для определения степени тяжести аллергической симптоматики, которые пациенты вели на протяжении всего курса лечения, оценки шкалы тяжести симптомов исходно (0-й день), а также на 3-й, 14-й, 35-й и 56-й день от начала лечения. В индивидуальных регистрационных картах регистрировались выраженность основных и вторичных глазных симптомов, а также назальных симптомов; обязательной была регистрация о нежелательных явлениях (наблюдение за основными показателями состояния организма, контроль электрокардиограммы и клинические лабораторные пробы) и потребности в дополнительных препаратах.

Характеристика больных, включенных в исследование

В исследование было рандомизировано 68 больных аллергическим риноконъюнктивитом (АРК), в возрасте от 18 до 64 лет, находящихся на диспансерном учете в аллергологическом центре Саратовского государственного университета им. В.И.Разумовского. Среди обследованных пациентов 25 человек (36,76%) — лица мужского и 43 (63,24%) — женского пола. Средний возраст ($M \pm s$) для всей группы — $35,44 \pm 11,68$ года, средний возраст мужчин — $32,92 \pm 12,59$, женщин — $36,91 \pm 11,0$ лет. Длительность заболевания АРК для всей группы составила — $10,04 \pm 5,25$ года, для мужчин — $10,0 \pm 4,95$ года, для женщин — $10,06 \pm 5,47$ года.

В группу получающих комбинацию флутиказона пропионата и азеластина рандомизировано 49 пациентов. Досрочно прекратили свое участие в исследовании шесть пациентов, из них два — вследствие недостаточного эффекта от проводимой терапии, два — в результате проявления побочных эффектов от приема глазных капель (жжение глаз), один пациент выбыл из исследуемой группы по причине возникновения острого интеркуррентного заболевания (ОРВИ) и один прекратил участие по личным причинам (деловая поездка).

В группу, получающую флутиказона пропионат и плацебо (монотерапия ИНГКС), вошли 19 пациентов, один из которых вынужден был прекратить терапию из-за недостаточного эффекта.

Таким образом, лечебный период до конца прошли 43 пациента из группы «флутиказона пропионат + азеластин» и 18 пациентов из группы «флутиказона пропионат + плацебо».

В исходной точке демографические и клинические характеристики в обеих группах были сходными.

Критериями эффективности лечения были изменения интенсивности регистрируемых на визитах глазных и назальных симптомов заболевания.

Материалы и методы

Стандартная процедура аллергологического обследования включала сбор семейного и индивидуального аллергологического анамнеза (наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям, аллергические реакции на профилактические прививки, лекарственные препараты), данные комплексного клинического обследования (сопутствующие аллергические заболевания), кожные аллергические пробы.

Для специфической диагностики использовали скарификационные кожные тесты со стандартизованными аллергенами пыльцы. Использовались отечественные пылевые аллергены (деревья, злаковые, сорные травы). Результаты кожной пробы оценивали на пике реакции на основании измерения диаметра волдыря и эритемы через 20 минут после начала теста.

На каждом визите пациенты заполняли бланк контроля, где регистрировались назальные и глазные (основные и вторичные) и симптомы. Каждый из симптомов оценивали по принятой шкале от 0 до 3 баллов на каждый из перечисленных признаков:

- 0 баллов — отсутствие симптомов;
- 1 балл — легкие симптомы, явно чувствуемые, но легко переносимые;
- 2 балла — умеренно выраженные симптомы — обращают на себя внимание, влияют на дневную активность;
- 3 балла — выраженные симптомы — тяжело переносятся, препятствуют дневной активности.

Из назальных симптомов оценивались зуд в носу, чихание, ринорея, заложенность. Общий показатель тяжести назальных симптомов состоял из суммы отдельных показателей по этим четырем симптомам.

Основные глазные симптомы включали зуд глаз, слезотечение, покраснение конъюнктивы. В исследование вошли только пациенты, у которых

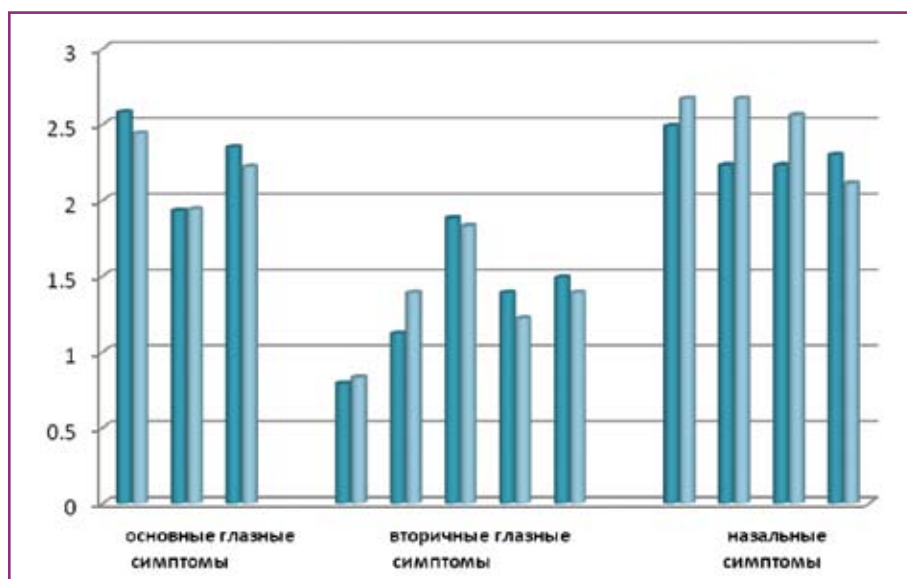


Рис. 3. Оценка основных глазных (по порядку — зуд, слезотечение, покраснение), вторичных глазных (по порядку — жжение глаз, светобоязнь, отек век, выделение/склеивание век, чувство инородного тела в глазах) и назальных (зуд в носу, чихание, ринорея, заложенность) симптомов в группах 1 («флутиказона пропионат + азеластин» — интенсивно голубой столбик) и 2 («флутиказона пропионат + плацебо» — светло-голубой столбик)

сумма оценки основных глазных симптомов составляла не менее 6 баллов.

Вторичные глазные симптомы включали жжение глаз, светобоязнь, отек век, выделение/склеивание век, чувство инородного тела в глазах.

В день 0 симптомы оценивались до начала противоаллергической терапии, все последующие визиты оценка глазной и назальной симптоматики производилась на фоне получаемой терапии.

Результаты и обсуждение

Среди участников исследования «intent-to-treat» все пациенты были с персистирующим течением АРК, обусловленным сенсибилизацией к пыльце сорных трав (100% обследуемых). Наибольшее число пациентов с аллергией на сорные травы имели сенсибилизацию к пыльце полыни (77,94%), конопли (76,59%), циклахены (66,18%), лебеды (52,94%), далее следует сенсибилизация к пыльце амброзии и подсолнечника (рис. 1).

Кроме того, у части пациентов отмечалась сенсибилизация к другим группам аллергенов (у 11,76% к пыльце деревьев, у 23,52% — к пыльце злаковых трав) (рис. 2).

До начала лечения среднее значение ($M \pm s$) в баллах назальных (зуд в носу, чихание, ринорея, заложенность), основных глазных (зуда глаз, слезотечения и покраснения конъюнктивы) и вторичных глазных (жжение глаз, светобоязнь,

отек век, выделение/склеивание век, чувство инородного тела) симптомов в первой группе («флутиказона пропионат + азеластин») и второй группе («флутиказона пропионат + плацебо») было практически одинаковым (рис. 3).

Влияние на назальные симптомы

Среднее балльное значение ($M \pm s$) назальных симптомов (зуд носа, чихание, ринорея, заложенность) до начала изучаемой терапии в первой группе («флутиказона пропионат + азеластин») составляло $2,49 \pm 0,59$, $2,23 \pm 0,81$, $2,23 \pm 0,75$ и $2,3 \pm 0,71$ балла соответственно. В группе 2, получающей флутиказона пропионат + плацебо, оценка назальных симптомов была идентичной: $2,67 \pm 0,49$, $2,67 \pm 0,49$, $2,56 \pm 0,62$ и $2,11 \pm 0,68$ (рис. 3). Различия между группами до начала терапии статистически незначимы ($p > 0,05$).

Оба варианта противоаллергической терапии приводят к выраженному снижению тяжести таких назальных симптомов, как зуд носа, чихание, ринорея, заложенность носа. Динамика изменений тяжести назальных симптомов в первой и второй группах представлена на рис. 4.

Как видно из графических данных, монотерапия флутиказона пропионатом не уступает по своей эффективности комбинированному использованию флутиказона пропионата с азеластинном в отношении такого симптома, как

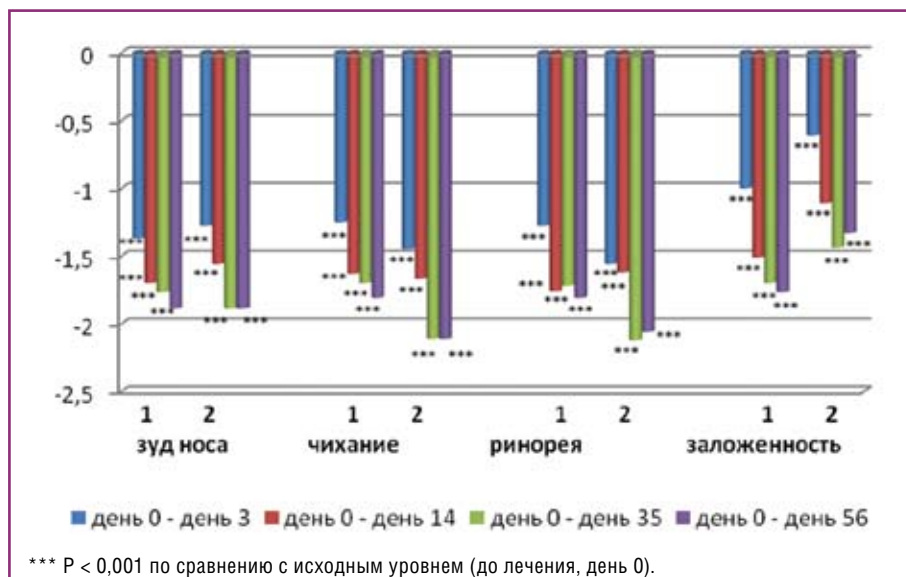


Рис. 4. Динамика градиента падения среднего значения назальных симптомов (в баллах от исходного уровня к 3-му, 14-му, 35-му, 56-му дню лечения) в первой («флутиказона пропионат + азеластин») и второй («флутиказона пропионат + плацебо») группах

зуд (нет различий между двумя группами), при том и другом режиме терапии на 3-й, 14-й, 35-й, 56-й день лечения достоверно уменьшается тяжесть назальной симптоматики по сравнению с исходным уровнем. Для чихания и ринореи был получен более выраженный ответ на монотерапию флутиказона пропионатом («флутиказона пропионат + плацебо»), чем на комбинацию «флутиказона пропионат + азеластин». Среднее относительное изменение заложенности в ходе терапии «флутиказона пропионат + азеластин» было значительно больше при приеме препарата флутиказона пропионат + плацебо.

По всей вероятности, в связи с высокой противовоспалительной активностью флутиказона пропионата, его использование в виде монотерапии достаточно для полного подавления назальных симптомов и добавление антигистаминов в виде глазных капель способно повлиять только на компонент заложенности, связанный с избирательной блокадой азеластином гистаминовых H_1 -рецепторов и уменьшением проницаемости капилляров и экссудации, присущих этому классу препаратов (при проникновении в полость носа через слезно-носовой канал) [6, 7].

Влияние на глазные симптомы

Основные глазные симптомы

До начала лечения в первой группе («флутиказона пропионат + азеластин») среднее значение для основных глазных симптомов (зуд глаз, слезо-

течение и покраснение конъюнктивы) было соответственно $2,58 \pm 0,5$, $1,93 \pm 0,59$ и $2,35 \pm 0,48$ балла. В группе «флутиказона пропионат + плацебо» среднее значение для основных глазных симптомов составляло $2,44 \pm 0,62$, $1,94 \pm 0,64$ и $2,22 \pm 0,55$ балла (рис. 3). Различия в двух группах до начала терапии являлись статистически незначимыми ($p > 0,05$).

В ходе лечения отмечено уменьшение балльной оценки глазных симптомов

у пациентов, получавших оба режима терапии. Динамика градиента падения среднего значения основных глазных симптомов (в баллах) в исследуемых группах представлена на рис. 5.

В ходе исследования установлено, что оба режима терапии приводят к достоверному снижению тяжести основных глазных симптомов — зуда глаз, слезотечению, покраснению. На фоне терапии «флутиказона пропионат + азеластин» (первая группа) градиент снижения отчетливый, быстрый и высокодостоверный ($P < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем). Монотерапия флутиказона пропионатом («флутиказона пропионат + плацебо», вторая группа) приводит к меньшему падению средней балльной оценки по сравнению с первой группой. Тем не менее, значимость влияния терапии флутиказоном пропионатом на основные глазные симптомы не вызывает сомнения (для всех основных симптомов по сравнению с исходным значением, начиная с 3-го дня до 56-го, отмечено снижение тяжести, уменьшение балльной оценки, $P < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем).

Вторичные глазные симптомы

До начала терапии среднее балльное значение ($M \pm s$) для жжения глаз составляло $0,79 \pm 0,86$ для первой группы («флутиказона пропионат + азеластин») и $0,83 \pm 0,86$ балла для второй группы («флутиказона пропионат + плацебо»). Светобоязнь

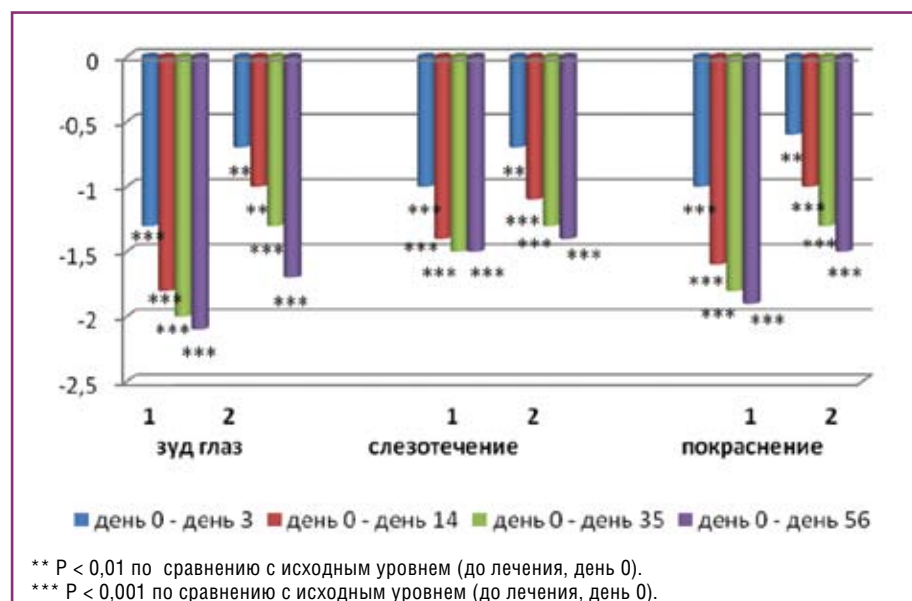


Рис. 5. Динамика градиента падения среднего значения основных глазных симптомов (в баллах от исходного уровня к 3-му, 14-му, 35-му, 56-му дню лечения) в первой («флутиказона пропионат + азеластин») и второй («флутиказона пропионат + плацебо») группах

до начала лечения соответственно $1,12 \pm 0,88$ и $1,39 \pm 0,98$ балла. Отек и склеивание век, а также чувство инородного тела в глазах в первой группе до начала лечения составляли соответственно $1,88 \pm 0,76$, $1,39 \pm 0,82$ и $1,49 \pm 0,94$ балла, а во второй группе $1,83 \pm 0,62$, $1,22 \pm 0,81$ и $1,39 \pm 0,85$ балла (рис. 3). Различия в группах до начала терапии являлись статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Жжение глаз, светобоязнь, отек и склеивание век, чувство инородного тела в глазах под влиянием терапии в обеих группах существенно уменьшались.

Динамика градиента падения среднего значения вторичных глазных симптомов (в баллах) в исследуемых группах представлена на рис. 6.

В первой группе («флутиказона пропионат + азеластин») отмечено выраженное влияние на все вторичные глазные симптомы: жжение, светобоязнь, отек, склеивание век, чувство инородного тела с первых дней лечения до периода завершения исследования.

Флутиказона пропионат продемонстрировал нестабильную эффективность в отношении вторичных глазных симптомов у пациентов с сезонным аллергическим ринитом. Монотерапия флутиказона пропионатом без топических антигистаминных глазных капель не сопровождалась снижением чувства жжения глаз на протяжении всего периода исследования, отмечалось значительно меньшее падение среднего балла при оценке отека, склеивания век, чувства инородного тела. Различия между обеими группами в контексте влияния на вторичные глазные симптомы были достоверными.

Оба режима терапии продемонстрировали благоприятный профиль безопасности, побочные явления не зарегистрированы.

Таким образом, назальный спрей флутиказона пропионата (Фликсоназе®) редуцирует назальные и основные, но не вторичные глазные симптомы при пылевых аллергических риноконъюнктивитах.

Выводы

1. Монотерапия флутиказона пропионатом высокоэффективна для купирования главных назальных симптомов пылевого персистирующего аллергического риноконъюнктивита (зуд носа, чихание, ринорея, заложенность) в условиях продолжительной поллинии сорных трав.

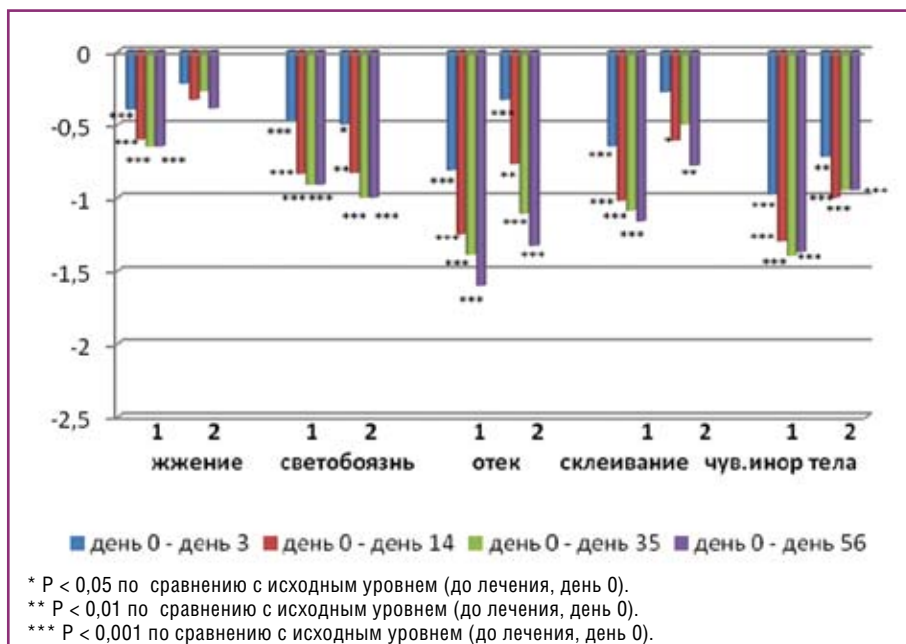


Рис. 6. Динамика градиента падения среднего значения вторичных глазных симптомов (в баллах от исходного уровня к 3-му, 14-му, 35-му, 56-му дню лечения) в первой («флутиказона пропионат + азеластин») и второй («флутиказона пропионат + плацебо») группах

2. При добавлении к терапии флутиказона пропионатом топических антигистаминных глазных капель азеластина тяжесть назальных симптомов — зуда носа, чихания, ринореи существенно не меняется, но отмечается дополнительный эффект в отношении уменьшения заложенности носа.

3. В группе, получавшей монотерапию флутиказона пропионатом, отмечено статистически значимое уменьшение основных глазных симптомов (зуд глаз, слезотечение, покраснение) с 3-го по 56-й день терапии по сравнению с исходным уровнем. При комбинации флутиказона пропионата с топическими антигистаминными глазными каплями азеластина эффективность терапии существенно выше в отношении всех основных глазных симптомов. Терапевтическая разница между двумя группами статистически достоверна.

4. Монотерапия флутиказона пропионатом уменьшала явления светобоязни, но не влияла на симптомы жжения; отмечена нестабильная эффективность в отношении других вторичных глазных симптомов: склеивание век, чувство инородного тела. Комбинированная терапия флутиказона пропионатом (назальный спрей) и азеластином (глазные капли) обеспечивает непрерывное

облегчение вторичных глазных симптомов у пациентов с аллергическими риноконъюнктивитами. ■

Литература

1. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), 2008 update (in collaboraton with the World Health Organisation, GA2 LEN и AllerGen) // Allergy. 2008; 63 (suppl. 860): 8–160.
2. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines 2010 Revision // J. Allergy Clin Immunol. 2010, September, vol. 126, № 3, 466–476.
3. Горячкина Л. А., Астафьева Н. Г., Передкова Е. В. Поллиноз. В кн.: Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей. Под ред. Л. А. Горячкиной и К. П. Кашкина. М.: Миклош, 2009. С. 351–362.
4. Астафьева Н. Г., Удовиченко Е. Н., Гамова И. В. и др. Пыльцевая аллергия в Саратовской области // РАЖ. 2010, № 1, с. 17–25.
5. Астафьева Н. Г. Эффективность нового назального глюкокортикоида Авамис при сезонном аллергическом рините // РАЖ. 2010, № 3, с. 74–84.
6. Williams P. B., Crandall E., Sheppard J. D. Azelastine hydrochloride, a dual-acting anti-inflammatory ophthalmic solution, for treatment of allergic conjunctivitis // Clin Ophthalmol. 2010, Sep 7; 4: 993–10–01.
7. Kaliner M. A., Storms W., Tilles S. et al. Comparison of olopatadine 0.6% nasal spray versus fluticasone propionate 50 microg in the treatment of seasonal allergic rhinitis // Allergy Asthma Proc. 2009, May-Jun; 30 (3): 255–262.



Табакокурение и наркопотребление

как формы аддиктивного поведения студентов-медиков

И. В. Андриющенко, кандидат медицинских наук, доцент

Е. В. Малинина

ВГМУ, Владивосток

Ключевые слова: табакокурение, наркопотребление, аддиктивное поведение, студенты-медики, отказ от курения, медикаментозная поддержка.

Аддиктивное поведение (от англ. addiction — пагубная, порочная склонность) является одним из наиболее распространенных типов деструктивного поведения и выражается в стремлении к уходу от реальности путем изменения своего психического состояния посредством приема некоторых веществ или постоянной фиксации внимания на определенных предметах или активностях (видах деятельности), сопровождающихся развитием интенсивных эмоций [6, 13, 14]. Суть аддиктивного поведения заключается в том, что, стремясь уйти от реальности, люди пытаются искусственным путем изменить свое психическое состояние, что дает им иллюзию безопасности, восстановления равновесия [4]. Этот процесс настолько захватывает личность, что начинает управлять ее существованием. Человек становится беспомощным перед своим пристрастием. Традиционно в аддиктивное поведение включают: алкоголизм, наркоманию, токсикоманию, табакокурение (ТК) (химическая аддикция).

Контактная информация об авторах
для переписки: vahnenco_elena@mail.ru

Распространенность курения среди студентов-медиков старших курсов с учетом пола

Таблица 1

Статус курения	Юноши		Девушки		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Курящие регулярно	24	33,8	40	26,3	64	28,7
Курящие от случая к случаю	7	9,9	16	10,5	23	10,3
Бросившие курить	10	14,1	16	10,5	26	11,7
Пассивные курильщики	8	11,3	26	17,1	34	15,2
Никогда не курившие	22	30,9	54	35,6	76	34,1
Всего	71	31,8	152	68,2	223	100

Выбор личностью конкретного объекта аддикции отчасти определяется его специфическим действием на организм человека. В последние годы в сферу отклоняющегося поведения все чаще включаются представители медицинской профессии. Изучение специфики профессиональной деятельности медицинских работников позволяет говорить о воздействии на врача различных неблагоприятных факторов трудового процесса. Эмоциональное соучастие, сопереживание и высокое чувство ответственности создают условия для быстрого истощения нервной системы медиков и развития у них так называемого синдрома «профессионального выгорания».

Цель исследования. На основе социологического анализа выявить особенности распространения ТК и наркопотребления как форм аддиктивного поведения в группе студентов-медиков для разработки рекомендаций, направленных на повышение эффективности их профилактики.

Материалы и методы. С помощью анонимной анкеты опрошены студенты старших курсов (5–6) медицинского вуза — всего 223 человека в возрасте 20–28 лет. Число юношей составило 71 (31,8%), девушек — 152 (68,2%). В табл. 1 представлены полученные данные о распространенности ТК среди студентов-медиков с учетом пола. Оказалось, что курение глубоко

укоренились среди будущих врачей, так как 39% опрошенных имеют эту вредную привычку. К моменту опроса курили 43,7% юношей и 36,8% девушек. Курили в прошлом и бросили курить 14,1% юношей и 10,5% девушек. Таким образом, процент всех когда-либо куривших составил среди юношей 57,8%, среди девушек 47,3%. В силу обстоятельств являлись пассивными курильщиками 11,3% юношей и 17,1% девушек.

Выбор табачной продукции у большинства курильщиков оказался традиционным: 94,3% курили сигареты, 4,6% сигары, 1,1% трубку и 0,4% кальян. Курение кальяна нынче в моде. В кальяне используется ароматический табак, дым которого мягкий, приятно пахнущий и мало обжигающий, в отличие от сигаретного дыма. Однако доказано, что кальянный дым содержит высокий уровень токсичных соединений — смол, окиси углерода, тяжелых металлов и канцерогенных химических веществ. В связи с чем на страницах интернет-сайтов появилась афоризм: «Если капля никотина убивает лошадь, то глоток кальяна — мамонта».

Возраст начала курения в нашем исследовании 15–17 лет, поэтому именно на молодых людей этого возраста следует обратить особое внимание в плане проведения профилактической работы.

Степень зависимости от сигарет представлена следующими показателями: ежедневно выкуривали до 6 сигарет 33,7% опрошенных из числа курящих, от 6 до 9 сигарет 28,9%, 10–20 сигарет в день 32,6%, более 20 сигарет в день 4,8% опрошенных. Анализ показал, что степень зависимости от сигареты наиболее выражена у юношей, поскольку более 55,2% юношей (20,4% девушек соответственно) выкуривали в день от 10 до 20 сигарет.

Результаты исследования, обсуждение

На фоне высокой распространенности курения довольно велик удельный вес тех, кто курит в количествах, оказывающих существенное негативное влияние на здоровье. Так, среди молодых людей больше пачки в день курят 3,5%, а от 10 до 20 сигарет ежедневно — 55,2%. Иными словами, больше половины курильщиков мужского пола относятся к категории так называемых злостных курильщиков. Среди опрошенных девушек ситуация

Мотив первой пробы

Таблица 2

Мотив первой пробы	Юноши		Девушки		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Любопытство	30	81,8	49	70	79	73,8
Влияние компании	4	10,8	17	24,3	21	19,6
Желание выделиться	2	5,4	—	—	2	1,9
Нежелание отстать от друзей	1	2,7	4	5,7	5	4,7
Всего опрошено	37	34,6	70	65,4	107	100

Мотивы курения

Таблица 3

Мотивы курения	Юноши		Девушки		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
«Втянулся/втянулась»	10	27,0	19	27,5	29	27,4
«Нравится»	20	54,1	29	42,0	49	46,2
«От нечего делать»	9	24,3	14	20,3	23	21,7
«За компанию»	4	10,8	15	21,7	19	17,9
Всего опрошено	37	34,9	69	65,1	106	100

также неблагополучна. 38,9% курящих студенток выкуривает до 6 сигарет в день, 35,2% от 6 до 9 сигарет в день. К категории злостных курильщиков относится 25,9%, причем больше пачки сигарет выкуривает 5,5%. Согласно данным статистики каждый курильщик, потребляющий в день 20 сигарет, добровольно сокращает свою жизнь на пять лет, каждая выкуренная сигарета «стоит» ему пять с половиной минут жизни.

Ведущим мотивом первой пробы (табл. 2) является любопытство — 81,8% у юношей и 70,0% у девушек, в среднем 73,8%. На втором месте «влияние компании» — 19,8% (10,8% и 24,3% соответственно), «нежелание отстать от друзей» — 4,7% (2,7% и 5,7% соответственно). «Желание выделиться» фигурирует только в мужской группе пробовавших курить. Мотив «нравится» выступает на первое место у студентов, продолжающих курить в настоящее время (46,2%). Другие мотивы курения: «втянулся» — 27,4%, «от нечего делать» — 21,7% одинаковы у представителей обоих полов, однако «за компанию» курят (17,9%) чаще девушки (табл. 3).

Изучение типов курительного поведения (табл. 4) показало, что наибольшим оказался удельный вес такого типа курительного поведения, как «привычка» (37,4%), особенно у деву-

шек, что свидетельствует об уже имеющейся выраженной физиологической зависимости от табака. Курильщики такого типа не только не осознают психологических причин своего курения, но и часто даже не замечают, сколько в день выкуривают сигарет. Тип курительного поведения «желание получить расслабляющий эффект от курения», выявленный у 36,4% опрошенных, указывает на стремление студентов получить удовольствие от курения, расслабиться, почувствовать себя комфортнее. Более трети респондентов (32,7%) используют курение как поддержку при нервном напряжении. Этот тип курительного поведения чаще встречается у девушек. Студенты-медики, отличающиеся типом поведения «желание получить стимулирующий эффект от курения» (20,6%), убеждены, что сигарета обладает тонизирующим действием, бодрит, снимает усталость. Группе студентов, для которых преобладающим типом курительного поведения является «потребность манипулировать сигаретой» (13,1%), нравятся все манипуляции, связанные с процессом курения. Наименьшее значение имеет тип курительного поведения — «сильное желание курить» (11,2%), для которого характерна не только психологическая, но и физиологическая зависимость от табака. Таким обра-

Таблица 4

Типы курительного поведения						
Типы курительного поведения	Юноши		Девушки		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Желание получить стимулирующий эффект	8	21,6	14	20,0	22	20,6
Потребность манипулировать сигаретой	4	10,8	10	14,3	14	13,1
Желание получить расслабляющий эффект	14	37,8	19	27,1	33	36,4
Использование курения как поддержку при нервном напряжении	8	21,6	27	38,6	35	32,7
Сильное желание курить	5	13,5	7	10,0	12	11,2
Привычка	10	27,0	30	42,9	40	37,4
Всего опрошено	37	34,6	70	65,4	107	100

Таблица 5

Мотивация и прошлый опыт отказа от табакокурения						
Мотивация и прошлый опыт отказа от курения	Юноши		Девушки		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Не хочу бросать курить	7	22,6	13	23,2	20	23,0
Хочу сократить число сигарет	3	9,7	11	19,6	14	16,1
Пытался безрезультатно	8	25,8	4	7,1	12	13,8
Удалось бросить на время	9	29,0	23	41,1	32	36,8
Всего опрошено	27	34,6	51	65,4	78	100

зом, курение будущих врачей является весьма распространенной привычкой, связанной со стрессовыми ситуациями, с потребностью в сохранении ощущения психологического комфорта и ограничении нервно-эмоционального напряжения.

На вопрос «Пытались ли Вы бросить курить?» (табл. 5) больше половины опрошенных курильщиков (50,6%) высказали желание бросить курить, из них 36,8% удалось отказаться от вредной привычки на время, остальные 13,8% пытались бросить курить безрезультатно. Неудачные попытки бросить курить самостоятельно, как правило, связаны с наличием табачной зависимости. 16,1% хотели бы сократить число выкуриваемых сигарет и 23,0% не желали

менять свое курительное поведение. Медики считают, что бросить курить с первой попытки получается примерно у 20% курильщиков. Отказ от ТК означает разрыв зависимости, которая имеет физиологический и психологический компоненты. В случае физиологической зависимости попытки прекратить курение будут вызывать синдром отмены, проявления которого варьируют от нервозности до тяжелых головных болей и неспособности сконцентрировать внимание. Приблизительно 70% прекративших курение вновь начинают курить в течение ближайших трех месяцев. Однако с каждой очередной попыткой вероятность окончательного прекращения курения возрастает.

При опросе всех когда-либо куривших о применявшихся ими методах отказа от ТК 97,9% ответили, что они не использовали никаких специальных методов и пытались бросать путем «усилия воли». Только 2,1% прекращавших курить пользовались тем или иным видом специальной помощи в отказе от ТК. При изучении ответов на вопрос «Какие методы помощи в отказе от курения Вы знаете?» (табл. 6) оказалось, что только 3,1% опрошенных не смогли назвать ни одного специального метода помощи. 64,6% назвали в качестве метода помощи в отказе от ТК психотерапию, 43% — медикаментозный метод и 39% физиотерапию (рефлексотерапию). Большинство будущих врачей (72,6%) считают, что отказаться от этой вредной привычки можно самостоятельно за счет волевых усилий, самодисциплины, не прибегая к медикаментозным средствам.

Выявлена низкая информированность студентов-медиков о современных препаратах, помогающих побороть привычку курения. Из общего числа опрошенных только 25,6% назвали препараты, помогающие избавиться от курения: среди них никотиновый пластырь (59,6%), Чампикс (28,1%), Табекс (24,6%), электронные сигареты (7,0%), жевательные резинки (5,3%).

Таблица 6

Ответы на вопрос: «Какие методы помощи в отказе от курения Вы знаете?»										
Статус курения	Ответы (количество опрошенных 223)									
	Не знаю		Самостоятельно		Психотерапия		Медикаменты		Рефлексотерапия	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Курящие	5		62		53		34		38	
Бросившие курить	—		21		18		12		10	
Никогда не курившие	2		79		73		50		39	
Всего	7	3,1	162	72,6	144	64,6	96	43,0	87	39,0

Приведенные данные свидетельствуют о том, что основная масса будущих врачей не интересуется информацией о современных препаратах, помогающих избавиться от ТК, а следовательно, не повышает уровень своих знаний в этом направлении. Между тем, совершенствование профессиональных знаний, в том числе в области предупреждения заболеваний, является одним из важных деонтологических принципов медицинских работников. Анализ результатов исследования показал, что наибольшей информацией о медикаментозной поддержке при отказе от курения обладает группа регулярно курящих студентов-медиков (34,4%). В меньшей степени осведомлены курящие от случая к случаю (21,7%), бросившие курить (15,4%) и никогда не курившие (23,6%).

Среди опрошенных пробова-ли когда-либо в жизни наркотиче-ские и/или токсические препараты не по назначению врача 23,7%. Чаще это юноши (28,4%), нежели девушки (21,2%). По отдельным препаратам удельный вес их таков (от числа пробова-вших хотя бы один раз в жизни, в поряд-ке снижения их доли). Каннабиолы («план» — 24%, марихуана — 40%, анаша — 14%, гашиш — 22%) — 100%. Стимуляторы («экстази» — 8%, «ско-рость» — 4%, амфетамин — 6%) — 18%. Ненаркотические анальгетики (Трамал — 6%, парацетамол — 28%) — 34%. Галлюциногены («грибы») — 28%; кокаин — 2%. Атропиноподобные пре-параты (Димедрол — 24%, Астматол — 2%, Тарен — 12%, Циклодол — 10%) — 48%. Опиаты (кодеин — 4%, Промедол — 4%, героин — 2%) — 10%. Барбитураты (фенобарбитал) — 6%.

Согласно данным исследования, возраст, в котором произошла первая проба не прописанных врачом опья-няющих веществ, для 38% опрошен-ных составил 14–18 лет, для 42% — 19–23 года. Однако 2% респондентов указали возраст первой пробы до 10 лет. При этом для юношей возраст первой пробы наркотических/токсических препаратов был ниже, чем для девушек. Таким образом, виден традиционный стереотип: «Ничего плохого в том, чтобы покурить травку, нет, это легкий наркотик, от него ничего серьезного не будет». Наркотический опыт уве-личивается от каждого курса к после-дующему на 2–3% и стабилизируется на четвертом курсе, что можно объяс-нить завершением процесса личност-ного самоопределения, приобретением

функций взрослого человека и более взвешенным отношением к собствен-ным поступкам.

Перестали употреблять не прописан-ные врачом опьяняющие средства — 60% респондентов, продолжали — 22%, 18% оставили вопрос без ответа. Места, где используются препараты, распределились по частоте упомина-ния студентами следующим образом: дома — 39,1%, в гостях у друзей, знако-мых — 39,1%, в местах отдыха (клубы, дискотеки) — 21,7%, вне жилого поме-щения (в парке, парадной) — 21,7%, в учебном заведении — 13%. Способы приобретения наркотических препара-тов распределились следующим обра-зом: самостоятельное изготовление из полученного где-то «сырья» — 12%, покупка на рынке сбыта — 56%, про-игнорировали вопрос о способах полу-чения наркотиков — 32% опрошенных. На легкость приобретения наркотиков указало 60% опрошенных, при этом 28% респондентов не ответили на дан-ный вопрос.

Таким образом, результаты иссле-дования свидетельствуют о неблаго-приятной ситуации с распростране-нием ТК в медицинском вузе и низкой информированности будущих вра-чей о современных способах, помо-гающих побороть привычку курения. Поэтому первоочередной задачей в решении проблемы ТК является развитие профессиональных знаний студентов-медиков. Необходимо соз-дать систему подготовки будущих вра-чей в отношении табачной болезни, ее последствий и методов помощи в отка-зе от ТК. Эта система должна включать массовое издание и распространение специальных буклетов и методиче-ских рекомендаций для врачей, вве-дение специального курса и лекций в медицинских учебных учреждениях. Результаты исследования показали также, что студенты медицинского ВУЗа находятся в ситуации, когда наркопотребление стало частью моло-дежной субкультуры. Сложившаяся в стране наркоситуация делает любые наркотики легкодоступными и обу-славливает высокую социально-территориальную и социально-психологическую близость студентов к действующим наркопотребителям. Наркопотребление студентов — это наркопотребление психически здо-ровых людей и не сопряжено с пси-хопатологическими расстройствами или чертами личности. Отсюда пре-обладающий паттерн наркопотре-

бления в среде студентов-медиков относительно благоприятный и свя-зан с употреблением, в основном, так называемых «легких» наркотиков, с достаточно медленным формиро-ванием зависимости. ■

Литература

1. Алпатова Н.С. Проблема табакокурения в про-фессиональной группе медицинских работни-ков // Вестник Волгоградского государствен-ного медицинского университета. 2006. № 3. С. 8–9.
2. Алпатова Н.С. Социологическое исследование девиаций в медицинской среде / Актуальные психолого-педагогические проблемы под-готовки специалиста: Сб. науч. тр. Отв. ред. Р.М.Салимова. Стерлитамак: Стерлитамак. гос. пед. академия им. Зайнаб Бишовой. 2008. С. 192–194.
3. Алпатова Н.С. Социологическое иссле-дование табакокурения среди врачей г. Волгограда // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 7, Философия. Социология и социальные техно-логии. 2009. № 1 (9). С. 234–238.
4. Гоголева А.В. Аддиктивное поведение и его профилактика. М.: Московский психолого-социальный институт, 2002. 240 с.
5. Дмитриева Н.В., Четвериков Д.В. Психология аддиктивного поведения. Новосибирск, 2002.
6. Короленко Ц.П. Аддиктивное поведение. Общая характеристика и закономерности разви-тия // Обзор. психиат. и мед. психол. 1991, 1.
7. Кулаков С.А. Диагностика и психотерапия аддиктивного поведения у подростков. М., 1998.
8. Левшин В.Ф., Шутикова Н.В. Курение среди медицинских работников // Проблемы управ-ления здравоохранением. 2003, № 6 (13), с. 87–90.
9. Кесельман Л.Е., Мацкевич М.Г. Социальное пространство наркотизма. СПб: Изд-во Инст. им. В.М.Бехтерева. 2002. 250 с.
10. Клейберг Ю.А., Конорева Л.А. Теоретические и прикладные аспекты социальной психо-логии девиантного поведения / Ежегодник Российского психологического общества: материалы III Всероссийского съезда психо-логов. СПб: СПб ГУ, 2003. 407 с.
11. Менделевич В.Д. Психология девиантного поведения. М., 2003.
12. Менделевич В.Д., Садыкова Р.Г. Психология зависимой личности. Казань, 2002.
13. Смагин С.Ф. Аддикция, аддиктивное поведе-ние СПб: МИПУ, 2000. 250 с.
14. Соловьева С.Л. Аддиктивное поведение как способ компенсации эмоционального дефи-цита. [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2009. № 1. URL: <http://medpsy.ru>.
15. Шабалина В.В. Зависимое поведение школь-ников. СПб, 2001.

Современные аспекты амбулаторного лечения тяжелых форм хронической венозной недостаточности

А. Г. Багдасарян, кандидат медицинских наук

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко ОАО «РЖД», Москва

Ключевые слова: амбулаторное лечение, хроническая венозная недостаточность, варикозная болезнь, трофические расстройства, Актовегин.

*От подошвы ноги до темени головы нет у него здорового места; язвы, пятна, гноящиеся раны, неочищенные и необязанные и несмягченные елеем.
Книга пророка Исайи, 1, стих 6*

Проблема своевременной диагностики и адекватного лечения варикозной болезни сохраняет свою актуальность по настоящее время. К сожалению, в обществе распространено заблуждение, что варикозная болезнь является преимущественно эстетической проблемой; пациенты зачастую не информированы, что варикозная болезнь «опасна не сама по себе», а своими осложнениями — кровотечениями, тромбозами, экземами и т. д. Хроническая венозная недостаточность, особенно с трофическими расстройствами — IV–VI клинические классы по классификации CEAP, — приводит к значимому снижению качества жизни пациентов (снижение социальной активности, трудности с личной гигиеной, подбором обуви, бессонница и т. д.), утере трудоспособности и инвалидизации. При этом заболеваемость варикозной болезнью является крайне высокой — в России варикозная болезнь отмечается у 30 млн человек, у 15% из них присутствуют трофические изменения кожи [1]. В возрасте старше 65 лет частота венозных трофических язв возрастает в три раза и более [1]. Общее количество больных, имевших в анамнезе или страдающих в настоящее время венозными язвами нижних конечностей венозной этиологии, достигает 6% популяции [3].

Несмотря на развитый в России институт поликлинической медицины, доступность специализированной ангиохирургической помощи оставляет желать лучшего. Количество сосудистых хирургов в России составляет не более 700 врачей (1 ангиохирург на 200 000 населения). А потому особенное значение приобретают осведомленность и преемственность врачей других специальностей.

Число сосудистых операций в России составляет около 30 000, при необходимости в 140 000, но в этой статье не будут подниматься вопросы хирургического пособия, которые важны для узкого круга специалистов. На наш взгляд, более весома проблема ранней диагностики и консервативного лечения варикозной болезни и всегда сопутствующей ей хронической венозной недостаточности.

Первостепенное значение в диагностике варикозной болезни имеет тщательный осмотр нижних конечностей врачами всех специальностей. Усиление венозного рисунка в бассейне большой и малой под-

кожных вен, появление телеангиозктазий, ретикулярного варикоза и, безусловно, варикозных узлов являются патогномоничными симптомами хронических заболеваний вен. Отеки, судороги икроножных мышц, ощущение тяжести, боли в ногах и характерная пигментация дополняют типичную клиническую картину.

Золотым стандартом инструментальной диагностики в настоящее время является ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей, по результатам которого можно получить подробную информацию о состоянии глубоких и подкожных вен, а также их клапанного аппарата.

Следует отметить, что до сегодняшнего дня широко распространен такой метод диагностики, как реовазография. По результатам этого исследования можно только предположить наличие у больного какого-либо хронического заболевания вен. На наш взгляд, это исследование нецелесообразно использовать в качестве метода диагностики ввиду низкой специфичности и точности; более рациональным представляется применение его в качестве скринингового метода на больших группах пациентов для выявления пациентов, имеющих риск хронических заболеваний вен.

В век доказательной медицины ангиохирурги и врачи других специальностей при назначении лечения руководствуются рекомендациями, основанными на результатах крупных рандомизированных исследований. Наиболее актуальные положения в отношении диагностики и лечения варикозной болезни содержатся в клиническом практическом руководстве Общества сосудистых хирургов и Американского венозного форума «The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases» [2]. В России в июне 2009 года выпущены «Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен» [3].

Согласно рекомендациям основой лечения хронической венозной недостаточности является компрессионная терапия, в первую очередь с использованием правильно подобранного компрессионного трикотажа. При этом важное значение имеет не только назначение трикотажа, но и определение класса компрессии и информирование пациента о правилах его ношения.

Существующий на сегодняшний день арсенал фармацевтических флеботропных препаратов включает в себя антиагреганты, пре-

параты простагландинов, флеботоники и флебопротекторы, препараты, улучшающие микроциркуляцию и метаболизм, топические препараты.

В группу флеботропных препаратов входят различные по происхождению и действию лекарственные средства — бензопироны, сапонины, антоцианоиды, синтетические препараты. В условиях широкого разнообразия лекарственных препаратов возникает проблема выбора. Особенно это касается лечения варикозной болезни с трофическими расстройствами. И если флеботоники назначаются относительно часто, то «незаконно» редко используются препараты для улучшения метаболизма.

Патогенетические аспекты трофических расстройств включают динамическую венозную гипертензию, венозный отек и микроциркуляторные нарушения с развитием микроангиопатии, а также молекулярно-клеточные механизмы (макрофагальные реакции, активация металлопротеиназ и др.).

Коррекция микроциркуляторных нарушений и обмена веществ приносит пациентам ощутимое облегчение, предотвращает образование и прогрессирование трофических расстройств, что подчеркивает особую роль препаратов, улучшающих метаболизм.

В этой лекарственной группе на фармацевтическом рынке выгодное преимущество имеет препарат Актотегин, оказывающий комплексное метаболическое действие, связанное с входящими в его состав микроэлементами, электролитами, аминокислотами, нуклеотидами. Он достаточно хорошо изучен и безопасно сочетается с другими препаратами.

Основной эффект Актотегина заключается в увеличении утилизации кислорода. Как следствие повышается устойчивость к гипоксии, происходит стабилизация клеточных мембран, уменьшается образование

Характеристика пациентов. Клинический класс венозной недостаточности (классификация CEAP)		Таблица
Класс хронической венозной недостаточности	Количество пациентов	
4	204	
5	45	
6	77	
Всего	326	

лактатов. Другим важным действием является увеличение потребления глюкозы. Это приводит к улучшению энергетического обеспечения клетки (увеличивается содержание АТФ, АДФ, фосфокреатина, глутамата, аспартата, ГАМК). При этом нормализуется pH клеток и улучшается микроциркуляция. Важное преимущество препарата — наличие всех лекарственных форм.

Обширный опыт использования Актотегина для лечения венозных трофических расстройств накоплен в отделе хирургии сосудов и ангиосексологии НИЦ ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

За период 04.2007–11.2010 в отдел обратилось 762 пациента с различными классами хронической венозной недостаточности на фоне варикозной болезни без тромбоза глубоких вен в анамнезе. Трофические расстройства отмечались у 326 пациентов (таб.).

Средний возраст пациентов составил $64,3 \pm 9,5$ лет. Преобладали женщины — 83,2%. У всех больных диагноз верифицирован при ультразвуковом дуплексном сканировании.

У 122 пациентов патологические венозные вертикальный и горизонтальный рефлюксы ранее устранены хирургическим путем. У остальных 204 пациентов для минимизации венозных рефлюк-



АКТОВЕГИН®

энергия жизни

**Универсальный
противоишемический
препарат
для профилактики
и лечения нарушений
кровообращения
и их последствий
в хирургической
практике**

• **Облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей**

1000-2000 мг внутривенно капельно 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день не менее 4-6 недель.

• **Трофические нарушения вследствие артериальной и венозной недостаточности, в том числе синдром диабетической стопы**

1000-2000 мг внутривенно капельно 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день не менее 4-6 недель.

Сочетается с применением наружных форм Актотегина: 20% гель, 5% крем и 5% мазь



Регистрационные номера МЗ и СР РФ:
П/№ 014635/04-191207, П/№ 014635/04-191110;
П/№ 014635/04-191207, П/№ 014635/04-191110;
П/№ 014635/04-191207, П/№ 014635/04-191110;
П/№ 014635/04-191207, П/№ 014635/04-191110

Информация для специалистов здравоохранения. Полная информация о применении и противопоказаниях в инструкции.
ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1. Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.nycomed.ru

сов использовалось постоянное ношение компрессионного трикотажа (2-го и 3-го класса компрессии).

При лечении тяжелых форм хронической венозной недостаточности (4–6 классы по классификации CEAP) мы использовали следующую схему: курс внутривенных инфузий 10% раствора Актотегина 250 мл (1000 мг) № 15; после назначается пероральный прием таблетированной формы Актотегина по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении 45 дней.

У 34 пациентов из 77, имеющих трофические дефекты, использовались топические формы Актотегина в III фазе раневого процесса. Чаще применялись формы — мазь и крем. По нашим наблюдениям наиболее универсальной лекарственной формой является крем. Мази отдавалось предпочтение при застарелых язвах, сухости кожи и отсутствии зуда.

Побочных эффектов и аллергических явлений в период наблюдения не отмечено.

При использовании такой схемы лечения регресс клинических проявлений в оперированной группе происходит на 10-й день у 34%, через 30 дней — у 55%, через 60 дней — у 73% больных, в неоперированной группе — на 10-й день у 32%, через 30 дней — у 49%, через 60 дней — у 61% больных.

Заживление трофических дефектов отмечено через $43,5 \pm 12,7$ дня в оперированной группе и $49,4 \pm 15,3$ дня в неоперированной группе. Период наблюдения для 180 пациентов составил более года. Отсутствие трофических дефектов на протяжении года отмечено у 91% оперированных больных и 86% неоперированных пациентов, что свидетельствует о благоприятных отдаленных результатах проведенной терапии.

Выводы

1. Врачам всех специальностей при осмотре пациента рекомендуется выявлять признаки хронической венозной недостаточности.
2. Исчерпывающим диагностическим комплексом для выявления хронических заболеваний вен является осмотр врача в сочетании с ультразвуковым дуплексным сканированием вен нижних конечностей.
3. Основой лечения хронической венозной недостаточности является компрессионная терапия в сочетании с назначением флеботропных препаратов, в том числе препаратов, улучшающих метаболизм.
4. Одной из эффективных схем лечения хронической венозной недостаточности является курс внутривенных инфузий 10% раствора Актотегина 250 мл (1000 мг) № 15; следующим этапом назначается пероральный прием таблетированной формы Актотегина по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении 45 дней. Такая схема эффективна и характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью. ■

Литература

1. Савельев В. С. (ред.), Гологорский В. А., Кириенко А. И. и др. Флебология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. С. 438.
2. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum // J Vasc Surg. 2011; 53: 2 S–48 S (May 2011 Supplement).
3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. 2010, № 3.

Х Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» 7–9 декабря 2011 года

**Российская академия Государственной службы при Президенте РФ
Москва, проспект Вернадского, 84, 2 корпус**

Основные научные направления Конгресса:

1. Проблема ОРВИ на современном этапе (новое в диагностике и лечении).
2. Национальный календарь прививок: пути совершенствования профилактики детских инфекций на этапе ликвидации.
3. Внутритрунные инфекции.
4. Острые и хронические вирусные гепатиты.
5. Герпетические гепатиты.
6. Принципы этиотропного лечения при острых кишечных инфекциях у детей.
7. Природно-очаговые инфекции у детей.
8. Вакцинация и профилактика папилломавирусной инфекции.
9. Проблемы лабораторной диагностики инфекционных заболеваний на современном этапе.
10. Роль инфекционных патогенов в возникновении соматических заболеваний.

Конкурс молодых ученых: в рамках Конгресса пройдет конкурс молодых ученых в виде постерной сессии. В конкурсе могут принять участие лица до 35 лет (студенты, ординаторы, аспиранты и др.). По всем вопросам обращаться в организационный комитет Конгресса.

Гостиница: по вопросам размещения в гостинице обращаться к Кан Нелли Юрьевне, +7-926-594-94-06 или по электронной почте chinf-tezis@mail.ru. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Организационный комитет:

Тел./факс: (499) 236-01-55 Шамшева Ольга Васильевна, Ртищев Алексей Юрьевич
(499) 144-56-05 Россия Анна Львовна, Кан Нелли Юрьевна
E-mail: chinf-tezis@mail.ru

Адрес кафедры инфекционных болезней у детей РГМУ:
121309 Москва, ул. Большая Филевская, 11/2,
ДГНБ № 9 им. Г. Н. Сперанского, (филиал)

Реклама

Эффективность однократного приема рабепразола у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Д. И. Абдулганиева, кандидат медицинских наук, доцент

КГМУ, Казань

Ключевые слова: соляная кислота, язвенная болезнь, ингибиторы протонной помпы, кислотосупрессия, эрадикация, рабепразол, инфекция *Helicobacter pylori*.

Соляная кислота — один из основных факторов развития язвенной болезни (ЯБ) двенадцатиперстной кишки, и снижение ее продукции является ведущим направлением патогенетической терапии данной группы больных [1]. В настоящее время ингибиторы протонной помпы (ИПП) относятся к группе препаратов, наиболее широко используемых в лечении ЯБ [2, 3] как для кислотосупрессии, так и в схемах эрадикации. Несмотря на то, что ИПП обладают высокой эффективностью, их антисекреторное действие отличается у различных пациентов [2, 4]. Известно, что препараты данной группы имеют большую межиндивидуальную вариабельность, что вызвано генетическими и негенетическими факторами [3].

Одним из наиболее обсуждаемых в литературе факторов различной эффективности ИПП является особенность фармакокинетики этих препаратов, которая может быть объяснена генетическим полиморфизмом ферментов, принимающих участие в метаболизме ИПП [3, 5]. Метаболизм омепразола, лансопразола, пантопразола, эзомепразола, за исключением рабепразола, осуществляется в печени и в большой степени определяется активностью печеночного фермента: цитохрома P450 (CYP) и его изоформ — CYP3A4 и преимущественно CYP2C19 (S-мефенитоин гидроксилаза) [6]. Активность этих ферментов у человека зависит от экспрессии генов, кодирующих их структуру, что обуславливает различия в метаболизме и клинической эффективности ИПП. Выделено три группы лиц: 1-я — у которой мутация CYP2C19 отсутствует и метаболизм лекарственных препаратов осуществляется быстро — быстрые метаболизаторы (метаболайзеры) (homozygous extensive metabolizers — homEM); 2-я — мутация имеется в одной аллели гена и метаболизм осуществляется медленнее — промежуточные метаболизаторы — гетерозиготы (heterozygous extensive metabolizers — hetEM); и, наконец, 3-я — мутация в обоих аллелях гена и метаболизм выраженно замедлен — медленные метаболизаторы (poor metabolizers — PM) [7].

Было изучено влияние полиморфизма гена CYP2C19 на фармакокинетику ИПП и оказалось, что параметры фармакокинетики омепразола [8], лансопразола [9] и пантопразола [10] выражены от него зависят. В основе метаболизма эзомепразола лежит феномен стереоселективности, благодаря которому левовращающиеся изомеры ИПП метаболизируются CYP2C19 в несколько раз медленнее правовращающихся [11].

Частота, с которой в популяции встречаются субъекты с врожденным генетическим полиморфизмом CYP2C19, имеет межэтнические различия. Так, среди европейцев и белых североамериканцев она составляет 2–5%, среди корейцев — 13%, китайцев — 15%, японцев — 19–23% [12, 13]. Азиатские этнические группы в основном пред-

ставлены медленными метаболизаторами [14], что отчасти может объяснить у них повышенный уровень ИПП плазмы крови, более выраженную эффективность препаратов данной группы и меньшее количество париетальных клеток [15]. По данным российских исследований было показано, что среди пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [4] и пациентов с ЯБ [16] преобладают быстрые метаболизаторы (homEM) генотипа CYP2C19, также как и в европейской популяции. У быстрых метаболизаторов (homEM) отмечается меньшее подавление секреции соляной кислоты, по сравнению с медленными метаболизаторами (PM).

Метаболический профиль рабепразола полностью отличается от остальных ИПП [17]. Основным путем его метаболизма является неэнзиматическое восстановление в тиозфир-рабепразол [6]. Уникальным аспектом препарата по сравнению с другими ИПП является тот факт, что цитохромы CYP2C19 и CYP3A4 лишь частично вовлекаются в метаболизм рабепразола [2]. Следовательно, кислотоингибирующий эффект рабепразола должен быть менее зависим от фенотипа CYP2C19 в сравнении с другими ИПП. В дальнейшем был предпринят ряд исследований, целью которых было изучение метаболизма рабепразола и других ИПП как у здоровых добровольцев, так и в различных группах больных с кислотозависимыми заболеваниями [17].

При сравнении кислотосупрессивной способности рабепразола у добровольцев отчетливо выявлялись особенности данного препарата по сравнению с другими ИПП, проявляющиеся в более предсказуемом подавлении кислотообразующей функции желудка [18–20], не зависящем от полиморфизма гена CYP2C19 [5]. Этот факт был в дальнейшем интерполирован на пациентов с кислотозависимыми заболеваниями [2].

В литературе мало исследований по оценке эффективности рабепразола в первые сутки приема при ЯБ двенадцатиперстной кишки.

Так, в работе Ильченко А. А. и соавт. (2001) [21] у 50 пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки изучались латентный период, общая продолжительность действия, максимальное время действия, а также различия в выраженности антисекреторного эффекта впервые принятой дозы ранитидина, омепразола, рабепразола. Было показано, что время действия 20 мг рабепразола в течение суток у 10 пациентов составило 15,5 часа.

В другом сравнительном исследовании эффективности ИПП при ЯБ двенадцатиперстной кишки [22] было показано, что на 1-й день приема 20 мг рабепразола pH > 3 составила $60,1 \pm 3,5$, что было выше, чем при назначении эзомепразола и омепразола.

В работе Wang H. и соавт. [23] сравнивалась эффективность рабепразола (по 10 мг 2 раза/сутки) и омепразола (по 20 мг 2 раза/сутки) в первые сутки приема у пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки. Данное исследование интересно тем, что в нем оценивалась

не только эффективность приема ИПП, но и зависимость интрагастральной кислотности от генетического полиморфизма CYP2C19. Авторами было сделано заключение, что эффект рабепразола у пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки не зависит от полиморфизма CYP2C19.

Следующим фактором, оказывающим влияние на антисекреторную эффективность ИПП, может служить инфекция *Helicobacter pylori* [2]. Известно, что воспаление, вызываемое в теле желудка *H. pylori*, снижает секрецию соляной кислоты за счет продуктов жизнедеятельности бактерии и цитокинов, которые непосредственно ингибируют париетальную клетку [24]. Также микроорганизм может подавлять экспрессию генов, кодирующих $H^+-K^+-ATFазу$ [25] и влиять на внутрижелудочный pH за счет взаимодействия с иммунной системой макроорганизма [26].

Некоторое влияние на эффективность ИПП в первые дни приема препарата оказывают время суток и приема препарата, прием препарата относительно еды, характер питания (жиры) [1, 5]. Пища может замедлять биодоступность омепразола, лансопразола, эзомепразола, но не рабепразола [27].

Время полужизни $H^+-K^+-ATFазы$ составляет 50 часов, следовательно, ежедневно синтезируется примерно 25% протонных помп, со скоростью 1% в час. Вероятнее всего, что синтез протонных помп имеет некоторый циркадный ритм — большее количество помп синтезируется ночью, чем в дневные часы. Таким образом, теоретически можно предположить, что утром, до завтрака, имеется максимальный пул $H^+-K^+-ATFаз$ париетальных клеток, способных к активации. Этим фактом в некоторой степени можно объяснить и сохраняющуюся ночную секрецию даже при назначении ИПП, т. к. образуются *de novo* синтезированные молекулы помп, никогда не воздействовавшие с ИПП [1]. Отсюда следует, что ИПП следует принимать за 30–60 минут до первого приема пищи, чтобы быть уверенным, что максимальное количество протонных помп активировано в париетальных клетках в тот момент, когда лекарственный препарат находится в плазме.

Следует заключить, что на эффективность ИПП кроме генетического полиморфизма CYP2C19 и *H. pylori* оказывают влияние и так называемые «модифицируемые факторы», которые можно корректировать непосредственно во время лечебного процесса.

Известно, что клинический эффект ИПП при кислотозависимых заболеваниях напрямую связан с выраженностью их антисекреторного действия. Чем интенсивнее и в течение большего периода времени подавляется желудочная секреция, тем быстрее заживают язвы гастродуоденальной зоны, в большем проценте случаев наступает эрадикация *H. pylori* [2, 4]. Поэтому подавление секреции соляной кислоты является одной из целей патогенетической терапии ЯБ гастродуоденальной зоны.

Учитывая сравнительную предсказуемость эффективности рабепразола, целью нашего исследования явилось изучение антисекреторного и клинического ответа на однократный прием рабепразола по данным 24-часовой интрагастральной pH-метрии у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки.

Материал и методы

В исследование было включено 48 пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки неосложненного течения, мужчин — 41 человек, женщин — 7 пациенток, средний возраст составил 32 года. Клинические проявления включали в себя болевой синдром в эпигастральной области у 46 (95,8%) и диспепсический синдром у 39 пациентов (81,2%).

Критерием исключения являлся прием ИПП, H_2 -блокаторов, холинолитиков до включения в исследование.

Всем пациентам с целью подтверждения ЯБ двенадцатиперстной кишки проводили фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), опреде-

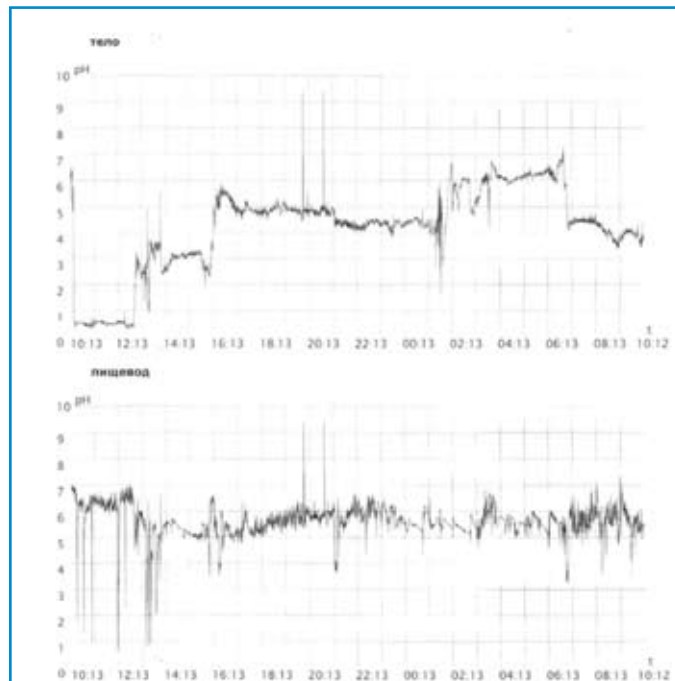


Рис. 1. Суточное мониторирование pH больного М., 31 г., ЯБ двенадцатиперстной кишки

ление наличия *H. pylori* при помощи быстрого уреазного теста и цитологически. *H. pylori*-позитивными были 44 пациента (92%). Все включенные в исследование больные проходили 24-часовую pH-метрию.

Известно, что у пациентов с ЯБ оптимальной эффективной антисекреторной дозой рабепразола является 20 мг/сутки [5]. Всем больным проводили фармакологическую пробу с рабепразолом в 1-й день приема препарата: через 1 час после начала pH-метрии пациент принимал 20 мг препарата. Во время pH-мониторинга назначалась стандартная диета и время приема пищи.

Антисекреторная эффективность рабепразола оценивалась по: продолжительности латентного периода (время от момента приема препарата до подъема интрагастрального pH > 4,0), продолжительности времени действия препарата (время от начала действия препарата до падения pH < 4), эффективности действия (процент времени с интрагастральным уровнем pH > 4 в течение суток), наличию резистентности к впервые принятой дозе препарата (отсутствие повышения pH до 4,0).

Полученные данные подвергали предварительному компьютерному анализу при помощи прикладной программы изготовителя оборудования. Затем весь массив цифровых данных экспортировали в статистическую программу Statistica v6.0. Нулевую гипотезу об отсутствии существенного различия между сравниваемыми группами отвергали при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение

При изучении антисекреторного действия впервые принятой дозы 20 мг рабепразола у пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки методом суточного мониторирования интрагастральной pH было выявлено, что 43 пациента (89,6%) ответили на препарат — pH поднялась выше 4 (рис. 1–2).

У пациента М., 31 г., pH выше 4 поднялась через 4 часа после приема 20 мг рабепразола, эффективность действия с pH > 4 составила 70,8%.

У пациентки С., 34 г., продолжительность действия рабепразола составила 8 часов, эффективность действия препарата — 33,3%.

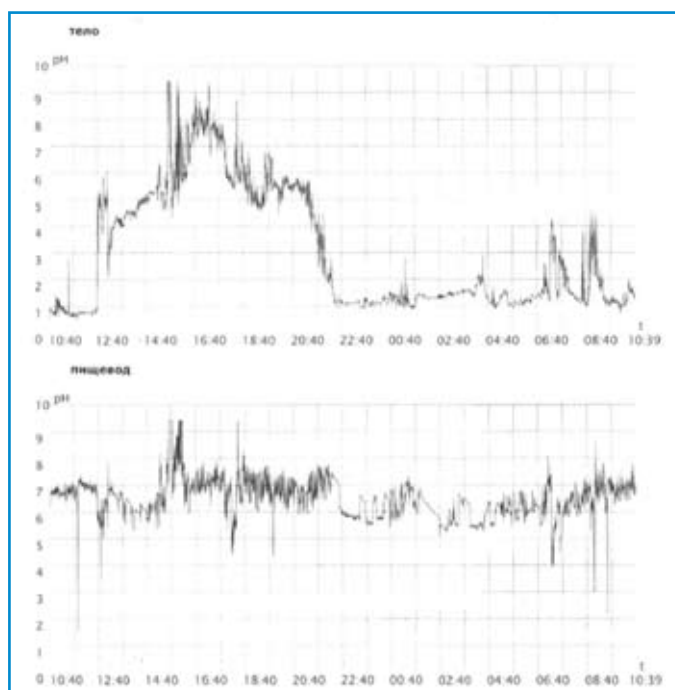


Рис. 2. Суточная pH-метрия больной С., 34 г., ЯБ двенадцатиперстной кишки

Резистентными к первой дозе оказались 5 пациентов (10,4%) (рис. 3).

Резистентность к ИПП представляет собой известный факт [17, 28]. С феноменом резистентности встречались и другие исследователи [29], которые отмечали не только в 1-й день, но и на 3-и сутки приема ИПП у некоторых больных среднесуточный pH в пределах 0,9–1,9 даже при двукратном увеличении дозы.

Анализ средних величин у 43 пациентов, ответивших на рабепразол, показал, что произошло понижение кислотности — средний показатель базальной кислотности составил $1,03 \pm 0,06$, pH за 24 часа $4,2 \pm 0,1$ ($p < 0,05$) (рис. 4).

Хотя средний показатель pH в течение суток является стандартным критерием при изучении антисекреторного эффекта, тем не менее он является достаточно обобщенным показателем. Гораздо большее значение в оценке действия препарата имеют показатели, характеризующие эффективность лекарственного средства, которые у 43 пациентов, ответивших на рабепразол, представлены в табл. 1.

Действие рабепразола характеризовалось быстрым началом, латентный период составил в среднем около 3 часов с колебаниями от 45 до 575 мин. Механизмы, лежащие в основе индивидуальных колебаний длительности латентного периода, остаются неясными [21]. Средний показатель продолжительности эффективности действия был 10,7 часа в интервале от 4,4 часа до 19,4 часа, % времени с $pH > 4$ в среднем составил 44,5% в интервале от 18,3% до 81,0%.

Факторы, влияющие на индивидуальную вариабельность действия ИПП в нашем исследовании были минимизированы: рабепразол был выбран, поскольку его метаболизм практически не зависит от генетического полиморфизма CYP2C19, подавляющее большинство

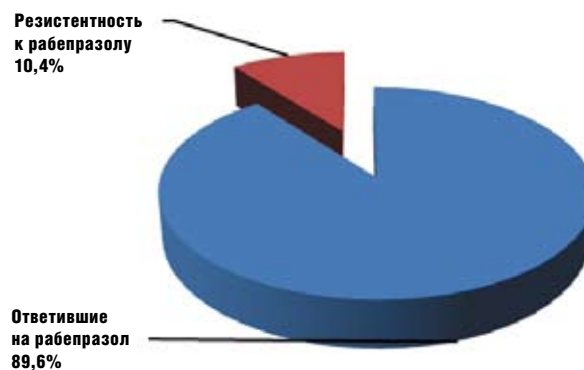


Рис. 3. Антисекреторная эффективность первой дозы рабепразола у пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки

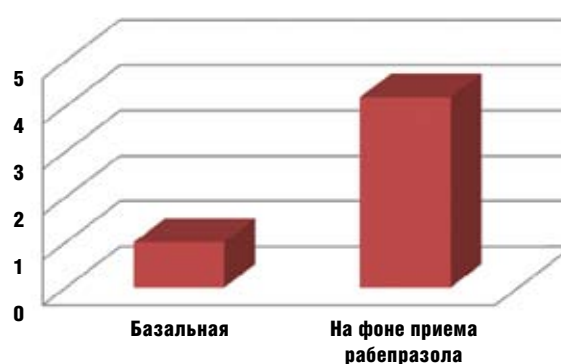


Рис. 4. Динамика pH в ходе исследования

пациентов, ответивших на 20 мг препарата, имели положительную инфекцию *H. pylori* (94%), время приема препарата и характер питания был одинаков.

Тем не менее, несмотря на известную прогнозируемость эффективности рабепразола, нами были отмечены как пациенты с резистентностью к впервые принятой дозе (10,4%), так и различия в продолжительности действия в первые сутки — от 4 до 19 часов.

Колебания в эффективности подавления pH в первые сутки вряд ли будут клинически значимы при длительном приеме, однако могут являться существенным фактором при проведении эрадикационной терапии. Часто в клинической практике при лечении именно ЯБ двенадцатиперстной кишки происходит одновременное назначение ИПП и антибактериальной терапии с целью эрадикации. Вероятно, определенной группе больных необходимо предварительное назначение ИПП за несколько дней с последующим присоединением антибактериальных препаратов в схемах эрадикации. Известно, что антибиотики, применяемые в современных схемах эрадикационной терапии (кларитромицин и амоксициллин), являются более стабильными при высоком pH, поэтому повышение $pH > 4$ повышает процент эрадикации [2], некоторыми авторами данный показатель при присоединении антибактериальной терапии рассматривается более строго — $pH > 5$ [30].

Таблица 1

Показатели кислотообразующей функции желудка при приеме рабепразола

Группа	Латентный период, мин	Продолжительность, мин	Средний pH	Эффективность действия, %
ЯБ	$195,23 \pm 16,94$ (45–575)	$642,11 \pm 30,36$ (264–1169)	$4,20 \pm 0,10$ (2,9–6,0)	$44,55 \pm 2,10$ (18,3–81,0)

Примечание: в скобках указаны максимальные и минимальные показатели.

Таблица 2

Эффективность приема рабепразола в течение первых суток у здоровых добровольцев и при ЯБ двенадцатиперстной кишки

Дизайн исследования	Число больных	% времени с интрагастральным pH > 4/сут	Среднее время (часы) с интрагастральным pH > 4/сут	Средний 24-часовой интрагастральный pH
Здоровые добровольцы				
Pantoflickova D. et al., 2003 [18]	18		8,0	3,4
Warrington S. et al., 2006 [20]	24	44		
Williams M. et al., 1998 [19]	23	44,1		3,2 (2,4–4,0)a
Warrington S. et al., 2002 [31]	26	47,8		
Пациенты с ЯБ				
Ивашкин В. Т., 2002b [22]	35	60,1 ± 3,5	13,9 ± 0,8	
Ивашкин В. Т., 2002c [22]	35	45,2 ± 3,9		
Ильченко А. А., 2001 [21]	10		15,5	
Wang H., 2003d [23]	15			6,1 ± 0,2
Собственные данные	43	44,5 ± 2,1	10,7	4,2 ± 0,1

Примечание: а — 24-часовая медиана (интерквартильный размах); b — за пороговый pH принято > 3; c — за пороговый pH принято > 5; d — доза рабепразола по 10 мг 2 раза в день.

Нарастание pH > 4 является объективным критерием эффективности ИПП. В свою очередь к субъективным параметрам относится выраженное снижение или купирование болевого синдрома, которое отмечалось в первые сутки у 43% пациентов.

Нами было проведено сравнение показателей эффективности первой дозы рабепразола у здоровых добровольцев и аналогичных исследований при ЯБ двенадцатиперстной кишки (табл. 2).

Полученные нами данные, отражающие эффективность рабепразола у пациентов с ЯБ гастродуоденальной зоны, несколько отличаются от предыдущих исследований. Анализ данных различий показал, что в исследовании Ивашкина В. Т. и соавт. (2002) за пороговую величину было принято pH > 3 в первом случае и pH > 5 во втором случае. В исследовании Wang и соавт. (2003) режим дозирования рабепразола отличался — по 10 мг 2 раза в сутки. Наиболее близким по дизайну является исследование Ильченко А. А. и соавт. (2001), однако выборка больных в нем была небольшой. Кроме этого в вышеупомянутых исследованиях при ЯБ двенадцатиперстной кишки не указывалась частота инфицирования *H. pylori* пациентов.

При сравнении показателей эффективности со здоровыми добровольцами нами были продемонстрированы более высокий уровень среднего 24-часового интрагастрального pH по сравнению с исследованиями Pantoflickova D. и соавт. (2003), Williams M. и соавт. (1998) — 4,2 и 3,4 и 3,2 соответственно. Продолжительность интрагастрального времени с pH > 4 была сопоставима. Выявленные различия, возможно, связаны с тем, что здоровые добровольцы, включенные в перечисленные исследования, не были инфицированы *H. pylori*. Известно, что при наличии инфекции продукция соляной кислоты снижается за счет нескольких механизмов воздействия [2, 24–26] и при назначении ИПП *H. pylori* выступает как синергист в повышении показателей pH [4], возможно, этим обусловлен более выраженный эффект рабепразола в нашем исследовании, чем у здоровых добровольцев.

Таким образом, проведенное нами суточное мониторирование интрагастрального pH показало, что у пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки неосложненного течения впервые принятая доза рабепразола является эффективной у 89,6% больных, резистентными оказались 10,4% пациентов, отмечались колебания как латентного периода, так и эффективности действия препа-

рата, что, вероятно, связано с индивидуальными особенностями пациентов. ■

Литература

1. Sachs G., Shin J. M., Hunt R. Novel Approaches to Inhibition of Gastric Acid Secretion // Curr Gastroenterol Rep. 2010. № 12. P. 437–447.
2. Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors — focus on rabeprazole // Aliment Pharmacol Ther. 2004. 20, Suppl. 6. P. 11–19.
3. Shi Sh., Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics // Eur J Clin Pharmacol. 2008. 64. P. 935–951.
4. Морозов С. В., Цодикова О. М., Исаков В. А. и др. Сравнительная эффективность антисекреторного действия рабепразола и эзомепразола у лиц, быстро метаболизирующих ингибиторы протонного насоса // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 6. С. 58–63.
5. Baldwin C. M., Keam S. J. Rabeprazole. A Review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults // Drugs. 2009. Vol. 69. № 10. P. 1373–1401.
6. Пасечников В. Д. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004. № 3. С. 32–40.
7. Dadabhai A., Friedenber F. K. Rabeprazole: a pharmacologic and clinical review for acid-related disorders // Expert Opin Drug Saf. 2009. Vol. 8. № 1. P. 119–126.
8. De Morales S. M., Wilkinson G. R., Blaisdell J. et al. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans // J. Biol. Chem. 1994. Vol. 269, № 22. P. 15419–15422.
9. Chang M., Tybring G., Dahl M. L. et al. Interphenotype differences in disposition and effect on gastrin levels of omeprazole-suitability of omeprazole as a probe for CYP2C19 // Br. J. Clin. Pharmacol. 1995. Vol. 39, № 5. P. 511–518.
10. Adachi K., Katsube T., Kawamura A. et al. CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole // Aliment. Pharmacol. Ther. 2000. Vol. 14, № 10. P. 1259–1266.
11. Steinijans V. W., Huber R., Hartmann M. et al. Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1996. Vol. 34. Suppl. S31–50.
12. Abelo A., Andersson T. B., Antonsson M. et al. Stereo-selective metabo-

КАЛЕНДАРЬ
СОБЫТИЙ

- lism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes // Drug. Metab. Dispos. 2000. Vol. 28, № 8. P. 966–972.
13. Edeki T., Goldstein J., de Moraes S. M. F. et al. Genetic polymorphism of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in African-Americans // Pharmacogenetic. 1996. Vol. 6. P. 357–360.
 14. Kubota T., Chiba K., Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4 y-hydroxylation in an extended Japanese population // Clin. Pharmacol. Ther. 1996. Vol. 60. P. 661–666.
 15. Goldstein J. A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily // Br J Clin Pharmacol. 2001. Vol. 52. P. 349–355.
 16. Pang S. H., Graham D. Y. A clinical guide to using intravenous proton-pump inhibitors in reflux and peptic ulcers // Ther Adv Gastroenterol. 2010. Vol. 3, № 1. P. 11–22.
 17. Оганесян Т. С. Значение полиморфизма генов цитохрома-P4502 C19 и интерлейкина-1 [В] для прогноза эффективности эрадикационной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Автореф. дис... канд. мед. наук: М., 2008.
 18. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // Aliment Pharmacol Ther. 2003. Vol. 17, № 12. P. 1507–1514.
 19. Williams M., Sercombe J., Hamilton M., Pounder R. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects // Aliment. Pharmacol. 1998. Vol. 12. P. 1079–1089.
 20. Warrington S., Baisley K., Dunn K. et al. Effects of single doses of rabeprazole 20 mg and esomeprazole 40 mg on 24-h intragastric pH in healthy subjects // Eur J Clin Pharmacol. 2006. Vol. 62, № 9. P. 685–691.
 21. Ильченко А. А. Компьютерная рН-метрия желудка и пищевода. Клиническое значение метода: Методические рекомендации № 15. М.: Департамент здравоохранения Правительства Москвы, 2001. 40 с.
 22. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Макаров Ю. С., Немытин Ю. В. Сравнительная оценка антисекреторной активности лосека МАПС, париета и нексиума у больных язвенной болезнью // Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол. 2002. № 5. С. 19–22.
 23. Wang H., Nie Y. Q., Dai S. J. et al. The effect of proton pump inhibitor on intragastric acidity and its relation to S-mephenytoin hydroxylase genetic polymorphism // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2003. Vol. 42. P. 777–780.
 24. Calam J. *Helicobacter pylori* modulation of gastric acid // Yale J Biol Med. 1999. Vol. 72. P. 195–202.
 25. Furuta T., Baba S., Takashima M. et al. H⁺/K⁺-adenosine triphosphatase mRNA in gastric fundic gland mucosa in patients infected with *Helicobacter pylori* // Scand J Gastroenterol. 1999. Vol. 34. P. 384–390.
 26. Meining A., Wick M., Miehke S. et al. The presence of immunoglobulins in the gastric juice of patients infected with *Helicobacter pylori* is related to a reduced secretion of acid // Helicobacter. 2002. № 7. P. 67–70.
 27. Boparai V., Rajagopalan J., Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients // Drugs. 2008. Vol. 68, № 7. P. 925–947.
 28. Leite L., Johnston B., Barrett J. et al. Persistent acid secretion during omeprazole therapy: a study of gastric acid profiles in patients demonstrating failure of omeprazole therapy // Am. J. Gastroenterol. 1996. Vol. 91. P. 1527–1531.
 29. Корниенко Е. А., Ключко О. Г. Сравнительная эффективность ингибиторов протонной помпы у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 6. С. 72–75.
 30. Исаков В. А. Терапия кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонного насоса в вопросах и ответах // Consilium Medicum. 2006. № 7. С. 21–26.
 31. Warrington S., Baisley K., Boyce M. et al. Effects of rabeprazole, 20 mg, or esomeprazole, 20 mg, on 24-h intragastric pH and serum gastrin in healthy subjects // Aliment Pharmacol Ther. 2002. Vol. 16. P. 1301–1307.

НОЯБРЬ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ПЕДИАТРИИ

V Городская научно-практическая конференция
I Московский Форум23–24 ноября, Здание Правительства Москвы,
ул. Новый Арбат, 36/9, ИнфоМедФарм Диалог
Тел.: (495) 797-62-92, 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

ПИТАНИЕ И ЗДОРОВЬЕ 2011

Всероссийский конгресс диетологов и нутрициологов
5–7 декабря, Москва, Площадь Европы, 2,
гостиница «Рэдиссон Славянская»
ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство»
Тел.: +7 (495) 660-60-04
www.congress-pitanie.ruXIX 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.ruАКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ
И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИX Конгресс детских инфекционистов России
7–9 декабря, Москва, проспект Вернадского, д. 84
(здание РАГС), 2 корпус
Тел.: (499) 236-01-55, 144-56-05
www.detinf.ru

ФЕВРАЛЬ

XVI КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»/
II ФОРУМ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР24–27 февраля, Москва, Краснопресненская наб. 12,
Центр Международной Торговли, 4-й подъезд
8 (495) 681-76-65, 631-14-12
www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ruМЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА
«ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА — 2012»25–27 февраля, Москва, Краснопресненская наб. 12,
Центр Международной Торговли, 4-й подъезд
8 (495) 681-76-65, 631-14-12
www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ruС более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы
сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач»
<http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

реклама

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Актуальные вопросы сомнологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	25.11–22.12	1 мес
Анестезиология и реаниматология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра анестезиологии и реаниматологии, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	05.12–30.12	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	01.12–28.12	1 мес
Дерматовенерология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра дерматовенерологии и клинической микологии, Москва	Дерматовенерологи	28.11–23.12	1 мес
Диагностика и профилактика инфекций, передаваемых половым путем	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра дерматовенерологии и клинической микологии, Москва	Терапевты, инфекционисты, урологи, акушеры-гинекологи, оториноларингологи, дерматовенерологи	21.11–02.12	0,5 мес
Избранные вопросы клинической гематологии в практике терапевта	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра гематологии и гериатрии, Москва	Врачи лечебных специальностей	25.11–22.12	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	01.12–28.12	1 мес
Клиническая фармакология в клинике внутренних болезней	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, Москва	Врачи лечебных специальностей	10.11–07.12	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	01.12–28.12	1 мес
Поражение почек в практике терапевта	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Врачи лечебных специальностей	30.11–27.12	1 мес
Сексология и психотерапия сексуальных расстройств	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра психотерапии, Москва	Психотерапевты, психологи	28.11–09.12	0,5 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии, Москва	Терапевты	28.11–24.12	1 мес
Экстрагенитальная патология в акушерстве и гинекологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Врачи лечебных специальностей	30.11–27.12	1 мес
Эндокринология	РМАПО, кафедра эндокринологии, Москва	Эндокринологи	23.11–20.12	1 мес

ГелоМиртол®
форте



при бронхите и синусите



- Восстанавливает мукоцилиарный клиренс
- Борется с возбудителями инфекции
- Оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие

**ГелоМиртол® форте –
ингаляция изнутри**



info@pohl-boskamp.ru

Регистрационное удостоверение:
П №013662/01

POHL BOSKAMP
Германия



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.