

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 4 2012

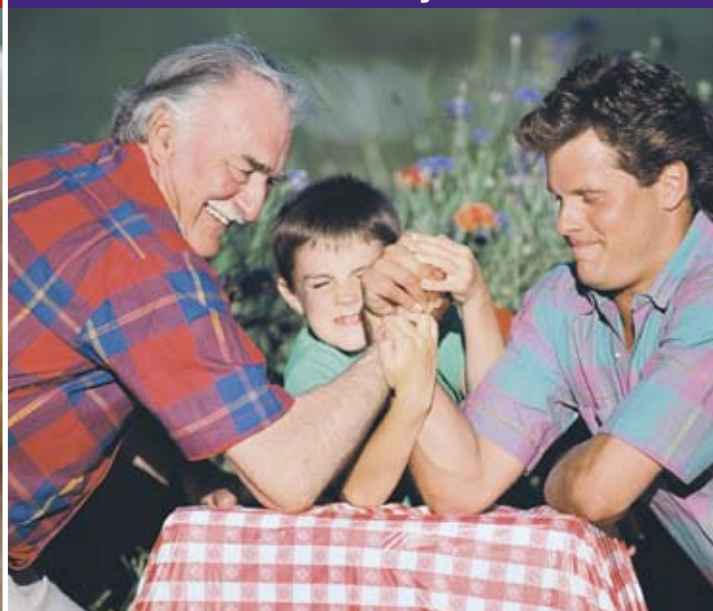
Симпозиум



АЛЛЕРГОЛОГИЯ

- Иммунопатология и биохимические основы терапии atopических состояний
- Особенности поллиноза у детей в современных условиях
- Инновационные методы диагностики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний
- Анафилаксия: некоторые факторы риска ее развития

Коллоквиум



РЕВМАТОЛОГИЯ

- Миалгии в терапевтической практике
- Артериовенозная мальформация спинного мозга
- От остеопороза до полиморбидности ССЗ
- Поражение почек у пациентов с ревматоидным артритом
- Локальная терапия гонартроза
- Стратегии лечения пациентов с ревматоидным артритом

Страничка педиатра

Актуальная тема

- Диетотерапия гастроинтестинального синдрома у детей с atopическим дерматитом
- Хронический панкреатит • Репродуктивное здоровье женщин с воспалительными заболеваниями кишечника • Лечение дисфункций большого дуоденального сосочка
- Возрастные нарушения сенсорных систем и голоса • Использование пролонгированной формы метформина • Современная клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций

Из практики

- Синдром затруднения носового дыхания у детей • Симптоматическая терапия кашля
- Комплексные гомеопатические препараты в лечении и профилактике ОРВИ

Клинические исследования

- Терапия острых инфекционных ринитов с использованием солевых растворов
- Нейропротекция в терапии гипертонической энцефалопатии • Этанерцепт в лечении активного ювенильного идиопатического артрита • Комплексная терапия гонартроза
- Atopический дерматит

ISSN 1560-5175



9 771560 517000

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

ПОДПИШИСЬ

НА ЖУРНАЛ

The Practitioner
Лечащий Врач

И ЧИТАЙ БОЛЬШЕ!



КНИГА В ПОДАРОК*

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ ГОДОВОЙ ПОДПИСКИ

* Акция действительна до 31 декабря 2012



ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ АЛЛЕРГОЛОГИЯ-ИММУНОЛОГИЯ

Колхир П.В.

Издательство: ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Книга содержит обширную информацию и рекомендации по диагностике и терапии аллергических заболеваний (астма, крапивница, атопический дерматит, риноконъюнктивит, анафилаксия, пищевая и лекарственная аллергия и др.) и первичных иммунодефицитов у детей и взрослых, представленные в виде обобщения мирового опыта в этой области.

Принципиальной особенностью издания является соответствие предлагаемых рекомендаций принципам «evidence-based medicine» — медицины, основанной на доказательствах, т.е. на результатах качественных научных исследований.

В книге подробно рассматриваются структура, функции и классификация аллергенов; особое внимание уделяется возможным перекрестным реакциям между ними, что важно знать практикующему специалисту. Значительное место отведено описанию видов и техники проведения аллергенспецифической иммунотерапии, а также существующим в мировой клинической практике методам аллергологической и иммунологической диагностики.

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»*

СТОИМОСТЬ ПОДПИСКИ

6 номеров

для получения по почте (РФ) - 660 руб.

11 номеров

для получения по почте (РФ) - 1210 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 мая 2012 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 № 4/12

Пожалуйста, заполните печатными буквами:

Ф. И. О. _____
полностью

Место работы _____

Должность _____

Специальность _____

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

Телефон _____

Оплаченная сумма _____

Прошу оформить подписку на журнал «Лечащий Врач»

The Practitioner Лечащий Врач

№4/16.04.2012

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

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Дарья Давыдова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

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

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2010 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном

комитете Российской Федерации по печати

25.12.97. Регистрационный номер 016432

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

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева, Алена Балакина

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

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

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40Б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 357

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

**Уважаемые коллеги!**

Время летит незаметно, и вот уже скоро начнет работать очередной конгресс «Человек и лекарство». Для всех участников этого конгресса хотела бы напомнить, что стенд нашего журнала будет работать на своем обычном месте — анфилада первого этажа в первом корпусе. Мы ждем всех: и читателей, и авторов нашего журнала. Для вас мы подготовили годовые и тематические подборки журналов, а также небольшие памятные подарки.

Пользуясь случаем, хотела бы провести анкетирование вот по какой проблеме: сейчас большое внимание уделяется борьбе с курением. Известно, что больницы объявлены «территорией, свободной от курения». А как себя чувствуют врачи в этой ситуации? Многие ли бросили курить? Или в их привычках ничего не изменилось? Если среди наших читателей есть врачи, которые смогли победить эту пагубную привычку, напишите нам в редакцию, как вам удалось это сделать, и мы с удовольствием опубликуем вашу историю. Может быть, ваш мотив кому-то из коллег покажется настолько убедительным, что они последуют вашему примеру.

В Государственной Думе 4 апреля состоялся пресс-брифинг «Современное состояние борьбы с табакокурением в России и мировые тенденции» с участием Николая Федоровича Герасименко, академика РАМН, первого заместителя председателя Комитета Государственной Думы по науке и наукоемким технологиям. Подробный материал можно будет прочитать в майском номере нашего журнала, сейчас хотела бы отметить одно: мировая тенденция сводится к ужесточению контроля над курением. Способы разные: и увеличение акцизов (планируется, что в 2015 году пачка сигарет в России будет стоить 2,8 евро), и аннулирование любой информации о марке табака и компании-производителе на этикетке (как это уже сделали в Австралии и Норвегии), и запрет продажи сигарет детям и так далее. Цель достойная: в 21 веке мир должен полностью освободиться от курения табака. Смогут ли люди всей планеты отказаться от этой пагубной привычки, покажет время...

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

Редакционный совет

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

Состав редакционной коллегии:

- М. Б. Анциферов** /Москва/
Н. Г. Астафьева /Саратов/
З. Р. Ахмедов /Махачкала/
С. В. Бельмер /Москва/
Ю. Я. Венгеров /Москва/
Н. В. Болотова /Саратов/
Г. В. Волгина /Москва/
Ю. А. Галлямова /Москва/
Н. А. Геппе /Москва/
Т. М. Желтикова /Москва/
С. Н. Зоркин /Москва/
Г. Н. Кареткина /Москва/
С. Ю. Калинин /Москва/
Е. Н. Климова /Москва/
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 /Москва/
Т. В. Сологуб /С.-Петербург/
А. И. Синопальников /Москва/
В. В. Смирнов /Москва/
Г. Д. Тарасова /Москва/
Л. Г. Турбина /Москва/
Н. В. Торопцова /Москва/
Е. Г. Филатова /Москва/
Н. В. Чичасова /Москва/
М. Н. Шаров /Москва/
В. Ю. Шило /Москва/
А. М. Шилов /Москва/
Л. Д. Школьник /Москва/
П. Л. Щербаков /Москва/
Л. А. Щеплягина /Москва/
П. А. Щеплев /Москва/

Лечащий Врач

The Practitioner

Основан в 1868 г.

Апрель 2012, № 4

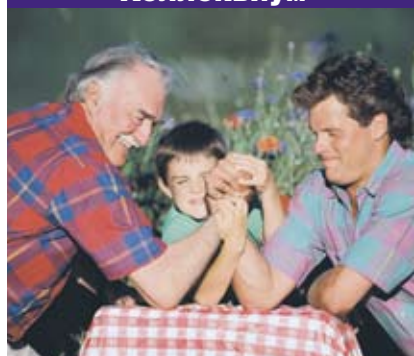
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Актуальная тема

Из практики

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Иммунопатология и биохимические основы терапии atopических состояний/ И. В. Манина, А. Ю. Сергеев, И. Н. Григорьева, Е. В. Кудрявцева	6
Особенности поллиноза у детей в современных условиях/ В. А. Ревякина	12
Инновационные методы диагностики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний/ А. В. Симонова, И. С. Лебедева	16
Анафилаксия: некоторые факторы риска ее развития/ Д. Ш. Мачарадзе	20
Под стекло/ В помощь практикующему врачу	26
Миалгии в терапевтической практике — подходы к дифференциальной диагностике, лечение/ Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк, И. В. Новиков, Е. С. Трофимов	28
Сложный случай артериовенозной мальформации спинного мозга под маской ювенильного анкилозирующего спондилоартрита/ А. В. Бунин, Е. С. Жолобова, О. С. Розвадовская, Е. М. Перепелова	32
Кальций и витамин D ₃ : от остеопороза до полиморбидности сердечно-сосудистых заболеваний/ А. В. Наумов	36
Субклиническое поражение почек у пациентов с ревматоидным артритом/ А. П. Ребров, М. А. Тяпкина, Е. В. Волошинова	40
Локальная терапия гонартроза препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы: влияние на качество жизни пациентов/ А. С. Михайлова, О. В. Теплякова, Л. А. Соколова	43
Стратегии лечения пациентов с ревматоидным артритом, не достигших низкой активности заболевания или ремиссии на фоне монотерапии первым синтетическим болезнью-модифицирующим препаратом/ И. З. Гайдукова, А. П. Ребров	48
Диетотерапия гастроинтестинального синдрома у детей с atopическим дерматитом/ С. Н. Денисова, М. Ю. Белицкая	54
Хронический панкреатит: недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, нарушения полостного пищеварения и заместительная терапия панкреатическими ферментами/ А. В. Калинин	56
О проблеме репродуктивного здоровья женщин с воспалительными заболеваниями кишечника/ Ю. Б. Успенская, Г. А. Григорьева	61
Комплексное лечение дисфункций большого дуоденального сосочка/ А. С. Воротынцев	67
Профилактика развития возрастных нарушений сенсорных систем и голоса у пациентов пожилого и старческого возраста с использованием витаминно-минеральных комплексов/ А. М. Корниенко, Р. А. Корниенко	72
Перспективы использования пролонгированной формы метформина в лечении сахарного диабета 2-го типа/ Е. А. Волкова, В. А. Колосков, А. В. Федорова, С. Н. Фогт	76
Современная клиничко-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций/ А. А. Баранов, Н. И. Брико, Л. С. Намазова-Баранова	79
Синдром затруднения носового дыхания у детей/ И. А. Тихомирова	84
Симптоматическая терапия как важнейшее звено терапии кашля/ Е. И. Ровкина	88
Возможности использования комплексных гомеопатических препаратов в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций/ Г. Н. Никифорова, В. М. Свистушкин	91
Сравнительное исследование эффективности терапии острых инфекционных ринитов с использованием солевых растворов/ G. Montanari	94
Роль нейротрофики в терапии гипертонической энцефалопатии/ В. Н. Минеев, В. И. Трофимов, Е. А. Бручкус, М. К. Зинакова, С. В. Щенникова	98
Опыт использования этанерцепта в лечении активного ювенильного идиопатического артрита/ О. Ю. Конопелько, Е. С. Жолобова, О. С. Розвадовская, В. Я. Ельяшевич, М. Н. Николаева	101
Комплексная терапия гонартроза с включением экстрактов босвеллиевой кислоты/ Н. Г. Бадалов, Л. И. Дергачева, М. Т. Эфендиева, О. А. Роган, Н. Б. Луферова	105
Некоторые клиничко-иммунологические аспекты патогенеза atopического дерматита и роль толл-подобных рецепторов/ Е. С. Снарская	109
Последипломное образование	112

Проблемы нефрологической службы в России

Вот уже пятый год подряд в России отмечается Всемирный день почек. Но, несмотря на достаточно солидную дату, нефрологическая служба в нашей стране практически не претерпела изменений, перемены отстают от потребностей больных, в то время как число людей, страдающих болезнью почек, продолжает увеличиваться примерно на 17% в год. Улучшить ситуацию в стране возможно лишь благодаря принятию организационно-правовых основ нефрологической службы, а также внесению почечных болезней в перечень социально значимых заболеваний.

На сегодняшний день в нашей стране проживает более 15 млн людей, страдающих болезнью почек. К сожалению, из-за неразвитости системы ранней диагностики большинство таких пациентов попадает к врачу уже на терминальной стадии, когда речь идет об экстренном лечении диализом или даже пересадке пораженного органа, которая является наиболее совершенным методом заместительной почечной терапии. Однако трансплантация до сих пор остается малодоступной для большинства российских больных.

Высокие технологии в борьбе с туберкулезом

Ежегодно Всемирный день борьбы с туберкулезом проводится 24 марта в ознаменование того, что в этот день в 1882 году д-р Роберт Кох открыл возбудителя заболевания — туберкулезную палочку, что стало первым научным прорывом на пути диагностирования и лечения туберкулеза.

Российская Федерация входит в число 22 стран, имеющих, согласно оценке ВОЗ, наибольший уровень пораженности туберкулезом в мире. На Россию приходится около 35% от всех впервые выявленных больных и самый высокий уровень смертности от туберкулеза в европейском регионе ВОЗ. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2010 году активный туберкулез выявлен почти у 100 тысяч россиян, при этом заболеваемость туберкулезом детей до 14 лет, по сравнению с предыдущим годом, увеличилась на 5,3%. По статистике Минздравсоцразвития, туберкулез является ведущей причиной смертности от инфекционных заболеваний в нашей стране. Проблема туберкулеза также тесно связана с распространением ВИЧ/СПИДа, так как вероятность заболеть туберкулезом у человека с ВИЧ-инфекцией во много раз выше, чем у человека, свободного от ВИЧ. Особую тревогу в России вызывает то, что существенные недостатки в организации лечения и традиционно длительная диагностика туберкулеза

способствовали формированию резистентных к лекарственным препаратам форм возбудителя и распространению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ), который требует более дорогостоящего и длительного лечения и чаще приводит к летальному исходу. К настоящему времени доля МЛУ ТБ у впервые выявленных больных туберкулезом составляет около 10%, а распространенность среди всех больных превышает 20% в среднем по России, достигая в некоторых регионах 30%. Недавно наметилась еще более тревожная тенденция: появление форм туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ), при которых пациенты не реагируют ни на препараты первой линии, ни на ряд препаратов второй линии.

В последние 4–5 лет произошли существенные позитивные изменения в организации борьбы с туберкулезом в нашей стране: утверждены новые приказы, которые легли в основу совершенствования национальной стратегии, были реализованы масштабные программы, позволившие провести переподготовку медицинского персонала, и существенно модернизирована инфраструктура здравоохранения. «Сегодня борьба с туберкулезом стала одним из приоритетов государства. Поскольку на социально-экономические факторы приходится 75–80% всех проблем, связанных с туберкулезом, а на факторы, связанные со здравоохранением и медицинской, только 20–25%, необходима мощная поддержка со стороны федеральных и региональных властей, создание общей сети специализированных служб, проведение бактериологических исследований и многое другое», — считает Владислав Всеволодович Ерохин, директор Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН.

Важнейшим элементом в борьбе с туберкулезом, особенно с наиболее тяжелыми его формами с лекарственной устойчивостью, является быстрая и точная диагностика, которая необходима для своевременного начала эффективной терапии. В настоящее время разработан ряд высокотехнологичных современных методик для детекции микобактерии туберкулеза и определения чувствительности к лекарственным препаратам. Наиболее яркими представителями таких систем являются BD BACTEC™ MGIT™ 960 и 320.

Методика жидких сред MGIT является более быстрой и точной по сравнению с классическими методами микробиологической диагностики туберкулеза и особенно важна для выявления МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ. Она также более эффективна по сравнению со стандартными подходами в диагностике туберкулеза у пациентов, инфицированных одновременно ТБ и ВИЧ. Всемирная Организация Здравоохранения еще

в 2007 году объявила жидкие среды «стандартом оказания медицинской помощи» при диагностике и лечении пациентов с туберкулезом.

Острый коронарный синдром: организация системы экстренной помощи с использованием современных информационных технологий

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности в Российской Федерации, в том числе от острого коронарного синдрома (ОКС) — порядка 15–16%, что значительно выше, чем в европейских странах. Так, в Чешской Республике, по данным профессора Petr Widimsky, смертность от ОКС не превышает 6%. В Санкт-Петербурге заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии остается высокой. Городская система здравоохранения интенсивно развивается, и на сегодняшний день существует острая необходимость формирования единой городской системы оказания помощи при ОКС. Большое значение имеет привлечение современных медицинских и информационных технологий для достижения максимальной эффективности помощи при данной патологии.

В ходе конференции с международным участием «Организация системы экстренной помощи при ОКС. Роль современных информационных технологий» ведущие российские и зарубежные кардиологи обсудили вопросы организации и координации помощи при ОКС, практические аспекты лечения пациентов, а также возможности и роли информационных медицинских технологий в улучшении взаимодействия учреждений и повышения качества медицинской помощи. В частности, с докладами выступили ведущие мировые эксперты в области организации помощи больным с ОКС профессор Petr Widimsky (Чехия) и профессор Sameer Mehta (США).

Участники круглого стола обсудили проблемы оказания помощи при ОКС в регионе и представили участникам конференции оптимальные пути их решения.

Так, Евгений Владимирович Шляхто, директор Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова, отметил: «Если говорить о ситуации в Санкт-Петербурге, то я бы охарактеризовал ее как сложную. Положительным моментом является наличие инфраструктуры и возможностей для реализации программы оказания помощи при ОКС, и ожидаем, что 2012 год будет переломным, поскольку Санкт-Петербург большой город, в котором наряду с другими городами России главная причина смертности населения вызвана сердечно-сосудистыми заболеваниями — около 60%».

«Коронарная ангиопластика со стентированием при ОКС является единственным

большим подарком современной кардиологии, который спасает жизни. Россия имеет огромный потенциал, но, как и многие другие страны, имеет также многочисленные сложности. Китай, Пуэрто-Рико, Гонконг, Чили, Индия взяли на себя задачи совместно с кардиологами преодоления препятствий и развития системного подхода к проблеме. Результат будет самым лучшим из возможных, как в финансовом, так и в социальном плане, так как каждая новая жизнь, которая может быть сохранена, вполне могла бы быть вашей или того, кого вы любите», — сообщил профессор Sameer Mehta.

Врачи России узнают, как лечить часто болеющих детей

Данные о заболеваемости детей на территории РФ говорят о том, что ребенок в возрасте до 12 лет переносит в течение года в среднем от 3 до 5 эпизодов ОРЗ, причем заболеваемость выше у детей раннего возраста, дошкольников и младших школьников. Дети в возрасте 10 лет и старше болеют ОРЗ в 2–2,5 раза реже, чем дети первых 3 лет жизни. Однако до 25% детей болеют респираторными инфекциями значительно чаще, чем сверстники, на их долю приходится до 67,7–75% всех случаев ОРЗ.

Частые ОРЗ могут приводить к нарушению физического и нервно-психического развития детей, что обуславливает необходимость в длительной реабилитации и значительно увеличивает затраты на лечение, а также к социальной дезадаптации ребенка из-за ограничения общения со сверстниками и необходимости в дополнительной нагрузке при посещении образовательных учреждений. Частые ОРЗ детей наносят значительный экономический ущерб, связанный как непосредственно с затратами на лечение, так и с потерей трудового времени родителей.

Эффективность оздоровления часто болеющих детей (ЧБД) во многом зависит от рациональной организации реабилитационных мероприятий. Это определяет необходимость выделения отдельной группы диспансерного наблюдения. Ребенка правомочно отнести в эту группу в тех случаях, когда его повышенная восприимчивость к респираторным инфекциям не связана со стойкими врожденными и наследственными патологическими состояниями. Часто болеющие дети — это не нозологическая форма заболевания и не диагноз. При обследовании состоящих на диспансерном учете ЧБД удается выявить большую долю больных с рецидивирующим (в т. ч. обструктивным) бронхитом, бронхиальной астмой, аллергическими заболеваниями. Таким детям необходимо лечение и наблюдение по поводу именно этих заболеваний. Своевременное выявление основного заболевания позволяет обеспечить его эффективное лечение.

В апреле-ноябре 2012 года Ассоциацией организаций и учреждений поддержки и развития здравоохранения и медицинской промышленности (АЗМП) проводится проект «Часто болеющие дети» для специалистов здравоохранения, направленный на оказание интеллектуальной поддержки педиатров в борьбе с этой серьезной проблемой.

В качестве лектора Ассоциацией привлечен один из ведущих специалистов здравоохранения — профессор, д.м.н. Сергей Олегович Ключников. В курс входят три лекции — «Введение в проблему часто болеющих детей», «Часто болеющие дети и хронические инфекции верхних дыхательных путей» и «Часто болеющие дети и атопия».

Впервые, кроме уже опробованной формы проведения лекций в виде телеконференций, будет использован новый формат — предоставление более 3000 записей лекций ведущим специалистам здравоохранения для проведения тематических лекций на территории лечебно-профилактических учреждений в большинстве крупных городов России, что позволит ознакомиться с современными тенденциями в диагностике, ведении и лечении часто болеющих детей практически каждому амбулаторному специалисту в РФ.

КЛАДИД® СР
кларитромицин

Кладид СР — препарат стартовой АБ-терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей

Врач больше чем профессия,
Кладид больше чем антибиотик

Кладид® СР (кларитромицин)

Регистрационное удостоверение П N015763/01 от 04.06.2009. Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: полусинтетический антибиотик группы макролидов. Активность кларитромицина в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов доказана как in vitro, так и в клинической практике при заболеваниях, перечисленных в разделе «Показания к применению»: *St. aureus*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycobacterium avium* complex (MAC), *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas* также как и другие, не разлагающие лактозу грамотрицательные бактерии не чувствительны к кларитромицину. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции нижних отделов дыхательных путей (такие, как бронхит, пневмония); инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (такие, как фарингит, синусит); инфекции кожи и мягких тканей (такие, как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата и другим макролидам; тяжелая почечная недостаточность — клиренс креатинина менее 30 мл/мин, одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, эрготамин, дигидроэрготамин; порфирия, дети до 18 лет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: Применение при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случае если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или отсутствует более безопасная терапия альтернативными препаратами. Если беременность наступит во время применения препарата, пациентку следует предупредить о возможных рисках для плода. В период лактации следует решить вопрос об отмене грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: обычно взрослым назначают внутрь по одной таблетке (500 мг) один раз в день во время еды. При более тяжелой инфекции дозу увеличивают до 1000 мг один раз в день. Таблетки нельзя разламывать или разжевывать, их необходимо проглатывать целиком. Длительность терапии составляет 5–14 дней. Внебольничная пневмония и синусит требуют лечения 6–14 дней. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: наиболее частыми побочными эффектами, наблюдавшимися при применении кларитромицина, были нарушения со стороны ЖКТ, в том числе: тошнота, диспепсия, боль в животе, рвота и диарея. Другие побочные эффекты включают головную боль, искажение или потеря вкусовых ощущений, транзиторное повышение печеночных ферментов. Для получения подробной информации по побочным эффектам ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: использование следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов: цизаприд, пимозид, терфенадин, астемизол, эрготамин/дигидроэрготамин. При одновременном применении с кларитромицином возможны взаимодействия со следующими препаратами: Эфавиренз, невинралин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, флуконазол, ритонавир, противовирусные препараты (хинидин и дизопирамид), карбамазепин, циклостазол, циклоспорин, дисопирамид, ловастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омега-3, пероральные антикоагулянты (варфарин), рифабутин, силденафил, симваостатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, рифабутин, силденафил, симваостатин, такролимус, терфенадин, триазолам и винбластин, тадалафил, варденафил, теофиллин, карбамазепин, колхицин, дигоксин, зидовудин, атазанавир, итраконазол, саквинавир, верапамил. СРОК ГОДНОСТИ: 5 лет. Отпускается по рецепту. Для получения информации о назначении обращайтесь к полной инструкции по применению или в Московское представительство компании Эбботт. Информация для медицинских работников, не для пациентов.

ООО «Эбботт Лэбораториз»
115114, г. Москва, Дербеневская наб., д. 11 А, офис 409
тел.: +7 (495) 258 42 70, +7 (495) 913 75 23,
факс: +7 (495) 258 42 71, +7 (495) 913 68 47
www.abbott.com

Abbott
A Promise for Life

Иммунопатология и биохимические основы терапии atopических состояний

И. В. Манина*, кандидат медицинских наук

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

И. Н. Григорьева*, кандидат медицинских наук

Е. В. Кудрявцева***

* Институт аллергологии и клинической иммунологии,

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

*** Лечебно-реабилитационный центр «Медико-С», Москва

Ключевые слова: atopический дерматит, нарушения иммунологической реактивности, кожа, зуд, дерматит, аллерген, воспалительный процесс, психонейроиммунные взаимодействия, нейроэндокринная дисфункция, высокая антихолинергическая активность.

Ведущими в патогенезе atopических заболеваний по-прежнему считаются нарушения иммунологической реактивности при влиянии генетических предпосылок, состояния эпителиального барьера и нейроэндокринных нарушений. В 30–70% случаев заболеваемость atopическим дерматитом (АД) сочетается с аллергическим ринитом и/или астмой [28]. В детском возрасте АД может манифестировать и прогрессировать в рамках atopического марша, с дальнейшим развитием риноконъюнктивита и atopической бронхиальной астмы [23]. Эти концепции, выдвинутые в конце XX века, продолжают развиваться, обсуждаются и видоизменяются.

Однако в большинстве случаев четкая корреляция между контактом с аллергеном и обострением заболевания может отсутствовать. Течение АД ухудшается при воздействии на кожу раздражителей, так называемых ирритантов (профессиональные химические реагенты, поверхностно-активные вещества, физические воздействия и прочее). Факторы окружающей среды и косметические средства могут вызывать длительное раздражение кожи из-за нарушенной барьерной функции кожи.

Важность для патогенеза АД сохраняют неврогенные факторы, включая стресс и повышенную возбудимость нервной системы [9]. Ранние данные свидетельствовали, что зуд при АД формируется за счет выброса тучной клеткой гистамина. Однако последние

исследования не утверждают единственную роль гистамина в патогенезе зуда. В механизмы трансдукции нервного импульса вовлекаются дополнительные цитокины и нейромедиаторы [6].

Иммунопатологические сценарии atopии

Основные события в патогенезе АД протекают под влиянием выработки IgE в ответ на аллерген. Среди аллергенов выделяют инфекционные (антигены патогенной и/или условно-патогенной бактериальной и грибковой флоры кожи, а также паразитов). К неинфекционным аллергенам относят респираторные (бытовые, пылевые, грибковые, эпидермальные) и пищевые аллергены. Иммуноглобулин Е образуется плазматическими (дифференцированными В-) клетками при Th2-реакции под влиянием интерлейкинов: IL-4 и IL-13. На ранней фазе, развивающейся спустя 15–60 минут после повторного контакта с аллергеном, тучные клетки выбрасывают гистамин, триптазу, образуют и выделяют лейкотриены, простагландины, цитокины (в частности IL-1, фактор некроза опухолей-альфа) и факторы хемотаксиса. Эти реакции способствуют расширению и повреждению сосудов, притоку клеток крови, а клинически проявляются зудом и локальным отеком. В поздней фазе, развивающейся через 3–4 часа после описанных событий, экспрессия молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин) лейкоцитов приводит к их притоку и накоплению. В дерме на этой фазе обнаруживаются нейтрофилы, а затем эозинофилы и моноциты, их активность приводит к формированию патологического очага

воспаления. Эти реакции происходят при NKG2 D-зависимом взаимодействии между регуляторными эпителиальными клетками и связанными с тканью лимфоидными клетками [10].

Помимо IgE-зависимого механизма при развитии АД реализуются и другие типы гиперчувствительности. Среди них могут быть немедленные реакции в виде цитотоксических, иммунокомплексных, гранулоцит-IgG-опосредованных, а также замедленные, Т-клеточные. По типу преобладающих иммунофизиологических реакций при развитии воспалительного процесса в коже разделяют различные иммунологические формы АД (табл.) [28].

В настоящее время эти типы в литературе обобщаются как экзогенные и эндогенные («неатопические») варианты заболевания.

Патофизиология зуда

Патофизиология зуда при АД остается во многом неясной. Зуд — общий симптом воспалительных заболеваний кожи, но он также может генерироваться при неврологических нарушениях, связанных с повреждением нервной ткани при отсутствии любого дерматологического заболевания и без любых известных физиологических раздражающих стимулов на коже. Этот «невропатический» тип зуда может возникать вторично при хронизации воспалительного процесса и отягощать течение АД [21]. Зуд происходит в связи с активацией локальных нервных окончаний в коже медиаторами, нейропептидами, провоспалительными цитокинами (IL-4, IL-3, IL-5, IL-10, IL-13, IL-31, GM-CSF, пептид гастрин) и простагландинами (E2). Перекрестная связь

между снижением барьерных свойств кожи и иммунными реакциями приводит к увеличению выброса кератиноцитами цитокинов и хемокинов, включая лиганд хемокина CC (CCL) 17, CCL27 и тимусный стромальный лимфопоэтин [20].

Возможное развитие АД без клинически и анамнестически подтвержденной сенсibilизации может свидетельствовать о неатопическом или псевдоаллергическом варианте дерматита, индуцируемого различными факторами на фоне блокады бета-адренергических рецепторов.

В современной литературе подчеркивается ведущая роль разнообразных нарушений нервной системы в этиологии и патогенезе АД [13].

Нейроиммунологические взаимосвязи при атопии

Начиная с 80-х годов и по настоящее время активно поддерживается психосоматическая теория формирования атопии. Психосоциальные факторы играют важную роль в процессе развития АД у взрослых. Показано, что у пациентов с психосоматическими проблемами был выше PSS-индекс, чем у пациентов без таковых (Psychosomatic Scale, согласно Psychosomatic Diagnostic Criteria для АД). PSS-индекс прямо коррелировал со степенью поражения кожи, беспокойства, депрессии и снижался в процессе выздоровления [2].

В настоящее время эта теория дополнена и преобразована в психонейроиммунологическую теорию. Значение психонейроиммунных взаимодействий при патогенезе АД следует рассматривать с новых позиций.

Дисбаланс между системой гипофиз—надпочечники—гипоталамус (НПА) и симпатической нервной системой (SA), значимый в патогенезе аллергических заболеваний, проявляется расширенной экспрессией нейроэндокринных медиаторов стресса, таких как субстанция Р и фактор роста нерва. Взаимодействие этих систем может приводить к изменениям стрессовых воспалительных и нейроэндокринных реакций стресса на разных уровнях. Локально, в коже, непосредственная воспалительная реакция на стресс вовлекает выпуск нейропептидов и выброс медиаторов тучными клетками. Системно представление антигена и соответствующая Th2-опосредованная иммунная реакция вызваны влиянием кортизола и нейропептидов [11].

Иммунная система и нервная система взаимодействуют благодаря симпатической и парасимпатической иннервации лимфоидных органов. Нейромедиаторы,

Иммунологические формы АД [28]			
Иммунологический тип	Ю. В. Сергеев, 1989	Н. В. Кунгуров, 1998	Fabrizi et al., 1999
Преобладает Т-клеточный ответ	1-й тип: повышение CD8+, нормальные IgE	«Пролиферативный тип»: повышение CD8+, уровня IL-2, IL-10, экспрессии HLA-DR	3-я группа: нормальный IgE, положительный patch-test, отрицательный prick-test
Преобладают IgE-реакции	2-й тип: повышение IgE, нормальные CD4+, CD8+	«Гиперергический тип»: повышение IgE, IgA, уровня IL-4, снижение CD3/CD22	1-я группа: повышение IgE, отрицательный patch-test, положительный prick-test
Смешанный тип	3-й тип: повышение IgE, CD4+	«Инфекционный тип»: повышение IgG, ФАН, уровня IL-1, IFN-гамма, снижение CD4+	2-я группа: повышение IgE, положительный patch-test, положительный prick-test
Недифференцированный тип	4-й тип: переменные уровни IgE, снижение CD4+, CD8+	«Неуточненный тип»: сочетание разных признаков первых 3 типов	4-я группа: нормальный IgE, отрицательный patch-test, отрицательный prick-test

такие как гистамин, ацетилхолин, норадреналин, вазоактивный пептид гастрин, субстанция Р, модулируют иммунную активность. Нейроэндокринные гормоны, такие как рилизинг-фактор адренокортикотропного гормона, лептин и альфа-меланоцитстимулирующий гормон, регулируют баланс воспалительных и провоспалительных цитокинов [18, 19].

Основным биохимическим субстратом нейроиммунного взаимодействия являются нейропептиды, выступающие в роли нейротрансмиттеров и гуморальных факторов, которые продуцируются окончаниями нервных волокон. Последние обозначаются как С-волокна и представляют вегетативные нервные волокна нехоленергической/неадренергической иннервации. Периферические окончания чувствительных С-волокон, входящих в структуру органов-мишеней (при АД — кожные покровы), способны воспринимать определенные физические стимулы (температура, давление) и передавать информацию в центральную нервную систему (ЦНС). В ответ на раздражение в концевых С-волоконках выделяются нейропептиды: субстанция Р, кальцитонин-генподобный пептид, нейротензины А и В. В результате такого аксон-рефлекса развивается вазодилатация, проявляющаяся эритемой. Участие пептидергической нервной системы в манифестации АД обусловлено и анатомической связью между клетками Лангерганса, кровеносными сосудами и С-окончаниями нервных волокон. Нейропептиды участвуют в иммунологической и патохимической фазе аллергического воспаления, индуцируют высвобождение гистамина из мастоцитов кожи. Дегранулирующее действие

пептидов наблюдается при сенсibilизации тучных клеток к соответствующему антигену. Этот механизм особенно важен в случаях условно-рефлекторного закрепления пептидергической реакции на раздражение при отсутствии сенсibilизации к определенным аллергенам или при ее редукции [28].

Такие процессы, как аллергия, аутоинтоксикация, патологические изменения со стороны внутренних органов и систем, подчиняясь неврогенному влиянию, оказывают воздействие на центральную нервную систему. Значительная роль принадлежит функциональным нарушениям корковой нейродинамики [17]. Эти нарушения могут возникнуть первично под влиянием психогенных факторов, стресса или развиваться в результате действия факторов внешней среды на периферический отдел кожного анализатора.

Состояние диэнцефальной области может обуславливать функциональные нарушения в разных отделах вегетативной нервной системы и эндокринных органах. Центральная нейроэндокринная дисфункция может быть основным патофизиологическим процессом [1]. Эти нарушения влияют по механизму обратной связи на психический и неврологический статус больного, замыкая патологический круг причинно-следственных связей [3].

Нарушения со стороны вегетативной нервной системы выражаются в повышенной активности альфа-адренорецепторов и холинорецепторов на фоне блокады и угнетения бета-адренергических рецепторов сосудов кожи. Отражением этого сосудистого дисбаланса является белый дермографизм (у 80% пациентов), понижение

температуры кожи на конечностях. Стенки сосудов, гладких мышц имеют различные соотношения альфа- и бета-рецепторов, через которые осуществляется развитие клинических проявлений аллергии (отек, сокращение гладкой мускулатуры, высвобождение медиаторов). Эффекторными клетками аллергии (базофилы, тучные клетки) несут рецепторы для медиаторов вегетативной нервной системы — ацетилхолина и адреналина. Возбуждение альфа-адренорецепторов усиливает высвобождение медиаторов, а бета-рецепторов и холинорецепторов — тормозит их секрецию.

Показано, что альфа-7-холиномиметические рецепторы ацетилхолина ($\alpha 7nACh$) модулируют иммунную активацию, подавляя синтез провоспалительных цитокинов в периферических иммунных клетках. Рецепторы $\alpha 7nACh$ могут оказывать ингибирующее влияние на активность гиппокампа. Ген рецептора $\alpha 7nACh$ ацетилхолина (CHRNA7) может быть связан с реакцией кортизола на стресс. Наличие полиморфизма в промоторе CHRNA7 может уменьшать его экспрессию, что в свою очередь снижает холинергическую реакцию, приводя к увеличению воспаления [12].

Метаболические нарушения и дисфункции центральной и вегетативной нервной системы могут усугублять течение АД. Метаболические нарушения связаны с патологией внутренних органов и систем, расстройствами обмена веществ, в том числе генетически детерминированными, и нарушениями гомеостаза различного генеза [8]. Среди дополнительных факторов, поддерживающих хроническое течение АД, отмечают патологию желудочно-кишечного тракта, хронические очаги инфекции, аллергические заболевания органов дыхания и эндокринные дисфункции, в том числе аутоиммунный тиреоидит, эутиреоидное увеличение щитовидной железы, расстройства питания. Неврологические нарушения: нестабильность шейного и шейно-грудного отдела позвоночника, астеноневротический синдром, невроз навязчивых действий и другие, встречаются почти у 80% детей, страдающих АД [7].

Таким образом, рассматривая АД как системнокомплекс психонейроиммунологических и дермато-патологических нарушений, при этиотропном лечении следует учитывать все причинно-следственные связи, лежащие в основе его развития. В практике врача необходимы препараты, которые способны воз-

действовать одновременно на несколько звеньев этиопатогенеза.

Рецепторы гистамина и антигистаминные средства при атопии

До появления современных кортикостероидов и иммуносупрессантов местная симптоматическая терапия атопического дерматита нередко расценивалась как неэффективная или оказывающая кратковременный эффект. Назначение препаратов системного действия, угнетающих иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую стадии воспаления, представлялось обоснованным и необходимым.

Препаратами выбора для системного лечения острого воспалительного процесса и профилактики обострений аллергии до настоящего времени являются средства, блокирующие рецепторы гистамина. Гистамин является биологически активным амином, играющим ключевую роль в иммунопатогенезе аллергических и воспалительных реакций.

На современном этапе известно 4 типа рецепторов гистамина [22, 32]. На настоящий момент активно изучается активность H3- и H4-рецепторов, особенно в структурах головного мозга. Рецептор гистамина H4-типа был идентифицирован последним из семейства G-белков. До сих пор H4-рецепторы гистамина были найдены только на гематопоэтических клетках, выдвигая на первый план их важность в воспалительных заболеваниях. Однако H4-рецепторы гистамина представлены и в центральной нервной системе млекопитающих. H4-рецепторы гистамина заметно выражены в различных глубоких слоях коры головного мозга, особенно в VI слое, таламусе, гиппокампальной зоне СА4. Этим объясняется высокая эффективность в неврологической практике препаратов амитриптилина и клозапина [16]. Рецепторы H1 и H4 взаимодействуют как ко-активаторы при нейронной возбудимости. Предполагается совместное участие этих рецепторов в патогенезе формирования атопии. Доказана роль H4-рецепторов гистамина в развитии аллергических заболеваний (ринит, экзема, астма, атопический дерматит) [15]. Они влияют на количество Т-регуляторных клеток во вторичных лимфоидных органах, а также регулируют их хемотаксис и супрессорную активность. Кроме того, дефицит H4-рецепторов гистамина приводит к ухудшению противовоспалительного ответа из-за снижения количества

Т-регуляторных клеток в центральной нервной системе во время острой фазы болезни и увеличения пропорции Th17-клеток [31, 32]. H3-рецепторы гистамина также сосредоточены в центральной нервной системе. Они действуют не только как пресинаптические монорецепторы, которые регулируют выпуск гистамина, но также и как пресинаптические гетерорецепторы, которые регулируют высвобождение других нейромедиаторов [22].

В связи с вышесказанным применение системных антигистаминных препаратов, способных проникать через гематоэнцефалический барьер, является необходимым и целесообразным для успешного лечения и профилактики атопических заболеваний [15, 16].

Особенности H1-блокаторов рецепторов гистамина разных поколений

В аллергологической и дерматологической практике наиболее изученными являются антигистаминные препараты, блокирующие H1-рецепторы гистамина, первого поколения, которые зарекомендовали себя как универсальные и безопасные средства. Антигистаминные препараты блокируют действие гистамина на H1-рецепторы по механизму конкурентного ингибирования, причем их сродство к этим рецепторам значительно ниже, чем у гистамина. Поэтому данные лекарственные средства не способны вытеснить гистамин, связанный с рецептором, они только блокируют незанятые или высвобождаемые рецепторы. Соответственно, H1-блокаторы рецепторов гистамина наиболее эффективны для предупреждения аллергических реакций немедленного типа, а в случае развившейся реакции предупреждают выброс новых порций гистамина. По своему химическому строению большинство из них относятся к растворимым в жирах аминам, которые обладают сходной структурой. Ядро (R1) представлено ароматической и/или гетероциклической группой и связано при помощи молекулы азота, кислорода или углерода (X) с аминогруппой. Наиболее часто используются хлоропирамин (Супрастин), дифенгидрамин (Димедрол), клемастин (Тавегил), ципрогептадин (Перитол), прометазин (Пипольфен), хифенадин (Фенкарол) и гидроксизин (Атаракс). Наиболее обоснованным, по нашему мнению, является применение клемастина (Тавегил).

Растущее число публикаций доказывает, что антигистаминные препараты

выполняют иммунорегуляторные функции. В экспериментальных условиях доказано, что клемастин и дезлоратадин проявляют способность уменьшать неспецифические иммунологические реакции на некоторые инфекционные антигены так же, как и дексаметазон. Иммунная супрессия в данном случае не зависит от MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene (88)) и характеризуется торможением внеклеточной протеинкиназы, активизированной митогеном [4].

При сравнительной оценке свойств H1-антигистаминных препаратов 1-го поколения (антазолин, бромадрил, бромфенирамин, дитиаден, циклизин, хлорциклизин, хлорфенирамин, клемастин (Тавегил)) и 2-го поколения (акривастин (Семпрекс), кетотифен (Задитен), и лоратадин (Кларитин)) на окислительную способность фагоцитов показано, что большинство протестированных препаратов (бромадрил, бромфенирамин, хлорциклизин, хлорфенирамин, клемастин, дитиаден и кетотифен) проявили значительный подавляющий эффект на активность хемилюминесценции фагоцитов. Кроме того, у них отмечена различная способность влиять на синтез оксида азота макрофагами после стимуляции липополисахаридом. Бромадрил, клемастин и дитиаден проявили максимально высокую эффективность, так как они ингибировали iNOS-экспрессию, которая сопровождалась значительным сокращением уровней нитрита. Таким образом, доказана эффективность H1-антигистаминных препаратов 1-го поколения при коррекции локальных и системных патологических хронических воспалительных состояний, сопровождаемых образованием активных радикалов [5].

Клемастин в терапии атопических состояний

Клемастин (Тавегил) — антигистаминный препарат с высокой антихолинергической активностью. Его антисеротониновое действие определяется тем, что клемастин, легко растворяясь в липидах, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и связывается с H1-рецепторами гистамина головного мозга. Учитывая функциональные нарушения корковой нейродинамики у большинства пациентов с АД, возможность клемастина проникать через гематоэнцефалический барьер является очевидным преимуществом. Тем самым клемастин оказывает влияние на тучные клетки, нахо-

дящиеся не только в сосудах дермы, но и в головном мозге [14].

Таким образом, седативный и легкий анксиолитический эффект клемастина складывается из блокирования центральных серотониновых и ацетилхолиновых рецепторов, чем достигается выраженный противозудный эффект препарата. Седативный эффект, влияющий на социальные аспекты жизни, развивается только в 8–10% случаев. Наиболее приемлемым является применение препарата в вечерние часы, чем достигается блокирование ночного зуда кожи, нормализация сна и восстановление нейрогуморальных процессов.

Атропиноподобные реакции, связанные с антихолинергическими свойствами препарата, проявляются уменьшением гиперсекреции со стороны слизистых носоглотки. У пациентов с АД при наличии сопутствующей респираторной аллергии к бытовым, грибковым и пыльцевым аллергенам клемастин подавляет явления ринита, ринореи, кашля, чихания, гиперсекреции слизистых дыхательного аппарата. Показано, что низкие дозы клемастина могут эффективно купировать проявления ринита как аллергической, так и неаллергической этиологии. Клемастин в половине стандартной дозы значительно ингибировал чихание, назальную секрецию и симптомы ринореи при профилактическом приеме препарата за 6 часов до контакта с аллергеном. Важно, что низкая доза клемастина не имела седативного эффекта [25].

По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования в параллельных группах у 330 пациентов, страдающих сезонным аллергическим ринитом [29], и мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования в параллельных группах у 155 пациентов, страдающих круглогодичным аллергическим ринитом [30], доказано, что клемастин (2 мг в сутки) так же эффективен, как и лоратадин (10 мг/сутки).

Быстрый клинический эффект достигается уже через 10–30 минут после употребления препарата внутрь, максимальная концентрация в крови достигается через 2–4 часа, максимальный эффект достигается к 5-му часу после приема клемастина. Продолжительность клинического эффекта длится до 12 часов за счет 95% связывания клемастина с белками крови. Следует отметить, что антигистаминные препараты 1-го поколения отличаются от 2-го поколения кратковременностью воздействия при относи-

тельно быстром наступлении клинического эффекта, что является существенным преимуществом для купирования острых аллергических состояний различной локализации и механизмов развития. Наличие инъекционных форм клемастина делает его незаменимым в острых и неотложных ситуациях. Инъекционная форма может использоваться как дополнительное средство при анафилактическом шоке и ангионевротическом отеке, для профилактики и лечения аллергических и псевдоаллергических реакций.

Антигистаминные препараты 1-го поколения занимают прочные позиции в аллергологической практике, особенно в педиатрии и гериатрии [27]. Применение клемастина в педиатрической практике позволяет существенно снизить вероятность развития атопического марша у пациентов младшей возрастной группы. Дополнительный антихолинергический эффект значительно уменьшает зуд и кожные высыпания при АД у детей; снижает объем назальной секреции и купирует чихание при острых респираторных вирусных инфекциях. Терапевтический эффект антигистаминных препаратов 1-го поколения при чихании и кашле в значительной мере может быть обусловлен блокадой H1-рецепторов гистамина и мускариновых рецепторов.

Противорвотный и противоукачивающий эффект также, вероятно, связан с центральным холинолитическим действием препарата. У пациентов с выраженными нарушениями корковой нейродинамики клемастин позволяет существенно снизить рвотный рефлекс.

Клемастин метаболизируется в печени, 45–65% препарата выделяется через почки с мочой. При применении клемастина не оказывает кардиотоксического эффекта. При длительном применении клемастина (Тавегил) показана эффективность в течение 20 дней без развития тахифилаксии [24].

Заключение

Анализ клинических данных и опыт использования разных антигистаминных средств убеждают нас в том, что антигистаминные препараты 1-го поколения, такие как клемастин, должны по-прежнему активно использоваться в терапии аллергических заболеваний. Несмотря на десятилетия использования клемастина в рутинной практике, продолжаются не только клинические испытания, но и комплексные патофизиологические и фармакологи-

ческие исследования с этим препаратом. Они позволяют по-новому оценить широкий спектр влияния клемастина на этиопатофизиологические процессы при атопии. Основными из них следует признать:

1. Влияние на формирование хронического очага воспаления за счет иммунорегуляторных функций: непосредственного блокирования рецепторов гистамина и снижение гиперергической Th2-реакции, снижения секреции фактора некроза опухолей-альфа макрофагами периферической крови и моноцитами, снижения синтеза оксида азота макрофагами.
2. Центральные механизмы воздействия на психонейроиммунные взаимодействия в ЦНС благодаря способности проникать через гематоэнцефалический барьер.

Эти механизмы позволяют реализовать полисистемный терапевтический ответ, который достигается блокированием серотониновых и ацетилхолиновых рецепторов. Атропиноподобные реакции связаны с антихолинергическими свойствами клемастина. Назначение клемастина при атопическом дерматите дает быстрый терапевтический результат [8]. Безопасность и эффективность длительного применения клемастина, в том числе в педиатрической практике, доказана многолетними клиническими исследованиями. ■

Литература

1. Munoz-Hoyos A., Espin-Quirantes C., Molina-Carballo A., Uberos J., Contreras-Chova F., Narbona-Lopez E., Gutierrez-Salmeron M. J. Neuroendocrine and circadian aspects (melatonin and beta-endorphin) of atopic dermatitis in the child // *Pediatr Allergy Immunol.* 2007, Dec; 18 (8): 679–686.
2. Ando T., Hashiro M., Noda K., Adachi J., Hosoya R., Kamide R., Ishikawa T., Komaki G. Development and validation of the psychosomatic scale for atopic dermatitis in adults // *J Dermatol.* 2006, Jul; 33 (7): 439–450.
3. Ikoma A., Fartasch M., Heyer G., Miyachi Y., Handwerker H., Schmelz M. Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch // *Neurology.* 2004, Jan 27; 62 (2): 212–217.
4. Johansen P., Weiss A., Bunter A., Waeckerle-Men Y., Fetteschoss A., Odermatt B., Kundig T. M. Clemastine causes immune suppression through inhibition of extracellular signal-regulated kinase-dependent proinflammatory cytokines // *J Allergy Clin Immunol.* 2011, Dec; 128 (6): 1286–1294. Epub 2011, Jul 31.
5. Lojek A., Ciz M., Pekarova M., Ambrozova G., Vasicek O., Moravcova J., Kubala L., Drabikova K., Jancinova V., Perecko T., Pecivova J., Macickova T., Nosal R. Modulation of metabolic activity of phagocytes by antihistamines // *Interdiscip Toxicol.* 2011, Mar; 4 (1): 15–19.
6. Herman S. M., Vender R. B. Antihistamines in the treatment of dermatitis // *Cutan Med Surg.* 2003, Nov-Dec; 7 (6): 467–473.
7. Iking A., Grundmann S., Chatzigeorgakidis E., Phan N. Q., Klein D., Stander S. Prurigo as a symptom of atopic and non-atopic diseases: aetiological survey in a consecutive cohort of 108 patients // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012, Feb 25. doi: 10.1111/j.1468–3083.2012.04481.x. [Epub ahead of print].
8. Peters J. L., Cohen S., Staudenmayer J., Hosen J., Platts-Mills T. A., Wright R. J. Prenatal negative life events increases cord blood IgE: interactions with dust mite allergen and maternal atopy: Epidemiology and Genetics // *Allergy.* 2012 Feb 6. doi: 10.1111/j.1398–9995.2012.02791.x. [Epub ahead of print].
9. Proksch E., Weidinger S. New insights into the pathogenesis of sensitive skin // *Hautarzt.* 2011, Dec; 62 (12): 900–905. doi: 10.1007/s00105-011-2209-7.
10. Strid J., Sobolev O., Zafirova B., Polic B., Hayday A. The intraepithelial T cell response to NKG2D-ligands links lymphoid stress surveillance to atopy // *Science.* 2011, Dec 2; 334 (6060): 1293–1297.
11. Liezmann C., Klapp B., Peters E. M. Stress, atopy and allergy: A re-evaluation from a psychoneuroimmunologic perspective // *Dermatoendocrinol.* 2011, Jan; 3 (1): 37–40.
12. Sinkov M. L., Wamboldt M. Z., Barton A., Fingerlin T. E., Laudenslager M. L., Leonard S. The $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor and the acute stress response: maternal genotype determines offspring phenotype // *Physiol Behav.* 2011, Aug 3; 104 (2): 321–326. Epub 2010, Nov 10.
13. Sunyer J., Basagana X., Gonzalez J. R., Julvez J., Guerra S., Bustamante M., de Cid R., Anto J. M., Torrent M. Early life environment, neurodevelopment and the interrelation with atopy // *Environ Res.* 2010, Oct; 110 (7): 733–738. Epub 2010, Aug 10.
14. Lindsberg P. J., Sirbjan D., Karjalainen-Lindsberg M. L. Mast cells as early responders in the regulation of acute blood-brain barrier changes after cerebral ischemia and hemorrhage // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010, Apr; 30 (4): 689–702. Epub 2010, Jan 20.
15. Lazewska D., Kiec-Kononowicz K. Azines as histamine H4 receptor antagonists // *Front Biosci (Schol Ed).* 2012, Jan 1; 4: 967–987.
16. Connelly W. M., Shenton F. C., Lethbridge N., Leurs R., Waldvogel H. J., Faull R. L., Lees G., Chazot P. L. The histamine H4 receptor is functionally expressed on neurons in the mammalian CNS // *Br J Pharmacol.* 2009, May; 157 (1): 55–63.
17. Meador K. J., Loring D. W., Ray P. G., Helman S. W., Vazquez B. R., Neveu P. J. Role of cerebral lateralization in control of immune processes in humans // *Ann Neurol.* 2004, Jun; 55 (6): 840–844.
18. Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems // *Nat Immunol.* 2004, Jun; 5 (6): 575–581.
19. Ikoma A., Fartasch M., Heyer G., Miyachi Y., Handwerker H., Schmelz M. Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch // *Neurology.* 2004, Jan 27; 62 (2): 212–217.
20. Lee C. H., Yu H. S. Biomarkers for itch and disease severity in atopic dermatitis // *Curr Probl Dermatol.* 2011; 41: 136–148. Epub 2011, May 12.
21. Binder A., Koroschetz J., Baron R. Disease mechanisms in neuropathic itch // *Nat Clin Pract Neurol.* 2008, Jun; 4 (6): 329–337. Epub 2008, May 6.
22. Ito C. Histamine H3-receptor inverse agonists as novel antipsychotics // *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2009, Jun; 9 (2): 132–136.
23. Noh G., Lee J. H. Revision of immunopathogenesis and laboratory interpretation for food allergy in atopic dermatitis // *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2012, Feb 1; 11 (1): 20–35.
24. Полосьянц О. Б. Обзор антигистаминных средств первого и второго поколений, рациональный подход к использованию в клинической практике // *Лечащий Врач.* 2011, № 7, www.lvrach.ru.
25. Chung Ji H., Marcy L. deTineo, Robert M. Naclerio, James V. Sorrentino, Christine M. Winslow, Fuad M. Baroody. Low dose clemastine inhibits sneezing and rhinorrhea during the early nasal allergic reaction // *Annals of allergy, asthma & immunology.* 1997, 78: 307–312.
26. Doherty V., Sylvester D. G. H., Kennedy C. T. C., Harvey S. G., Calthrop J. G., Gibson J. R. Treatment of itching in atopic eczema with antihistamines with a low sedative profile // *BMJ.* 1987, 298: 96.
27. Лусс Л. В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций // *Рос. аллергологический журнал.* 2009, № 1, с. 1–7.
28. Сергеев Ю. В., Новиков Д. К., Караулов А. В., Сергеев А. Ю. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2001, 3: 61–73.
29. Dorckhorn R. J., Bergner A., Connell J. T. et al. Safety and efficacy of loratadine (Sch-29851): a new non-sedating antihistamine in seasonal allergic rhinitis // *Ann. Allergy.* 1987, vol. 58, p. 407–411.
30. Frolund L., Etholm B., Irlander K. et al. A multicentre study of loratadine, clemastine and placebo in patients with perennial allergic rhinitis // *Allergy.* 1990, vol. 45, p. 254–261.
31. Geng S., Gao Y. D., Yang J., Zou J. J., Guo W. Potential role of store-operated Ca (2+) entry in Th (2) response induced by histamine in human monocyte-derived dendritic cells // *Int Immunopharmacol.* 2012, Feb; 12 (2): 358–367. Epub 2011, Dec 30.
32. Del Rio R., Noubade R., Saligrama N., Wall E. H., Kremontsov D. N., Poynter M. E., Zachary J. F., Thurmond R. L., Teuscher C. Histamine H4 receptor optimizes T regulatory cell frequency and facilitates anti-inflammatory responses within the central nervous system // *J Immunol.* 2012, Jan 15; 188 (2): 541–547. Epub 2011, Dec 5.



Слезотечение, зуд, чихание, заложенность носа...
Аллергия может серьезно осложнить жизнь.
К счастью, есть Тавегил — он быстро поможет
справиться с любыми симптомами аллергии.



АЛЛЕРГИЯ УНИКАЛЬНА
ТАВЕГИЛ УНИВЕРСАЛЕН



Реклама. Регистрационный номер: П № 008878/01.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Особенности поллиноза у детей

В современных условиях

В. А. Ревякина, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НИИ питания РАМН, Москва

Ключевые слова: дети, поллиноз, аллергическое заболевание, сезонность, аллерген, пыльца, пик заболеваемости, календарь цветения растений, антигенная общность, ринит, конъюнктивит, кожная проба.

Поллиноз (от англ. pollen — пыльца) — группа аллергических заболеваний, вызываемая пыльцой растений и характеризующаяся острыми воспалительными изменениями со стороны покровных тканей (слизистых оболочек и кожи). Заболевание имеет четко повторяющуюся сезонность, совпадающую с периодом цветения определенных растений. Характер и выраженность клинических проявлений поллиноза зависит от степени повышенной чувствительности организма к пыльцевым аллергенам, массивности экспозиции к ним, сопутствующих аллергических реакций и заболеваний.

Поллиноз вызывается только пыльцой, обладающей аллергенными свойствами. Огромное количество мелкой и летучей пыльцы продуцируют широко распространенные ветроопыляемые растения. В зависимости от периода цветения этих растений выделяют три пика заболеваемости поллинозом: весенний, летний и осенний. У некоторых больных клинические проявления поллиноза могут наблюдаться весь период, начиная с весны до глубокой осени.

Поллиноз относится к числу распространенных аллергических заболеваний. Ими страдают от 0,5% до 15% всего населения.

Официальной классификации поллиноза нет. В настоящее время поллиноз принято делить в зависимости от локализации патологического процесса и степени тяжести болезни. Выделяют: а) аллергические поражения глаз; б) аллергические заболевания верхних и нижних дыхательных путей;

в) аллергические заболевания кожи; г) сочетанные аллергические проявления; д) редкие клинические проявления пыльцевой этиологии. Наиболее частыми клиническими проявлениями поллиноза в детской практике являются аллергический ринит/ринит, аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма, отеки Квинке, крапивница, аллергический (контактный) дерматит. Эти клинические проявления пыльцевой аллергии могут возникать изолированно или в сочетании с друг другом. Среди сочетанных форм наиболее часто наблюдается риноконъюнктивальный синдром, аллергический ринит и бронхиальная астма, аллергический ринит и кожные проявления аллергии.

Реже у детей наблюдаются изменения сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной и мочеполовой систем, обусловленных экспозицией пыльцевых аллергенов.

По тяжести течения клинических проявлений, связанных с пыльцевой аллергией, выделяют легкие, среднетяжелые и тяжелые формы поллиноза.

Поллиноз вызывает пыльца, обладающая аллергенными свойствами, при наличии конкретных условий. К ним относятся: 1) высокая аллергенность/антигенность пыльцы; 2) принадлежность пыльцы к роду растений, широко распространенных в стране; 3) легкость и летучесть (способность распространяться на большие расстояния); 4) диаметр пыльцевых зерен не более 35 мкм, обеспечивающих проникновение пыльцы в дыхательные пути; 5) способность продуцироваться в значительных количествах, создавая высокую концентрацию в воздухе.

Пыльца растений имеет сложный антигенный состав и может содержать от 5 до 10 антигенных компонентов. Причем антигены присут-

ствуют не только в пыльцевых зернах, но и в других частях растений — стеблях и листьях. Наиболее выраженными аллергенными свойствами обладает внешняя оболочка пыльцевого зерна (экзина), содержащая ряд ферментов, играющих значительную роль в процессе взаимодействия пыльцы с внешней средой. Белковые соединения, ответственные за аллергенность пыльцы, по своей химической структуре являются полипептидами/гликополипептидами с молекулярной массой от 5000 до 40 000 дальтон. При этом малой аллергенной активностью обладают антигены, содержащие большое количество углеводов. Наличием в составе всех пыльцевых аллергенов белков в значительной мере объясняется феномен общности антигенных свойств у пыльцы родственных по строению растений. Установлено, что водорастворимая фракция пыльцевого аллергена вызывает поражение слизистых оболочек, а жирорастворимая — особенно при попадании на кожу — контактный дерматит.

Причиной пыльцевой аллергии являются, как правило, ветроопыляемые растения, поскольку ее концентрация в воздухе гораздо выше, чем концентрация пыльцы, опыляемая насекомыми. Выброс ветроопыляемой пыльцы происходит ранним утром, однако ее концентрация в воздухе обычно становится максимальной днем или ранним вечером. Это обусловлено высокой циркуляцией воздуха именно в эти часы суток. В сухую погоду даже под действием слабого ветра концентрация пыльцы в городах может быть очень высокой. Аллергенные свойства пыльцы могут сохраняться в течение многих часов. При дожде пыльца почти полностью исчезает из воздуха.

Для каждого региона характерен свой календарь цветения расте-

Аллергены	Аллергены с перекрестной сенсibilизацией
Пыльца березы	Яблоки, орехи, вишня, абрикосы
Пыльца полыни, одуванчика, подсолнечника	Мед, растительное масло, семечки, халва, маргарин, дыни, арбузы, картофель, ромашка

Рис. Возможные варианты непереносимости родственных пыльцевых и пищевых аллергенов (перекрестно реагирующие пыльцевые аллергены)

ний. В России, как и во многих странах Европы, Америки, Канады и Азии, имеется календарь цветения растений. Для средней полосы Европейской части России характерны три периода цветения растений. Так, в весенний период (апрель-май) отмечается цветение деревьев (ольха, орешник, береза, дуб, тополь, ива, клен, сосна, ясень, вяз, осина и другие). В ранний летний период (июнь-июль) наблюдается цветение злаковых трав (тимopheевка, ежа, райграс, овсяница, лисохвост, мятлик, костер, кукуруза, рожь посевная). Поздний летний период (июль-август — ранняя осень) характеризуется цветением сорных трав (полынь, лебеда, одуванчик, мать-мачеха), в южных регионах России цветут амброзия, подсолнечник (см. табл. «Календарь цветения растений в Центральной России» на стр. 26).

Существует антигенная общность между пыльцой родственных растений и рядом пищевых продуктов (рис.).

Поллиноз является классическим аллергическим заболеванием, патогенетическую основу которого составляет IgE-опосредованные аллергические реакции. Проникновение пыльцевых аллергенов в организм человека, генетически детерминированного к развитию атопии, индуцирует первую фазу аллергической реакции — иммунологическую, а именно повышенный синтез антител класса IgE, которые фиксируются на поверхности тучных клеток и базофилов с помощью соответствующих рецепторов. Соединение пыльцевых антигенов с IgE-антителами, фиксированными на поверхности этих

клеток, вызывает развитие следующей патохимической фазы с выделением биологически активных веществ или медиаторов аллергии (гистамина, серотонина, лейкотриенов и др.), которые индуцируют патофизиологическую фазу: отек слизистых оболочек, повышение продукции слизи, спазм гладкой мускулатуры. Эти патофизиологические реакции реализуются через 10–20 минут после воздействия аллергена и определяют клиническую картину заболевания.

Клинические проявления поллиноза могут возникнуть в любом возрасте, но наиболее часто поллиноз возникает у детей в возрасте от 3 до 10 лет. Более раннее начало поллиноза наблюдается у детей с высоким риском развития атопии (при наличии аллергических заболеваний у родителей). Мальчики болеют чаще девочек.

Наиболее частым проявлением поллиноза у детей является аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и их сочетание (риноконъюнктивальный синдром). Аллергический ринит, связанный с пыльцой растений, характеризуется частым чиханием, обильными (обычно серозно-слизистыми) выделениями из носа, зудом и заложенностью носа. Данные симптомы могут быть различной степени выраженности [1, 2].

Аллергический конъюнктивит пыльцевой этиологии начинается с появления зуда в области глаз и может сопровождаться жжением. Зуд начинается с внутреннего угла глазной щели и затем распространяется на веки. Одновременно появляется покрасне-

ние век с последующим отхождением прозрачного слизистого секрета, возникает слезотечение, светобоязнь, болезненные ощущения в области надбровных дуг. В тяжелых случаях развивается блефароспазм, кератит, эрозии и изъязвления вдоль лимба. Сравнительно редко при поллинозах наблюдается увеит.

Риноконъюнктивальный синдром может сопровождаться повышенной утомляемостью, снижением аппетита, потливостью, плаксивостью, нарушением сна.

Бронхиальная астма, как изолированное проявление пыльцевой аллергии, у детей встречается редко. Бронхиальная астма у детей, как правило, сочетается с риноконъюнктивальным синдромом, иногда с кожными проявлениями аллергии. В этом случае основные клинические симптомы пыльцевой бронхиальной астмы проявляются приступами удушья, затрудненным свистящим дыханием, чувством стеснения в груди и кашлем.

Кожные проявления пыльцевой аллергии встречаются в виде крапивницы и отека Квинке и характеризуются появлением разной величины волдырных элементов бледно-розового или белого цвета. Количество этих элементов могут быть различным, иногда они носят сливной характер. Элементы крапивницы окружены венчиком гиперемии. Гиперемия кожи и сопровождаются зудом или жжением кожи. Одной из форм крапивницы является отек подкожной клетчатки и слизистых оболочек с локализацией процесса в области век, губ, щек, лба и на других участках туловища.

Контактный аллергический дерматит — редкое проявление поллиноза. Он может возникнуть на открытых участках кожных покровов при контакте с листьями или стеблем растений и проявляется гиперемией кожи с последующими везикулезными высыпаниями на пораженных участках. Отмечается зуд кожи в месте контакта с пыльцевым аллергеном.

Сердечно-сосудистые изменения, обусловленные пыльцевой аллергией, характеризуются тахикардией, приглушенными тонами сердца, систолическим шумом на верхушке, повышением артериального давления. Эти изменения носят функциональный характер и не отмечаются вне периода цветения.

Поллиноз в некоторых случаях сопровождается такими симптомами

со стороны пищеварительной системы, как тошнота, боли в эпигастральной области, неустойчивый стул. Они возникают вместе с другими проявлениями поллиноза и могут быть связаны с попаданием пылевых и/или пищевых аллергенов в желудочно-кишечный тракт.

Изменения нервной системы носят функциональный характер и характеризуются появлением в период цветения у детей головных болей, слабости, нарушения сна, повышения температуры. Указанные симптомы наблюдаются при тяжелом течении поллиноза при массивной концентрации пыльцы в воздухе.

Диагностика поллиноза включает три этапа. Прежде всего (1-й этап) необходимо предположить поллиноз. На 2-м этапе подтвердить его и определить причинно-значимый пылевой аллерген, вызывающий обострение болезни. На 3-м этапе — оценивают степень тяжести заболевания и определяют тактику краткосрочной и долгосрочной терапии.

Первый этап — установление диагноза в большинстве случаев не представляет трудностей. Основывается диагноз на результатах аллергологического анамнеза и возникновении признаков аллергических заболеваний в период цветения растений. Вероятность постановки диагноза «поллиноз» высока при наличии следующих критериев: 1) положительный аллергологический анамнез (наличие аллергических заболеваний в роду); 2) возникновение симптомов болезни в период цветения растений; 3) отсутствие клинических проявлений заболевания вне сезона цветения; 4) ежегодное появление клинических признаков аллергических заболеваний в одно и то же время, соотношенное с периодом пыления растений.

Второй этап — специфическая диагностика, целью которой является определение причинно-значимых пылевых аллергенов, вызывающих обострение заболевания. Для этого используют: кожные тесты, выявление специфических IgE-антител к пылевым аллергенам в сыворотке крови, провокационные тесты.

Для специфической диагностики поллиноза используют следующие пылевые аллергены.

- Пыльца деревьев: ольха, береза, лещина, дуб, тополь, сосна, клен, ива, ясень, осина, каштан, платан, липа, бук, кипарис, кедр, лавр, сирень, боярышник, бузина.

- Пыльца злаковых трав: тимopheева, ежа, овсяница, костер, мятлик, рожь посевная, райграс, кукуруза, лисохвост, ковыль, метлица, пшеница, ячмень, овес.
- Пыльца сорных трав: одуванчик, подорожник, полынь, амброзия, крапива.
- Пыльца цветов: хризантема, гладиолус, лилия, роза, маргаритка, гвоздика, ноготки, георгины, нарциссы, герань, тюльпан.
- Пыльца фруктовых деревьев: яблоня, груша, вишня, слива, абрикос, персик, маслины, смородина.
- Пыльца культивируемых растений: подсолнечник, хлопчатник, хмель, свекла, шавель, клевер.

Важным этапом специфической диагностики при поллинозе является постановка кожных проб с пылевыми аллергенами. Кожные пробы проводят вне сезона цветения растений и в период ремиссии других сопутствующих поллинозу аллергических заболеваний, а также при отсутствии интеркуррентных острых заболеваний и обострения хронических воспалительных заболеваний. При кожном тестировании нельзя применять антигистаминные и кортикостероидные препараты.

Наиболее часто у детей используют скарификационные кожные и перкутанные (prick-тест) пробы.

Провокационные тесты с пылевыми аллергенами проводятся у детей крайне редко.

Следует проводить дифференциальную диагностику с острыми респираторными вирусными инфекциями, острым бактериальным конъюнктивитом, фотодерматозами. Редкие проявления поллиноза могут быть дифференцированы на основе сопоставления данных анамнеза, результатов клинического и аллергологического обследования.

Общие принципы терапии

Современный подход к лечению поллиноза предполагает выделение трех направлений: терапия острого периода, проведение противорецидивного лечения с помощью фармакологических средств, аллергенспецифическую иммунотерапию.

Терапия острого периода поллиноза у детей включают мероприятия, направленные на устранение или уменьшение контакта с причинно-значимыми пылевыми аллергенами. Это достигается путем ограничения

прогулок в утреннее и дневное время суток (когда наблюдается максимальная концентрация пыльцы в воздухе), уменьшения концентрации пыльцы в жилых помещениях (закрывание окон, кондиционирование воздуха), уменьшения выездов за город, в лес, парки, на дачи и т. д.

Для терапии острого периода таких проявлений поллиноза, как аллергический ринит/конъюнктивит, крапивница, ангионевротический отек, используются антигистаминные препараты местного и системного действия. Выбор препарата осуществляется в зависимости от локализации «шокового» органа, тяжести клинических проявлений, возраста ребенка, времени и продолжительности его действия.

После купирования острых проявлений аллергического ринита в качестве противорецидивного лечения на период цветения причинно-значимых растений назначают пероральные блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов в связи с их противовоспалительной и противоаллергической активностью, связанной с комплексным механизмом действия и влиянием на разнообразные медиаторы и этапы аллергического каскада. Длительность курсового лечения колеблется от 1 до 3 месяцев.

Антигистаминные препараты блокируют H₁-гистаминовые рецепторы и препятствуют дальнейшему развитию аллергической реакции. Наиболее часто используются антигистаминные препараты нового поколения [3, 4]. Особое место среди этих средств занимает Кестин (эбастин), эффективность которого доказана во многих клинических исследованиях.

Эбастин — блокатор гистаминовых H₁-рецепторов длительного действия. Препарат начинает действовать через 1 час и сохраняет свою активность на протяжении 48 часов. Одной из особенностью данного препарата является отсутствие выраженного антихолинергического и седативного эффекта. Повышение дозы эбастина не влияет на интервал QT при электрокардиографическом исследовании. После приема внутрь препарат быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и полностью биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита карэбастина. После однократного приема эбастина в дозе 10 мг максимальная концентрация карэбастина в крови достигается через 2,6–4,0 часа и составляет 80–100 нг/мл.

Период выведения карэбастина составляет от 15 до 19 часов, причем 66% активного вещества выводится с мочой в виде конъюгатов. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Не следует назначать препарат одновременно с кетоконазолом и эритромицином. Возможно сочетание эбастина с такими препаратами, как теофиллин, непрямые антикоагулянты, этанол, диазепам.

Препарат Кестин выпускается в таблетках, имеющих две дозировки — 10 мг и 20 мг. Детям в возрасте от 6 до 12 лет назначают 5 мг в сутки однократно, детям 12–15 лет — 10 мг в сутки однократно. В дозе 10–20 мг в сутки препарат рекомендован детям старше 15 лет и взрослым.

Изучение терапевтической эффективности эбастина в дозе 20 мг в сутки у 11 детей с сезонным аллергическим ринитом показало положительное влияние на симптомы заболевания. У 81,8% больных (возраст от 15 до 17 лет) клинический эффект наблюдался в виде уменьшения ринореи, зуда в полости носа, чихания и заложенности носа. Длительность приема препарата составила 4 недели и пришлось на период

цветения деревьев. Аллергических или других побочных реакций на прием препарата не отмечено. Применение эбастина у детей старше 15 лет в дозе 20 мг в сутки способствует уменьшению и купированию симптомов аллергического ринита и аллергического конъюнктивита. При достижении ремиссии заболевания следует продолжить прием на протяжении периода цветения причинно-значимыми аллергенами. Продолжительность курсового лечения составляет от 2–3 недель до 2–3 месяцев.

Таким образом, на современном этапе эбастин находит широкое применение в клинической аллергологии, педиатрии. Он с успехом применяется в качестве симптоматического и противорецидивного средства для лечения сезонного (пыльцевого) аллергического ринита и аллергического конъюнктивита. Все дозировки препарата (10 и 20 мг) высокоэффективны и безопасны. Безусловно, успех лечения зависит от правильного выбора лекарственного препарата, выполнения комплекса терапевтических мероприятий и проведения аллергенспецифической иммунотерапии.

Аллергенспецифическая иммунотерапия наиболее эффективна при поллинозах у детей. Ее проводят пыльцевыми аллергенами, значимость которых подтверждена аллергологическим обследованием. Она благоприятно влияет на течение поллиноза и является перспективным и современным методом терапии аллергических заболеваний, связанных с пыльцевой аллергией. ■

Литература

1. Ильина Н. И. Эпидемиология аллергического ринита // Журнал рос. ринол. 1999, № 1, с. 23–24.
2. Ревякина В. А. Современный взгляд на проблему аллергических ринитов у детей // Лечащий Врач. 2001, № 3, с. 22–27.
3. Гуцин И. С., Фридлянд Д. Г., Порошина Ю. А. Индивидуализация выбора H₁-антагониста для лечения аллергического ринита // Аллергия, астма и клин. иммунол. 2001, № 8, с. 44–50.
4. Гуцин И. С. Перспективы лечения аллергических заболеваний: от антигистаминных препаратов до полифункциональных противоаллергических средств. IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2002, с. 224–232.

Кестин 20

С новой силой!

Любите жизнь

БЕЗ
АЛЛЕРГИИ



Усиленная формула для лечения тяжёлых и среднетяжёлых форм аллергии

- Единственный антигистаминный препарат, разрешённый к применению в удвоенной дозировке (20 мг)
- Действует не только на гистамин, но и на другие медиаторы аллергии¹
- Эффективно устраняет симптомы аллергии более чем на 24 часа
- Не влияет на способность управлять транспортными средствами

Сокращённая инструкция по медицинскому применению препарата Кестин®. Препарат зарегистрирован МЗ РФ. ПН: ЛС-001046-2005. Активное вещество: эбастин. Показания к применению: аллергический ринит сезонный и/или круглогодичный (вызванный бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными, пищевыми, лекарственными и др. аллергенами), крапивница (вызванная бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными, пищевыми, лекарственными аллергенами, воздействием солнца, холода и др.). Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, беременность, период лактации. Таблетки, покрытые оболочкой 20 мг, не предназначены для приема у детей до 12 лет. С осторожностью: при почечной и/или печёночной недостаточности. У пациентов с увеличенным QT-интервалом, гипокалиемией. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи 1 раз в сутки. Побочное действие: головная боль, сухость во рту. В редких случаях – диспепсия, тошнота, бессонница, сонливость, абдоминальные боли, астенический синдром, синусит, ринит. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. F. Campbell, F.B. Mitchell et al. Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine effect. Drugs 1996; 52 (suppl.11) 15–19.

ООО «Никомед Дистрибушн Сентс»: 119048, Москва, ул. Удальцова, 2, стр. 1. Т: (495) 933 5511, Ф: (495) 502 1625. www.nycomed.ru, www.kestine.ru. Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: март 2012 г.




Nycomed: a Takeda Company

Инновационные методы диагностики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний

А. В. Симонова, доктор медицинских наук, профессор

И. С. Лебедева

Медицинский центр «СМ-Клиника», Москва

Ключевые слова: вторичное иммунодефицитное состояние, иммунодиагностика, аутоиммунитет, звенья иммунитета, аутоантитела, иммунограмма, пищевая непереносимость, повышенная проницаемость кишечника, гепатобилиарная система, смешанная инфекция.

Вторичные иммунодефицитные состояния (ВИДС) встречаются во врачебной практике достаточно часто. Пациенты с ВИДС, как правило, обращаются не только к иммунологам, но и врачам различных медицинских специальностей.

Клинические признаки ВИДС:

- частые обострения хронических инфекционно-воспалительных процессов различной этиологии и локализации (частые острые респираторные вирусные инфекции, наличие смешанной латентной бактериально-вирусной инфекции — хеликобактериоза, Эпштейна–Барр-вирусной, герпетической, цитомегаловирусной инфекции, частые обострения хронического тонзиллита с обильным ростом в зеве патогенной флоры — *Staphylococcus aureus* — 10^7 – 10^8 КОЕ/мл, *Streptococcus pneumoniae* — 10^7 КОЕ/мл и др.);
- синдром хронической усталости, астеноневротический синдром;
- длительный субфебрилитет;
- лимфоаденопатия;
- миалгии, артралгии без признаков системного воспалительного процесса (ревматоидный фактор, антистрептолизин О, С-реактивный белок);
- невысокая эффективность стандартной терапии при инфекционно-воспалительных процессах.

Иммунологические показатели при ВИДС

При ВИДС имеются изменения в основных звеньях иммунитета: клеточном, гуморальном, фагоцитарном.

В общем анализе крови может выявляться стойкий лейкоцитоз или лейкопения, повышенная СОЭ, часто обнаруживается относительный лимфоцитоз (в основном это указание на наличие вирусной или внутриклеточной инфекции).

Может меняться содержание популяций и субпопуляций лимфоцитов: снижение или повышение относительного (и/или абсолютного) уровня Т-хелперов (CD4+ лимфоцитов), Т-киллеров (CD8+ лимфоцитов), естественных киллеров (CD16/56+ лимфоцитов).

У части пациентов меняется фагоцитарная активность нейтрофилов и/или моноцитов (чаще активизируется).

У большинства пациентов с ВИДС снижена продукция как интерферона-альфа (противовирусное действие), так и интерферона-гамма (регуляторное действие, вырабатывается Т-хелперами).

При активном воспалительном процессе отмечается повышенный уровень в периферической крови провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли-альфа и др.).

Также меняются показатели гуморального звена иммунитета. В крови может встречаться низкий уровень общего IgA, гипер- или гипосодержание IgG, у части пациентов выявляется повышенное содержание IgE (признак наличия аллергии или гельминтоза в сочетании с эозинофилией).

Очень часто выявляются значительно повышенные уровни специфических IgG, IgA к бактериальным и вирусным антигенам (повышенный уровень IgG, IgA к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* у пациентов с длительным кашлем, в 100 и более раз по сравнению с нормативными показателями может повышаться уровень IgG к Эпштейна–Барр-вирусным антигенам (ядерным, капсидным) у лиц с лимфоаденопатией, длительным субфебрилитетом). Это сочетается с выявлением методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биологических жидкостях вирусов группы герпеса (вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1-го, 2-го, 6-го типов).

Иммунотерапия при ВИДС

Иммунотерапия, как правило, назначается с учетом нарушенного звена иммунитета, наличия бактериального или вирусного процесса. Так, при изменениях Т-клеточного звена иммунитета применяют препараты Имунофан, Миелопид, Тактивин и др. Малые дозы интерферонов также оказывают стимулирующее действие на Т-клеточное звено иммунитета.

При бактериальных инфекциях — антибактериальная терапия оказывает хороший клинический эффект в сочетании с применением Полиоксидония, иммуноглобулинов, Ликопида, Галавита.

При вирусных инфекциях — противовирусные препараты (Валтрекс, Ацикловир, Изопринозин, Панавир) сочетаются с использованием интерферонов, индукторов интерферонов, иммуноглобулинов, Аллокина-альфа, препаратов глицирризиновой кислоты и др.

«Парадоксы» при ВИДС

1. У части пациентов отсутствуют изменения в иммунограмме, однако выраженные клинические проявления ВИДС имеются (встречается в практической работе часто). Это предполагает наличие нового важного звена иммунитета, которое нарушено при ВИДС.
2. В ряде случаев иммунограмма может быть изменена, а клинических признаков ВИДС нет (встречается в практической работе редко).

3. При лечении пациентов с признаками ВИДС, несмотря на проведение комплексной терапии, применение современных иммунных препаратов, нормализацию показателей в иммунограмме после лечения, мы часто не получаем стойкого и длительного терапевтического эффекта. Хотя отмечается удлинение сроков ремиссии, снижение числа рецидивов, уменьшение тяжести обострений.
4. Для достижения и поддержания хорошего клинического эффекта требуется проведение нескольких повторных курсов иммунотерапии (Рибомунил, Ликопид, Амиксин и др.). Прекращение приема иммунных препаратов приводит к появлению симптомов заболевания.
5. Хронические инфекционные процессы, длительный прием иммунных препаратов могут способствовать «запуску» аутоиммунных, лимфопролиферативных, вирусных процессов [1–3].

Таким образом, в вопросах иммунодиагностики и иммунотерапии при ВИДС имеются нерешенные проблемы. Это побудило нас к поиску новых иммунологических показателей для лабораторной диагностики ВИДС, новых подходов к терапии, иммунотерапии при ВИДС.

Естественный аутоиммунитет — пересмотр парадигмы

В XX веке пересмотрена роль аутоиммунитета. Появились понятия «естественный аутоиммунитет», «иммунологический гомункулус». Показано важнейшее значение аутоантител и аутолимфоцитов в регуляции метаболизма основных органов [4–9]. Аутоантитела (ААТ) в физиологических концентрациях находятся в сыворотке у всех здоровых лиц. Аутоантитела класса G составляют 30% всех иммуноглобулинов класса G в сыворотке в норме.

Аутоантитела являются:

- «мусорщиками», удаляя продукты апоптоза (физиологической гибели клеток) из органов;
- регуляторами процессов пролиферации, дифференцировки, репарации, синтеза активных молекул (например, гормонов);
- «адресными переносчиками» активных молекул, защищают их от действия ферментов;
- абзимами — при определенных условиях обладают ферментативной активностью по отношению к белкам, ДНК и др.;
- активными участниками в иммунитете — при обострении хронических инфекционно-воспалительных процессов в сыворотке выявляется кратковременное, но значительное повышение содержания различных аутоантител (как «органных, так и системных») — имеет место поликлональная активация аутолимфоцитов.

Аутоантитела, по мнению известного специалиста в области аутоиммунитета Shoenfeld Y. [6], это:

- 1) маркеры при заболеваниях («предшественники-предикторы» болезни) — позволяют выявлять состояние «предболезни» (например, повышенный уровень ААТ к инсулину — состояние «преддиабета», к тиреоглобулину — группа «риска» по заболеванию щитовидной железы и др.);
- 2) «защитники» — в физиологических, оптимальных концентрациях регулируют процессы гомеостаза в органах и системах (естественный аутоиммунитет);
- 3) факторы патогенеза — при нарушении регуляции аутоиммунных реакций развиваются аутоиммунные заболевания (системные, органические) [6].

Таблица

Клиническое значение комплексной оценки аутоиммунитета

Комплексная оценка аутоиммунитета (нормальный, высокий или низкий уровень различных ААТ) позволяет выявлять:	
Признаки системных изменений (ДНК, ANCA — эндотелий сосудов, бета-2-гликопротеин I — фосфолипидный синдром)	Активация
	Супрессия
Признаки изменений в органах (печень, почки, сердце и т. д.)	Активация
	Супрессия
Общее состояние аутоиммунитета (средний уровень ААТ)	Повышение
	Снижение
Новые звенья патогенеза («органы-мишени» для вирусов и др. патогенов, ранее скрытые изменения в органах и системах — с помощью иммунологических маркеров — ААТ)	«Органы-мишени». Нарушения в органах, системах
Ранняя диагностика заболеваний (12 органов и систем)	Состояние «предболезни» («прединфаркт», «прединсульт», «преддиабет» и др.)

Инновационный подход к оценке аутоиммунитета

На основе определения важной роли естественного аутоиммунитета в поддержании гомеостаза основных органов и систем сформировался инновационный подход к оценке аутоиммунитета. С 90-х годов XX века разработаны и практически используются отечественные тест-системы иммуноферментного анализа, позволяющие определять повышенный, нормальный и сниженный уровни аутоантител различной специфичности. Получены нормативные значения содержания аутоантител для разных возрастов (Медицинский исследовательский центр «Иммункулус», данные тест-системы прошли международную сертификацию продукции СЕ и в настоящее время применяются в России, ближнем зарубежье, в европейских странах — Греции, Италии и др.).

Комплексная оценка аутоиммунитета

На базе лаборатории «СМ-Клиника» в течение 7 лет проводится комплексная оценка аутоиммунитета («иммунная карта»). За этот период обследовано более 15000 пациентов с признаками ВИДС. Показана высокая клинко-диагностическая значимость данного подхода [8, 10–13].

В сыворотке крови пациентов определяется одновременно уровень 24 аутоантител класса IgG различной специфичности: к двуспиральной ДНК, к бета-2-гликопротеину I, к Fc-фрагменту иммуноглобулинов G (ревматоидный фактор), к структурным антигенам миокарда и бета-1-адренорецепторам, к антигенам мембран тромбоцитов, к нейтрофильным цитоплазматическим антигенам (ANCA), к цитоплазматическим и мембранным антигенам почек, к цитоплазматическим и мембранным антигенам паренхимы легких, к антигенам стенки желудка, тонкого и толстого кишечника, к цитоплазматическим и мембранным митохондриальным антигенам гепатоцитов, к инсулину и рецепторам инсулина, к тиреоглобулину и рецепторам тиреотропного гормона, к специфическому мембранному антигену клеток надпочечников, а также выявляется содержание антиспермальных аутоантител и нейротропных аутоантител — к белкам S100, GFAP и основному белку миелина. На основе многолетней работы нами показано важнейшее клинко-диагностическое значение данного подхода (табл.).

Особенностью комплексной оценки аутоиммунитета («иммунная карта» пациента может включать 12, 16 или 24 показателя) является не только измерение «абсолютного уровня» аутоантител в сыворотке, но и оценка их содержа-

ния относительно «среднего уровня» аутоантител у пациента.

«Средний уровень» аутоантител может быть:

- нормальным;
- высоким (поликлональная активация аутоиммунного звена иммунитета);
- низким (поликлональная супрессия аутоиммунного звена).

Примечание. «Средний уровень» аутоантител определяется отношением суммы значений показателей к их числу. Далее «средний уровень» аутоантител у пациента сравнивается с нормативными значениями, полученными в группе здоровых лиц.

Комплексная оценка аутоиммунитета при ВИДС

Обнаружено, что у 90% пациентов с клиническими проявлениями ВИДС имеются нарушения со стороны аутоиммунитета: изменяется как «средний уровень» аутоантител (в основном отмечается низкое содержание аутоантител по сравнению с нормой), так и содержание в сыворотке крови аутоантител различной органной и клеточной специфичности. Нормальный уровень ААТ на диаграмме представлен зеленым цветом.

Установлено, что изменения в аутоиммунном звене иммунитета нормализуются при проведении применяемой нами комплексной терапии, при этом отмечается стойкая ремиссия хронических воспалительных, инфекционных процессов, сопровождающих ВИДС.

Лечение пациентов с ВИДС

Нами разработан алгоритм лечения пациентов с ВИДС под контролем комплексной оценки аутоиммунитета («иммунной карты» пациента). Клинико-диагностическое значение данного исследования кратко представлено в таблице.

На первом этапе проводится диагностика и лечение хронических бактериально-вирусных инфекций.

Далее мы приводим одну из схем лечения пациентов с длительно (5–15 лет) текущими, часто рецидивирующими бактериально-вирусными процессами, наличием признаков ВИДС.

Часто у пациентов с ВИДС имеются хронические заболевания носоглотки, верхних дыхательных путей: обострения хронического тонзиллита, хронического фарингита, бронхита, лимфоаденопатия подчелюстных и шейных лимфатических узлов. У пациентов проводится посев на бактериальную флору содержимого полости носа или зева, мокроты. Как правило, обнаруживается патогенная флора в высоких, клинически значимых титрах или условно-патогенная флора в высоких или очень высоких титрах. По показаниям назначается антибактериальная терапия с учетом чувствительности к антибиотикам. При рецидивирующем течении фурункулеза, частых обострениях хронического бронхита с выделением гнойной мокроты проводится антибактериальная терапия с парентеральным применением цефалоспоринов (например, Цефтриаксона, при наличии чувствительности микрофлоры к данному антибиотику: по 1 г 2 раза в сутки в течение 10–12 дней, при наличии чувствительности к фторхинолонам назначается Таваник в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 10–14 дней.

В комплексное лечение включается иммунотерапия (поликлональная активация аутоиммунного звена иммунитета является противопоказанием к назначению иммунных препаратов). В сочетании с антибиотиками эффективно при-

менение Полиоксидония внутримышечно (в дозе 6 мг/сут через день — 5 инъекций) или в свечах ректально (1 свеча 6 мг ежедневно — 10 свечей на курс лечения). При сохранении симптомов заболевания проводятся повторные курсы антибиотиков. После окончания курса антибактериальной терапии или при ранее многократном применении антибиотиков показано использование бактериофагов (они назначаются с учетом чувствительности, курсом по 10 дней ежемесячно в течение 2–3 месяцев).

На следующем этапе проводится диагностика внутриклеточной инфекции (определяется уровень IgG и IgA к *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*), при обнаружении высоких титров антител к данным патогенам и наличии клинических признаков заболевания, например, длительного кашля, проводится лечение препаратами из группы макролидов (джозамицин 500 мг 2 раза в сутки 7–10 дней и более), через 7 дней можно продолжить курс терапии с применением препаратов тетрациклинового ряда — доксициклин (Юнидокс Солютаб — по 100 мг 2 раза в первый день, далее по 100 мг 1 раз в сутки). При осложненных формах течения хламидиоза, микоплазмоза — Максаквин (ломефлоксацин) 400 мг 1 раз в сутки 10–14 дней, Абактал (пемфлоксацин) 400 мг 2 раза в сутки 10–14 дней.

В последующем осуществляется диагностика наличия или отсутствия активного вирусного процесса — проводится ПЦР-исследование биологических сред (соскобов со слизистой зева, миндалин, уретры, влагалища; слюны, мочи, крови — по показаниям), определяется уровень антител к ранним антигенам вирусов, проводится оценка аффинности антител.

Далее при выявлении признаков активного вирусного процесса назначается курс противовирусной терапии. При частом рецидивировании герпес-вирусной инфекции (легкое течение или течение средней степени тяжести) может быть назначен курс Валтрекса по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, затем по 500 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней, далее проводится реабилитационная противовирусная терапия, например, препаратом глицирризиновой кислоты — Глицирам по 50 мг 3 раза в сутки длительно (в течение 1–2 месяцев). Одновременно с приемом противовирусных препаратов эффективно назначение интерферонов в виде ректальных свечей — Виферон (в зависимости от тяжести процесса 1000000 МЕ или 3000000 МЕ по 1 супп. 2 раза в сутки).

Необходимо помнить, что лейкопения в периферической крови является противопоказанием к назначению больших доз препаратов интерферона-альфа (Виферон, Генферон, Герпферон и др.), т.к. они обладают антипролиферативным действием и могут снижать уровень лейкоцитов, также не показано длительное применение препаратов интерферона-альфа при наличии у пациентов депрессивного синдрома. При активном вирусном процессе с осторожностью нужно относиться к препаратам, стимулирующим клеточное звено иммунитета — малые и средние дозы интерферонов, Имунфан, Миселопид, Тактивин и др., поскольку, активируя иммунокомпетентные клетки, данные препараты могут способствовать распространению вирусного процесса (так как лимфоциты могут быть инфицированы вирусами, например, В-лимфоциты при Эпштейна–Барр-вирусной инфекции).

Второй этап лечения — это нормализация функции (и иммунитета) кишечника, так как известно, что более 70% иммунокомпетентных клеток находится в кишечнике. Восстановление

функции кишечника проводится с помощью диагностики пищевой непереносимости, которая проводится с помощью определения уровня IgG4 к молочным, мясным, зерновым продуктам (каждый 100-й человек имеет непереносимость белка глутена, находящегося в пшенице, ржи, ячмене), и подбора индивидуальной диеты. Нами установлено, что у пациентов с ВИДС в 90% случаев отмечается выраженная непереносимость ряда молочных, мясных, злаковых продуктов. Элиминационная диета значительно улучшает клиническое состояние пациентов с ВИДС.

Нормализация функции кишечника включает устранение синдрома избыточного бактериального роста после посева кала, с определением чувствительности высеванной патогенной микрофлоры к антибиотикам и бактериофагам, в последующем назначаются пробиотики.

Восстановление проницаемости стенки кишечника с помощью препаратов с аутологическим регуляторным действием (Энтеросан, Мукоза композитум и др.). Использование пробиотиков также способствует созданию защитной для кишечника микробной биопленки, желательным назначать живые пробиотики в больших концентрациях, прием данных препаратов для получения выраженного клинического эффекта осуществляется за 30 до или 60 минут после еды, препараты в течение 5 минут желательно сохранять в полости рта, курс лечения от 15 до 30 дней.

Необходимо учитывать, что нормальную функцию (иммунитет) кишечника обеспечивают вышележащие органы желудочно-кишечного тракта (желудок, печень, желчный пузырь, поджелудочная железа).

В связи с этим проводится диагностика хронического НР-ассоциированного (с *Helicobacter pylori*) гастрита. Также важно оценить состояние желчного пузыря. В нашей клинике, наряду с ультразвуковой диагностикой состояния желчного пузыря, проводится диагностическое и лечебное дуоденальное зондирование [14]. Оказалось, что 100% пациентов с ВИДС имеют ту или иную патологию желчного пузыря: чаще всего выявляется дисфункция желчевыводящих путей по гипотоническому типу, билиарный сладж-синдром, признаки холестита.

Учитывая важнейшую роль желчи, которой вырабатывается в сутки до 2 литров, как антибактериального, противовирусного, антипаразитарного фактора, в комплексную терапию пациентов с ВИДС обязательно включаются препараты, нормализующие функцию печени, желчного пузыря, улучшающие состав желчи.

Принимая во внимание тот факт, что печень является важнейшим органом иммунитета (50% клеток печени — это иммунные клетки Купфера), в процессе лечения проводится активное восстановление функции печени. У пациентов с ВИДС отмечаются в 80% случаев усиленный цитолиз печеночных клеток, холестаз, нарушения внешнесекреторной функции печени, липидного обмена (повышение уровня холестерина), уровня билирубина.

Применение гепатопротекторов (Гепатосан по 0,4 г 2 раза в сутки в течение 2 месяцев; Фосфоглив — внутривенно струйно по 10 мл (растворять лиофилизат в 10 мл дистиллированной воды) ежедневно 2 раза в день в течение первых 10 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата в виде капсул — по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 2 месяцев); Эссенциале форте, Гептрал), проведение детоксикационных процедур (эндоэкологической реабилитации), лечебных тюбажей приводят к нормализации исходно нарушенных показателей, характеризующих состояние органов гепатобилиарной системы,

в т.ч. липидного обмена, и значительному улучшению состояния пациентов с ВИДС.

Заключение

Нами разработан и внедрен в практику (проведено обследование и лечение 15000 пациентов в течение 7 лет) инновационный комплексный подход к диагностике и лечению пациентов со вторичными иммунодефицитными состояниями, который демонстрирует выраженный клинический эффект.

Алгоритм диагностики и лечения пациентов с ВИДС включает:

- комплексную оценку аутоиммунитета до (см. таблицу) и после проведенной терапии (контроль эффективности лечения);
- диагностику и комплексное лечение хронических бактериально-вирусных инфекций (хеликобактериоза, Эпштейна—Барр-вирусной, герпетической, цитомегаловирусной, стафилококковой и др.);
- нормализацию функции (и иммунитета) кишечника (диагностика и коррекция пищевой непереносимости, синдрома избыточного бактериального роста, нарушенной проницаемости кишечной стенки);
- нормализацию функции органов гепатобилиарной системы. ■

Литература

1. Pendergraft W. F., Preston G. A., Shah R. R. et al. Autoimmunity is triggered by cPR-3, a protein complementary to human autoantigen proteinase-3 // Nat. Med. 2004, 10. P. 72–73.
2. Shoenfeld Y. Common infections, idiopathic dysregulation, autoantibody spread induction of autoimmune diseases // J. Autoimmunity. 1996, 9. P. 235–239.
3. Shoenfeld Y. The idiopathic network in autoimmunity // Nat. Med. 2004, 10. P. 17–19.
4. Cohen I. R. Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus // J. Immunol. Today. 1991, 12. P. 105–110.
5. Lacroix-Desmazes S., Kaveri S. V. et al. Self-reactive natural autoantibodies in healthy individuals // J. Immun. Methods. 1998, 216. P. 117–137.
6. Шoenфельд Е. Аутоантитела как предвестники заболеваний. Факторы патогенеза, протекторы. Материалы 1-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». М., 2005. С. 101.
7. Cohen I. R. Иммунологический гомункулус использует язык множественности. Материалы 1-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». М., 2005. С. 74.
8. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы патохимии. СПб: ЭЛБИ, 2005.
9. Полетаев А. Б. Иммунофизиология и иммунопатология. М.: Медицинское информационное агентство, 2008.
10. Симонова А. В. Новые подходы к оценке иммунного статуса при хронических инфекционных и воспалительных заболеваниях человека. Материалы 1-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». М., 2005. С. 91–92.
11. Симонова А. В., Газарян Ж. Р. Оценка новых звеньев иммунопатогенеза при хронических инфекционных заболеваниях. Новые подходы к лечению. Материалы 2-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». М., 2008. С. 191–193.
12. Полетаев А. Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: Миклош, 2010.
13. Notkins A. L. New predictors of disease // Sci. Amer. 2007, 296, 3. P. 72–79.
14. Максимов В. А., Далидович К. К., Чернышев А. Л. Диагностические тесты при заболеваниях органов пищеварения. М.: Информационно-издательский центр ПГУ, 2005.

Анафилаксия: некоторые факторы риска ее развития

Д. Ш. Мачарадзе, доктор медицинских наук, профессор

РУДН, Москва

Ключевые слова: анафилаксия, анафилактический шок, аллергическая реакция, иммунитет, тучные клетки, атопия, лекарственная гиперчувствительность, иммунотерапия, вазовагальный коллапс, факторы риска.

Анафилаксия (АФ) (прежний термин «анафилактический шок» более не рекомендуют использовать) — это тяжелая аллергическая реакция, которая развивается быстро и может привести к летальному исходу [1]. По определению Всемирной Организации Здравоохранения, АФ является серьезной, опасной для жизни системной реакцией гиперчувствительности. По сути, каждое из этих определений является неточным. Совершенно ясно, что «опасные для жизни» реакции могут быть по-разному истолкованы как самими пациентами, так и врачами [2–5]. В частности, это было убедительно продемонстрировано в недавнем исследовании, проведенном в Германии, которое выявило существенную гиподиагностику АФ среди опрошенных врачей [3].

Неоднородная клиническая симптоматика АФ; неправильная интерпретация ее клинических особенностей; отсутствие доступных и достоверных тестов, подтверждающих диагноз, — все это, несомненно, делает сложным своевременное установление диагноза АФ с четкой нозологической рубрикацией в повседневной клинической практике врача любой специальности.

Недавно американские эксперты в согласительном документе предложили определение АФ, которое в целом удовлетворяет эпидемиологическим, научно-исследовательским и клиническим потребностям. Согласно заключению, АФ считается вероятной, если у больного в течение нескольких

минут — нескольких часов после воздействия аллергена развивается любой из следующих трех критериев (наличие сниженного артериального давления (АД) не является обязательным) (табл. 1) [6, 7].

Есть несколько важных правил, соблюдение которых равносильно спасению жизни человека с АФ. Оказывать своевременную и правильную помощь такому больному обязан медицинский работник любой специальности. Более того, такой пациент должен уметь делать сам себе жизненно-спасительную инъекцию адреналина, что существенно облегчает использование в нужных ситуациях аутоинъектора эпинефрина (к сожалению, до сих пор не доступного на российском фармацевтическом рынке). Каждый пациент, перенесший тяжелую аллергическую реакцию и АФ (или при подозрении на АФ), в обязательном порядке должен быть направлен к аллергологу-иммунологу. В обязанности аллерголога-иммунолога входят: скрупулезно детализировать анамнез болезни и координировать аллергологическое и другие виды обследования такого пациента; выявить причину, которая вызвала развитие АФ; провести обучение пациента и предоставить ему письменный план самостоятельных действий (за рубежом обучают также, как правильно пользоваться аутоинъектором эпинефрина).

Классификация

Согласно современной международной номенклатуре терминов, выделяют аллергическую (обусловлена участием иммуноглобулина Е (IgE), прежнее название «анафилактический шок») и неаллергиче-

скую АФ (термин «анафилактоидный шок» считается устаревшим) (рис.) [1, 2]. При не-IgE-опосредованной АФ иммунные реакции могут быть инициированы IgG или другими иммунными механизмами (физические факторы: например, воздействие холода, тепла, физической нагрузки; прием алкоголя; прием лекарств (например, опиоидов)). Идиопатическая АФ — это диагноз исключения, который должен быть выставлен только после комплексного углубленного обследования больного (детализировать историю болезни, исключить другие причины АФ, в том числе ранее не распознанный аллерген; провести правильную дифференциальную диагностику и т.п.). В настоящее время идиопатическую АФ рассматривают как отдельный диагноз, который, судя по литературным данным, открывает новые возможности для выявления ранее неизвестных триггеров АФ; требует изучения патофизиологических механизмов, а также идентификации больных с недиагностированным мастоцитозом или заболеванием клональных тучных клеток и т.п.

Пожалуй, кроме такого деления и практической обоснованности, в целом больше ничего существенного не изменилось в представлении об АФ с тех пор, как в 2002 г. S. Kemp и R. Lockey написали в своем обзоре: «нет различий в клинической картине и терапии, независимо от патофизиологических механизмов развития, между IgE- и не-IgE-опосредованной формами АФ» [8].

Для описания АФ используют множество других терминов (генерализованная системная реакция, системная аллергическая реакция, реакция

Таблица 1

Клинические критерии диагностики анафилаксии [6, 7]

Вероятнее всего, АФ имеет место, если у больного после контакта с аллергеном присутствует один из трех нижеуказанных критериев

1. Острое начало (минуты — несколько часов) с вовлечением кожи, слизистых оболочек или обоих (например, генерализованная крапивница, зуд или гиперемия, отек губ/гортани/языка) и, по крайней мере, один из следующих:
 - а) респираторные расстройства (например, одышка, свистящее дыхание, бронхоспазм, снижение ПСВ*, стридор, гипоксия);
 - б) снижение АД или ассоциированные с ним симптомы дисфункции органа-мишени (например, гипотония, коллапс, недержание мочи)
2. Два или более нижеследующих нарушения, которые появляются вскоре (минуты — несколько часов) после контакта с предположительным аллергеном:
 - а) Вовлечение кожи и слизистых оболочек (например, генерализованная крапивница, зуд/гиперемия, отек губ/языка);
 - б) респираторные расстройства (например, одышка, свистящее дыхание, бронхоспазм, снижение ПСВ*, стридор, гипоксия);
 - в) снижение АД или ассоциированные с ним симптомы дисфункции органа-мишени (например, гипотония, коллапс, недержание мочи);
 - г) персистирующие желудочно-кишечные симптомы (например, спастические боли в животе, рвота)
3. Снижение АД после контакта пациента с установленным (известным) аллергеном (минуты - несколько часов):
 - а) у детей: низкое систолическое АД (в зависимости от возраста) или его снижение > 30% по сравнению с исходным систолическим АД**;
 - б) у взрослых: систолическое АД < 90 мм рт. ст. или его снижение > 30% от базального индивидуального уровня

* ПСВ — пиковая скорость выдоха.

** Нормальное систолическое АД у детей до 1 года — $тах\ 76 + 2n$ (n — число месяцев), старше года — $90 + 2t$ (t — число лет) (формула И. М. Воронина). Нормальная частота сердечных сокращений колеблется от 80 до 140 уд./мин в возрасте 1–2 года, от 80 до 120 уд./мин в возрасте 3 лет и 70–115 уд./мин после 3 лет.

выраженной гиперчувствительности), что, несомненно, также способствует гиподиагностике АФ и, особенно, затрудняет ее лечение (в том числе применение эпинефрина) [9].

Обозначения АФ, согласно МКБ-10:

- Т78.2 — Анафилактический шок неуточненный.
- Т78.0 — Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу.
- Т80.5 — Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки.
- Т88.6 — Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство.

Распространенность

В основном истинные показатели АФ занижены, поскольку они не регистрируются должным образом. Причин несколько, главные из которых: неточная кодировка по МКБ-10; включение в статистические данные только признанные случаи АФ с установленным в стационаре диагнозом; базы данных региональных больниц не попали в общегосударственный Реестр и т. п. [1–8]. По данным литературы распространенность АФ оценивается 10–20/10 000 случаев в год [7]. Количество зарегистрированных случаев АФ в Алькорконе (Испания) составило 103 эпизода на 100 000 человек в год (показатель общей стандартизированной заболеваемости —

112); из них чаще всего (313 эпизодов) она встречалась в возрастной группе 0–4 года [4]. Для сравнения: на прием к аллергологу-иммунологу одной из детских поликлиник г. Москвы обращений с диагностированными случаями АФ у детей, в том числе других возрастов, было крайне мало [5]. Общий вывод большинства зарубежных исследований один: в течение последних десятилетий распространенность АФ резко выросла во всех возрастных группах населения. Так, в Австралии частота АФ, вызванной пищей, повысилась за последние

годы на 350%, а по другим причинам — на 230%. АФ на лекарства развивается у 1 из каждых 2700 госпитализированных пациентов.

Смертность

В Великобритании, например, от тяжелой АФ ежегодно погибает 1–3 человека на миллион населения (основная причина — орехи); в Австралии, Турции, Корее, Китае главным триггером летального исхода АФ являются лекарства. До 20% летальных исходов вследствие АФ спровоцированы медикаментозны-

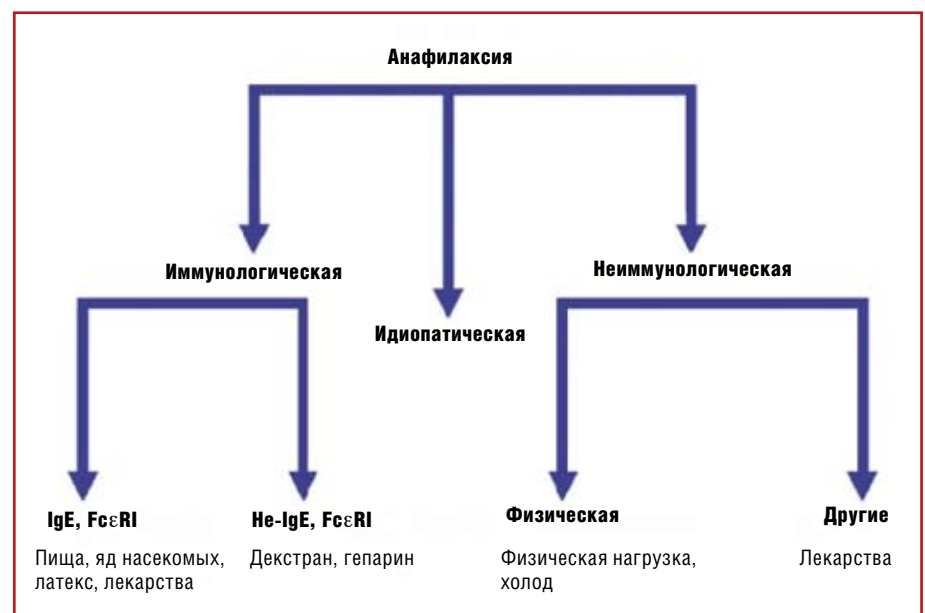


Рис. Механизмы развития анафилаксии у человека [1, 7]

Таблица 2

Факторы и причины, при которых риск развития анафилаксии повышается

Возраст	Новорожденные (не могут предъявить свои жалобы); неопознанная, недиагностированная АФ; дети и подростки: увеличение факторов риска; отсутствие аутоинъектора эпинефрина
Беременность	Во время родов; антибиотикопрофилактика в отношении стрептококковой инфекции группы В
Пожилые люди	Прием лекарственных средств; укус насекомых
Сопутствующие болезни	Астма и другие респираторные болезни, особенно тяжелого или неконтролируемого течения; сердечно-сосудистые болезни, в том числе гипертония; мастоцитоз; депрессия и другие психиатрические заболевания (может негативно отразиться на предъявлении жалоб самим пациентом и оценке симптомов со стороны врача); заболевания щитовидной железы (у некоторых пациентов с отмечающейся при АФ гипертонии)
Параллельное лечение/использование химических веществ	Седативные/снотворные средства/антидепрессанты; прием алкоголя; прием бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ
Другие факторы	Острая инфекция (например, инфекции верхних дыхательных путей); менструация; эмоциональный стресс; профессиональные занятия (например, пчеловодство); путешествия

Таблица 3

Перечень наиболее распространенных возможных причин анафилаксии

Чаще всего:

- продукты питания: арахис, орехи, яйца, морепродукты и рыба, коровье молоко, пшеница
- лекарства: наиболее часто бета-лактамы антибиотиков; другие
- укусы насекомых (пчел и ос)
- натуральный латекс
- не идентифицированные (причина не найдена; идиопатическая АФ)

Менее распространенные:

- физическая нагрузка
- семенная жидкость
- пищевые добавки: глютамат натрия, сульфиты
- гормональные изменения: менструация
- топические лекарственные средства
- трансфузии

ми препаратами [9]. Факторы риска летальности от АФ, вызванной пищей: возраст 10–35 лет, обострение бронхиальной астмы, аллергия на арахис, запоздалое введение адреналина. Факторы риска летальности при АФ, индуцированной приемом лекарств: возраст 55–85 лет, наличие респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний; использования антибиотиков или анестезирующих веществ. От АФ, вызванной укусом перепончатокрылых насекомых, чаще всего погибают мужчины в возрасте 35–84 лет (4–2 летальных исхода на 1 000 000 населения в год в США).

Основные причины летальных исходов при АФ: сосудистая недостаточность; асфиксия; тромбозы сосудов; инсульты; кровоизлияния в надпочечники; гипотензивная АФ (при ужалении насекомых); обструкция верхних/нижних дыхательных путей (при

пищевой АФ); плохо контролируемая бронхиальная астма [6–10].

Патогенез

АФ, как и аллергия, развивается в результате иммунных реакций, опосредованных IgE, который через высокоаффинные FcεRI-рецепторы участвует в высвобождении из активированных тучных клеток и базофилов многих воспалительных медиаторов (гистамин, гепарин, триптаза, химаза, карбоксипептидаза A3, фактор некроза опухоли альфа (TNFα); de novo синтезированных — фактор активации тромбоцитов (PAF), простагландин D2 (PGD2), лейкотриен C4, интерлейкины (IL-5, 6, 8, 13), хемокины (MIP-1, MIP-1b, MCP-1) и т. п.) [1, 6, 7].

Тучные клетки играют ключевую роль не только в развитии АФ. Они широко представлены в дыха-

тельных путях, включая альвеолы легких человека, в желудочно-кишечном тракте, коже. Есть мнение, что рецидивы эпизодов АФ имеют место у лиц с более высоким содержанием тучных клеток; или же причина — в разных путях их активации, что может объяснить предрасположенность некоторых людей к повторению АФ. Повышение уровня тучных клеток и IgE в бронхах — характерные признаки аллергической астмы. Высокий уровень IgE может привести к повышению экспрессии FcεRI-рецепторов на тучных клетках. Теоретически, наличие таких рецепторов на тучных клетках в альвеолярной паренхиме способствует повышению риска АФ у больных, сенсibilизированных к системным аллергенам при бронхиальной астме.

Активация гистамина через H1-H4 рецепторы ведет к коронарной вазоконстрикции и сердечной недостаточности (H1-рецепторы), системной вазодилатации и тахикардии (H2-рецепторы), торможению высвобождения норадреналина (H3-рецепторы), хемотаксису и высвобождению медиаторов воспаления (H4-рецепторы). Гепарин и, возможно, триптаза способствуют активации брадикинина, процессов фибринолиза и комплементарной системы. Тромбоцит-активирующий фактор снижает коронарный кровоток и сократительную способность

миокарда, усиливает активацию нейтрофилов и эозинофилов, вызывает локальную и системную агрегацию тромбоцитов, а также периферическую вазодилатацию и тяжелую гипотензию, возможно, через индукцию NO. Из-за физиологических изменений, вызванных АФ, активируются компенсаторные механизмы, включая ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, повышение секреции нейроэпинефрина из локальных симпатических нервных окончаний, что может привести к аритмии сердца, и т.п. Их негативный эффект усиливается действием триптазы, которая высвобождается из дегранулированных тучных клеток [10].

Все же традиционно иммунопатологические механизмы АФ сосредоточены на зависимых и независимых от IgE-высвобождения медиаторов из тучных клеток и базофилов. Однако в последнее время накапливаются данные, поддерживающие значение альтернативных путей развития АФ. Действительно, есть немало случаев, когда у человека, перенесшего АФ, не находят антиген-специфические IgE или отсутствуют признаки активации тучных клеток (повышение сывороточного уровня триптазы, гистамина). Иными словами, классический путь, при котором включаются IgE, тучные клетки и гистамин, не может объяснить каждую причину АФ. Это показано в экспериментах на мышах с дефицитом тучных клеток, IgE или их рецепторов FcεRI [11]. Так, сывороточный уровень тромбоцит-активирующего фактора хорошо коррелирует с тяжестью АФ у человека [12].

Идиопатическую АФ диагностируют в тех случаях, когда на основании анамнеза болезни, результатов кожных проб и *in vitro* тестов (определение специфических IgE-антител в сыровотке крови, если возможно, в комбинации с клеточными реакциями) не удается обнаружить причину АФ.

Факторы риска

Оценка факторов риска крайне важна, поскольку они тоже участвуют в развитии АФ и, пожалуй, играют главенствующую роль в подтверждении диагноза и тактике выбора терапии. Правда, у некоторых лиц аллергические реакции развиваются в отсутствие каких-либо очевидных факторов риска. Однако есть целый ряд клинических

ситуаций, при которых риск развития АФ повышается (табл. 2) [6–10, 13].

Лица с атопией имеют повышенный риск развития серьезных аллергических реакций на лекарства. Возраст (лекарственная аллергия чаще встречается у молодых и лиц пожилого возраста), генетический полиморфизм человеческого лейкоцитарного антигена (HLA, гена главного комплекса гистосовместимости), а также сопутствующие вирусные инфекции (вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирусы герпеса) также связаны с повышенным риском развития иммунологических реакций на лекарства. Восприимчивость к лекарственной аллергии зависит также от генетического полиморфизма в метаболизме лекарств. Кроме того, актуальным является метод введения лекарства (внутривенный путь связан с более тяжелой реакцией и развитием АФ).

Опыт показывает, что пациенты с предыдущими необъяснимыми реакциями во время анестезии также находятся в группе риска по развитию аллергических реакций. Кроме того, множественные операции, процедуры, профессиональное воздействие антибиотиков, латекса и др. ассоциируются с повышенной частотой возникновения АФ.

Этиология

Пищевые продукты, медикаменты и укусы насекомых — три наиболее распространенных триггера АФ. У детей чаще всего причиной АФ являются пищевые продукты, в то время как у взрослых — яд насекомых и лекарства (табл. 3) [4, 7–9].

Анафилаксия на пищевые продукты

Все продукты потенциально могут вызвать АФ, в том числе ранее не замеченные в таких реакциях (например, свежее красное мясо, содержащее углеводные детерминанты, — особенно часто отмечается у лиц после укуса клещей в анамнезе). Кроме того, пищевые триггеры могут быть скрыты в заменителях; перекрестно-реагирующих продуктах питания; в пищевых добавках (специи, красители — кармин/кошениль, однозамещенный глутамат, сульфиты, папаин). Реакции могут вызвать также загрязняющие пищевые продукты паразиты (например, нематода

Anisakis simplex) и пылевые клещи. В частности, описаны случаи так называемой пищевой клещевой анафилаксии (Oral Mite Anaphylaxis; OMA; Pancake Syndrome) — аллергическая реакция на отравление продуктами питания, загрязненными клещами. Живущий в старой муке, различных сухих лекарственных растениях и на складах клещ *Thyreophagus entomophagus* (распространен в Европе, встречается в РФ) может вызывать профессиональные респираторные заболевания у фермеров (акариаз легочный), а также пищевую клещевую анафилаксию. У сенсibilизированного к клещам домашней пыли больного, съевшего продукты из зараженной *T. entomophagus* муки, появляются крапивница, зуд, кашель, свистящее дыхание, АФ. Возбудителем может быть и клещи *Blomia freemani*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* и *Blomia tropicalis*. Такие случаи чаще диагностируют в тропическом и субтропическом климате.

Именно пищевые продукты (орехи, особенно кешью, арахис, молоко, яйца) были основной причиной АФ (92% случаев), зарегистрированных в Стокгольме в течение года у детей [14]. Она чаще наблюдалась в период цветения, а также у детей, страдающих бронхиальной астмой. В ретроспективном исследовании среди 220 пациентов в возрасте 50–65 лет частота АФ на пищу также была самой высокой и составила 42% [15].

Анафилаксия на латекс

Выделяют три фактора риска по развитию АФ и аллергических реакций на латекс: 1) медицинские работники; 2) дети со Spina bifida и урогенитальными пороками развития; 3) профессиональная экспозиция латекса. В таких группах риска больным, наряду с учетом данных анамнеза (только опрос не дает полной информации!), для диагностики аллергии к латексу используют кожные пробы, патч-тесты, пробу с латексными перчатками, а также определение специфических IgE-антител к латексу. К сожалению, стандартных тестов диагностики аллергии на натуральный латекс нет [2]. Для таких пациентов при дентальных процедурах и хирургических вмешательствах используют безлатексные предметы (катетеры, перчатки и т.п.).

Таблица 4

Потенциальные факторы риска развития анафилаксии при проведении АСИТ (сублингвальной АСИТ (СЛИТ)) [18]

Факторы	
Связанные непосредственно с АСИТ или СЛИТ	Непосредственно с самим пациентом
• Использование смеси аллергенов • Проведение по ускоренной схеме • Передозировка аллергена • Применение нестандартизированного аллергена • Перерывы в режиме дозирования	• Системные реакции в прошлом, включая АФ на АСИТ (СЛИТ) • Предыдущие тяжелые локальные реакции • Острая инфекция (например, ОРВИ) • Повышение температуры тела • Инфекции или повреждения слизистой полости рта (например, язвы, периодонтит, гингивит и т. п.) во время проведения СЛИТ • Бронхиальная астма, особенно, тяжелая или неконтролируемая • Мастоцитоз • Предменструальный статус • Молодой возраст • Эмоциональный стресс • Физическая нагрузка • Высокая концентрация пыльцы в воздухе

Анафилаксия на лекарства

Примерно 10% побочных реакций на лекарства представляют собой непрогнозируемые реакции лекарственной гиперчувствительности. Нередки случаи как гиподиагностики, так и гипердиагностики [9].

Лекарственные средства могут вызывать АФ через IgE-зависимые, IgE-независимые иммунологические механизмы или прямую стимуляцию тучных клеток. Чаще всего причиной возникновения реакций лекарственной гиперчувствительности становятся антибиотики (прежде всего, бета-лактамы); вакцины и гормоны (например, прогестерон, инсулин, АКТГ); белковые препараты (иммуноглобулины), а также витамин В, местные анестетики, нестероидные противовоспалительные препараты, используемые для иммунотерапии аллергены.

Появились сообщения об АФ, возникающих при использовании моноклональных антител (сетуксимаб, инфликсимаб, омализумаб). В частности, АФ на омализумаб развивается в 0,09% случаев, в 61% через 2 ч после 3-й инъекции и в 14% — через 30 мин после 4–5 инъекции [16]. Известны случаи, когда АФ возникала у больных с тяжелой бронхиальной астмой через 1 год после начала терапии омализумабом.

При анестезии развитие АФ зависит от очень широкого спектра факторов, в том числе латекса; использования многих препаратов, а также неанестезиологических средств (например, дезинфицирующих, антисептиков).

По литературным данным АФ, развившаяся во время общего наркоза, чаще всего связывают с нейромышечными блокаторами, латексом и антибиотиками [2].

Вакцины для предупреждения инфекционных заболеваний редко вызывают АФ (скорее, это могут быть такие белки, как желатин, декстран или овальбумин яйца). Недавно были описаны случаи АФ через 1 год после применения АКДС у детей с аллергией к коровьему молоку, что ученые связали с содержащимся в данной вакцине казеином (известно, что уровень специфических IgE-антител к белкам коровьего молока не обязательно коррелирует со степенью тяжести аллергических реакций) [17].

Анафилаксия на аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ)

Прежде всего, АСИТ проводят только специально обученные аллерголог-иммунолог и медсестра, что в высшей степени снижает риск развития АФ (других аллергических реакций) на иммунотерапию.

При правильном проведении АСИТ частота развития тяжелых и фатальных реакций очень низка (1 случай примерно на 2 500 000 инъекций) [16]. Риск повышается у пациентов с плохо контролируемой бронхиальной астмой или принимающих бета-адреноблокаторы.

В случае появления АФ в процессе проведения АСИТ, аллерголог-иммунолог должен идентифицировать

факторы, связанные непосредственно с проведением самой иммунотерапии, с одной стороны, и состоянием здоровья пациента — с другой (табл. 4) [18].

Анафилаксия на семенную жидкость

АФ после вступления в половой контакт рассматривают как результат IgE-опосредованной сенсибилизации к протеинам семенной плазмы разного молекулярного веса (> 90% протат-специфических антигенов имеют молекулярный вес 12–75 kDa). В анамнезе у большинства таких пациентов отмечалась выраженная сенсибилизация на собаку [2].

Болезнь диагностируют по данным прик-тестов со свежей семенной плазмой человека или ее фракций. Вместе с тем у таких пациентов следует исключить другие причины аллергии (латекс, пищевая аллергия, пассивный перенос аллергена через семенную плазму).

Анафилаксия на физическую нагрузку

Сильные физические нагрузки могут спровоцировать или усугубить синдромные проявления аллергии и даже АФ [2, 9]. Обычно после экстремальной нагрузки (игра в футбол, теннис, аэробика, танцы), а также перегрева у некоторых больных может появиться уртикарная сыпь, зуд кожи и прогрессирование симптомов до развития ангиотеки, свистящего дыхания, коллапса. Иногда эти эпизоды бывают связаны с приемом пищи (определенного продукта, к которому пациент сенсибилизирован); лекарственных средств (например, аспирина, других нестероидных противовоспалительных препаратов) или совпадают с периодом высокой концентрации пыльцы в воздухе [2, 19].

Чаще всего прием аллергенного продукта за 2–4 ч (реже — за 12 ч) до физической нагрузки приводит у таких больных к появлению кожного зуда или других выше перечисленных симптомов [2].

В таких случаях следует сразу прекратить физическую нагрузку. Профилактический прием лекарств неэффективен, некоторым больным может помочь ежедневный прием антигистаминных средств [2]. Прогноз хороший, но описаны летальные исходы. Тяжелые приступы со временем проходят, видимо, из-за избегания больным физической нагрузки или изменения условий жизни.

Более редкие причины АФ — физические факторы (холод, тепло, вода). У больных, страдающих холодовой крапивницей, АФ может развиться при общем переохлаждении (например, купание в холодной воде).

Профессиональные аллергены, реже вдыхание таких аллергенов, как перхоть животных или пыльцы трав, также могут вызвать АФ [2].

Укус насекомых

У некоторых людей аллергия на яд перепончатокрылых может спровоцировать АФ с летальным исходом. Возникновение вскоре после укуса перепончатокрылых насекомых абдоминальных симптомов (боль в животе и рвота) является предиктором развития АФ. В случае подтверждения диагноза инсектной аллергии больному, перенесшему АФ на ужаление перепончатокрылых, показана АСИТ (по данным зарубежных исследований, она эффективна в 98% случаев). Однако некоторые пациенты имеют убедительный анамнез, указывающий на АФ, возникшую в ответ на укус насекомых, но отрицательные результаты аллергологического обследования (поскольку в РФ кожные пробы с экстрактами яда насекомых не доступны, у таких больных определяют уровни специфических IgE-антител). Подобная ситуация требует исключения у больного мастоцитоза: в последнее время ученые обратили внимание на резкое увеличение распространенности АФ у таких пациентов.

Идиопатическая анафилаксия

Иногда АФ может развиться без видимой причины. Таких пациентов следует тщательно обследовать (детальный анализ истории болезни для исключения всех предполагаемых причин АФ в совокупности со специфическими лабораторными тестами, например, для исключения индолентного системного мастоцитоза). Другие клинические ситуации: необъяснимая АФ или АФ, сопровождающаяся тяжелыми сердечно-сосудистыми симптомами (гипотензия и обмороки при отсутствии крапивницы), при которых также следует заподозрить наличие клональных расстройств тучных клеток [20]. У больных с недиагностированным мастоцитозом полезным дополнением могут быть указания в анамнезе на необычные ощущения, возникающие после воздействия тепла (горячий душ) или приема алкоголя (два сильнейших фактора, активи-

рующих тучные клетки), а также необъяснимые переломы. Идиопатическая рецидивирующая АФ может сопровождать вялотекущий (индолентный) мастоцитоз, при котором кожные проявления могут не быть. Так, у 22–49% взрослых больных, страдающих системным мастоцитозом, возникают эпизоды тяжелой АФ.

Иногда у больного АФ врач подозревает вазовагальную реакцию.

Вазовагальный коллапс (нейропсихологическая реакция) — обморок, развивающийся у пациента после инъекций или других болезненных манипуляций и проявляющийся слабым пульсом, бледностью кожных покровов, выраженным потоотделением, тошнотой. Артериальное давление при этом чаще всего бывает нормальным. Зуд кожи, крапивница, ангиоотек, тахикардия, затруднение дыхания и другие признаки, характерные для АФ, отсутствуют.

Таким образом, суммируя литературные данные о роли факторов риска развития АФ, можно выделить: 1) факторы, связанные с возрастом; 2) с сопутствующими заболеваниями (в частности, атопический статус больного является фактором риска развития АФ на такие триггеры, как пищевые продукты, физическая нагрузка, латекс, но не яд перепончатокрылых); 3) одновременный прием лекарственных средств (особенно бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, седативных, антидепрессантов) и алкоголя; 4) наличие ко-факторов (физическая нагрузка: острая инфекция, например, ОРВИ; предменструальный период; эмоциональный стресс; путешествия), которые усиливают проявления АФ.

Иными словами, достаточно много факторов риска и ко-факторов способствуют развитию или утяжелению течения АФ, о которых врач должен быть осведомлен как можно в полной мере, поскольку все эти факторы играют главенствующую роль также в диагностике и лечении этой тяжелой жизнеугрожающей реакции. ■

Литература

1. Simons E., Arduoso L., Bilo B. et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary // J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 127: 587–593.
2. Lieberman P., Nicklas R., Oppenheimer J. et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter // Ibid. 2010; 126: 477–480.
3. Mehl A., Wahn U., Niggemann B. Anaphylactic reactions in children — a questionnaire-based survey in Germany // Allergy. 2005; 60: 1440–1445.

4. Alonso T., Moro M., Garcia M. et al. Incidence of anaphylaxis in the city of Alcorcon (Spain): a population-based study // Clin. Exp. Allergy. 2012; 42: 578–589.
5. Мачарадзе Д. Ш. Пилотный скрининг аллергических заболеваний при диспансеризации школьников г. Москвы // Российский аллергологический журнал. 2006, № 4, с. 28–32.
6. Campbell R., Hagan J., Manivannan V. et al. Evaluation of National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients // J. Allergy Clin. Immunol. Published online 03 November 2011.
7. Simons E. Anaphylaxis // Ibid. 2010; 125: S161–181.
8. Kemp S., Lockey R. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms // Ibid. 2002; 110: 341–348.
9. Белая книга ВАО по аллергии 2011–2012: резюме. Под ред. Р. И. Сепиашвили, Т. А. Славянской. М.: Медицина-Здоровье, 2011, 12 с.
10. Khan B., Kemp S. Pathophysiology of anaphylaxis // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2011; 11: 319–325.
11. Finkelman F., Rothenberg M., Brandt E. et al. Molecular mechanisms of anaphylaxis: lessons from studies with murine models // J. Allergy Clin. Immunol. 2005; 115: 449–457.
12. Karasuyama H., Obata K., Wada T. et al. Newly appreciated roles for basophils in allergy and protective immunity // Allergy. 2011; 66: 1133–1141.
13. Muraro A., Roberts G., Clark A. et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // Ibid. 2007; 62: 857–871.
14. Vetander M., Helander D., Flodstrom C. et al. Anaphylaxis and reactions to foods in children — a population-based case study of emergency department visits // Clin. Exp. Allergy. 2012; 42: 568–577.
15. Campbell R., Hagan J., Li J. et al. Anaphylaxis in emergency department patients 50 or 65 years or older // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2011; 106: 401–406.
16. Cox L., Nelson H., Lockey R. et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update // J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 127 (Suppl. 1): 1–55.
17. Kattan J., Konstantinou G., Cox A. et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy // Ibid. 2011; 128: 215–218.
18. Liss G., Murphy-Berendts K., Epstein T., Bernstein D. Factors associated with severe versus mild immunotherapy-related systemic reactions: a case-referent study // Ibid. 2011; 127: 298–300.
19. Мачарадзе Д. Ш. Анафилаксия, вызванная физической нагрузкой // Аллергология и иммунология. 2002, т. 2; с. 192–94.
20. Akim S. Anaphylaxis and Mast Cell Disease: What Is the Risk? // Curr. Allergy & Asthma Reports. 2010; 10: 34–38.

Календарь цветения растений в Центральной России*

Название	Клиническая значимость	Способ опыления	Время цветения, месяцы											
			Январь	Февраль	Март	Апрель	Май	Июнь	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь	Ноябрь	Декабрь
Орешник (лещина обыкновенная)	***	В	П	О	О	П								П
Ольха	***	В	П	П	О	О								
Тополь	**	В			О	О								
Вяз	**	В			О	О								
Береза	***	В				О	О							
Бук	*	В				О	О							
Дуб	*	В				О	О							
Ясень	*	В				О	О							
Сирень	*	Н/С				О	О							
Одуванчик	*	С/Н				О	О	П	П					
Рапс	*	Н				О	О	П	П	П				
Колосок душистый	***	В				О	О	О	П	П				
Ива	**	В/Н				О	О	П						
Лисохвост луговой	***	В				О	О	О	О					
Граб	*	В				П	О	О						
Хмель	*	В					О	О						
Душистый чубунчик	*	Н					О	О						
Ежа сборная	***	В					О	О	П	П				
Платан	**	В					О							
Райграс (плевел)	***	В					О	О	О	О	П	П		
Рожь	***	В					О	О	П					
Подорожник	***	В					О	О	О	О	П			
Мятлик луговой	***	В					О	О	П	П	П			
Крапива	*	В						О	О	О	П	П		
Бухарник шерстистый	***	В					П	О	О	О				
Тимофеевка	***	В					П	О	О	П	П			
Овсяница луговая	***	В					П	О	О	О	П			
Марь белая	*	В						П	О	О	П	П	П	
Ячмень	**	В/С						О	О					
Овес	**	В/С						О	О					
Собачья трава	***	В						О	О	О	П			
Щавель	***	В						О	О	О	П	П		
Липа	*	Н/В						О	О					
Пшеница	**	В/С						О						
Полынь	***	В							О	О	П			
Кукуруза	*	В							О	П	П			
Амброзия	**	В								О	О	О		

Клиническая значимость: *** широкое распространение и высокая аллергенность; ** широкое распространение, но низкая аллергенность; * редко встречается и обладает низкой аллергенностью.

Способ опыления: В — ветроопыляемые растения; Н — насекомоопыляемые растения; С — самоопыляемые растения.

Время цветения: О — основной сезон; П — предшествующий основному и/или последующий за ним сезон.

* В. А. Ревякина. Особенности поллиноза у детей в современных условиях // Лечащий Врач. 2012. № 4.

Преимущества работы аллерголога в многопрофильной клинике

По данным ВОЗ более 20% населения земного шара страдает теми или иными аллергическими реакциями и/или заболеваниями. С каждым годом эта цифра увеличивается. Количество псевдоаллергических реакций с учетом разных механизмов возникновения и клинических проявлений подсчету не поддается. Эта тенденция связана с ухудшением экологии, уменьшением инфекционной нагрузки на иммунную систему, бесконтрольным применением медикаментов, широким использованием синтетических средств в быту и т. д.

Глобальное и неуклонное распространение аллергопатологии стало серьезной медицинской проблемой, требующей от аллергологов обширных знаний по все увеличивающемуся спектру аллергенов, гаптенов, поллютантов, гистаминолибераторов, механизмам развития патологических реакций, разнообразию клинических проявлений.

Основными направлениями работы аллерголога на сегодняшний день являются:

- 1) консультации пациентов по направлению врачей общей практики и узких специалистов для выявления аллергической этиологии патологических симптомов;
- 2) определение спектра аллергенов (in vivo, in vitro), причинно-значимых в имеющихся патологических реакциях;
- 3) выработка индивидуальных рекомендаций по гигиеническим, гипоаллергенным мероприятиям в быту, диете;
- 4) прием и неотложные мероприятия пациентам с острыми аллергическими реакциями;
- 5) ведение пациентов с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, рецидивирующий ринит, конъюнктивит, поллиноз, дерматит, крапивница, частые простудные заболевания, пищевая, лекарственная непереносимость и прочее);
- 6) проведение антигенспецифической иммунотерапии причинно-значимыми аллергенами.

Работа аллерголога в многопрофильной клинике имеет большие преимущества, так как дает возможность оперативного проведения лабораторных исследований, функциональных методов диагностики, позволяет привлекать врачей разных специализаций к диагностическому поиску и полноценному обследованию сложных пациентов, какими чаще всего являются пациенты с аллергопатологией.

Все это дает возможность ранней диагностики и выработки совместно с врачом общей практики оптимальной тактики ведения пациента. Работа «в команде» позволяет не только оптимально подобрать группы лекарственных средств и конкретные препараты

в период обострения, но и осуществлять контроль за выполнением рекомендаций на всех этапах лечения: проведения гипоаллергенных мероприятий в быту, соблюдения определенной диеты, использования своевременных профилактических, предсезонных назначений.

«Электронная история болезни» (ЭИБ) пациента, которая уже более 13 лет успешно применяется в клинике «Медицина», позволяет как во время приема, так и на дому у пациента оперативно получить необходимую информацию по анамнестическим данным, особенностям детского периода, назначениям других специалистов и результатам предыдущего обследования. Использование ЭИБ облегчает курирование пациентов с вторичными иммунодефицитными состояниями, с которыми протекают более трети всех патологий.

Выбор иммуномодулирующего средства в комплексной терапии должен основываться на комплексном анализе особенностей клинического течения заболевания, степени его тяжести, характере иммунограммы, наличии сопутствующих заболеваний. Возможность необходимой выборки из «электронной истории болезни» пациента облегчает этот анализ и позволяет оптимизировать выбор иммуностропного препарата и схемы лечения в период ремиссии.

Материально-техническая база ОАО «Медицина» позволяет проводить иммуностропную терапию на фоне иммунологического мониторинга.

Комплексный подход и комплаенс отношений — залог успехов в лечении аллергопатологии и вторичных иммунодефицитов. ■

Г. Б. Орловская, врач-аллерголог высшей категории

Литература

1. Пыцкий В. И., Адрианова Н. В., Артомасова А. В. Аллергические заболевания. М., 1999.
2. Аллергические болезни у детей. Руководство для врачей / Под ред. М. Я. Студеникина, И. И. Балаболкина. М.: Медицина, 1998.
3. Ярилин А. А. Основы иммунологии. Учебник. М.: Медицина, 1999.
4. Клиническая иммунология и аллергология (3 тома). Пер. с нем. / Под ред. Л. Йегера. 2-е изд. М.: Медицина, 1990.
5. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолор, Т. Фишера, Д. Адельмана. М.: Практика, 2000.
6. Клиническая иммунология. Руководство для врачей / Под ред. Е. И. Соколова. М.: Медицина, 1998.



Since 1990

ОАО «Медицина» — первая и единственная российская клиника, аккредитованная по международным стандартам Joint Commission International (JCI)
Узнайте больше на сайте www.medicina.ru
Россия, 125047, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., 10
Дополнительная информация и запись по телефону: (495) 995-00-33

Лицензия МДКЗ №ЛО-77-01-000555

Миалгии в терапевтической практике – подходы к дифференциальной диагностике, лечение

Н. А. Шостак, доктор медицинских наук, профессор

Н. Г. Правдюк, кандидат медицинских наук

И. В. Новиков, кандидат медицинских наук

Е. С. Трофимов

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

Ключевые слова: миалгия, миопатия, боль в мышцах, болевой синдром, креатинфосфокиназа, миозит, воспаление, миофасциальный синдром, диагностические критерии, ревматическая полимиалгия, мышечная скованность, фибромиалгия, стимуляция местного кровообращения.

В терапевтической практике довольно часто приходится сталкиваться с пациентами, которые жалуются на длительную и распространенную боль и/или слабость в мышцах. Объективная трактовка данного синдрома с определением нозологической принадлежности довольно сложная задача, так как он характерен для целого ряда неврологических, инфекционных, эндокринных и системных ревматических заболеваний и имеет ряд сходных клинических проявлений.

Причины болей в мышцах могут быть самыми разными (табл. 1) [1].

Важное место в дифференциальной диагностике миопатий/миалгий занимают лабораторно-инструментальные методы исследования (иммунологические тесты, определение уровня специфических «мышечных» ферментов, в первую очередь, креатинфосфокиназы (КФК), электромиография (ЭМГ), биопсия).

КФК является ферментом, катализирующим обратимый перенос фос-

форильного остатка с АТФ на креатин и с креатинфосфата на АДФ. Она содержится преимущественно в скелетной мускулатуре, миокарде, а также в гладких мышцах и головном мозге. При повреждении клеток происходит высвобождение КФК и поступление ее в кровь, чем обуславливается ее важная роль в дифференциальной диагностике миалгий. Основные причины повышения КФК приведены в табл. 2 [2].

Условно все миалгии можно разделить на две основные группы: ассоциированные с повышением плазменной активности КФК и без таковой.

К заболеваниям, для которых характерно сочетание миалгий с повышением активности КФК, относят в первую очередь воспалительные миозиты, токсическое повреждение мышц, травмы мышц, некоторые метаболические миопатии, мышечные боли при выраженных физических нагрузках [2–4].

В первую очередь необходимо определить, хронический или острый вариант миалгии имеет место быть, а также определить наличие определенного триггерного фактора ее возникновения.

Острые миалгии, ассоциированные с повышением активности КФК плазмы. При наличии у больного интенсивных, остро возникших болей в мышцах и повышения активности плазменной КФК, наиболее вероятной причиной мышечной патологии являются воздействие лекарственных или токсических веществ, поражение сосудистого русла, инфекционные миозиты, травма мышцы, или миалгия обусловлена выраженной физической нагрузкой.

Хронические миалгии, ассоциированные с повышением активности КФК плазмы. Мышечные хронические боли могут быть обусловлены хроническими воспалительными заболеваниями мышц (дерматомиозит, полимиозит), инфекционным и паразитарным поражением мышц (токсоплазмоз, туберкулез), болезнями обмена, некоторыми заболеваниями эндокринной системы.

К заболеваниям, при которых миалгии сочетаются с нормальным уровнем КФК, относятся [1–4]:

- некоторые лекарственные поражения;
- некоторые инфекционные миозиты;
- ревматические заболевания (ревматическая полимиалгия, болезнь

Стилла у взрослых, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит, системная красная волчанка);

- некоторые нейрогенные миопатии;
- миотонии;
- миофасциальный синдром;
- некоторые метаболические миопатии;
- фибромиалгия;
- синдром хронической усталости.

Наиболее распространенной патологией мышечно-связочного аппарата является миофасциальный синдром (МФС), характеризующийся мышечной дисфункцией и формированием локальных мышечных уплотнений в пораженных мышцах. Выделяют МФС первичный и вторичный, развивающийся на фоне заболеваний позвоночника или других соматических состояний [5–6]. Характерные черты МФС отражены в его диагностических критериях, предложенных Simons в 1986 году (табл. 3) [5–6].

Дифференциальный диагноз МФС необходимо проводить с основными патологическими состояниями, сопровождающимися мышечными болями, — ревматической полимиалгией, фибромиалгией (ФМ) и др. Боли в мышцах плечевого и тазового пояса, области шеи у пожилого человека в сочетании с отсутствием мышечной слабости, конституциональными симптомами (лихорадка, похудание), признаками лабораторной активности (повышение СОЭ, С-реактивного белка (СРБ)) могут свидетельствовать о ревматической полимиалгии [7]. Заболеванием страдают исключительно люди старше 55–60 лет. Наблюдается только боль в мышцах и отсутствует слабость. Боли охватывают область шеи, плечевые суставы и плечи, тазобедренные суставы и бедра. Боли двусторонние, симметричные, постоянные, усиливаются при движениях. Из-за болей резко нарушается сон, ограничены движения в суставах пораженных областей. Типична мышечная скованность, наиболее выраженная после длительного периода неподвижности. При визуальном осмотре пораженной области патологии не выявляется. Нередко в разгаре болей присоединяется лихорадка, обычно субфебрильная. У части больных может быть выяв-

Основные причины миалгий [1]

- Неврогенные миопатии
- Чрезмерное физическое напряжение (особенно нетренированных мышц)
- Травма, растяжение мышцы
- Сосудистая патология
- Действие токсических (в т. ч. лекарственных) веществ
- Первичные воспалительные заболевания мышечной ткани (идиопатические воспалительные миопатии)
- Инфекционные миозиты
- Врожденные нарушения обмена
- Эндокринные заболевания
- Электролитные нарушения

Таблица 1

Основные причины повышения активности КФК плазмы [2]

- Заболевания мышц, в том числе мышечные дистрофии, миопатии, полимиозиты
- Электроимпульсная терапия (кардиоверсия)
- Катетеризация сердца
- Гипотиреозидизм
- Инсульт мозга
- Хирургические вмешательства
- Внутримышечные инъекции
- Повреждения скелетных мышц при травмах, конвульсиях, длительной иммобилизации

Таблица 2

Диагностические критерии миофасциального синдрома [5–6]

Большие критерии (необходимо наличие всех 5)

- Жалобы на локальную или регионарную боль
- Ограничение объема движений
- Пальпируемый в мышце «тугой» тяж
- Участок повышенной чувствительности в пределах «тугого» тяжа (триггерная точка — ТТ)
- Характерная для данной пораженной мышцы зона отраженной боли

Малые критерии (необходимо наличие 1 из 3)

- Воспроизводимость боли при стимуляции ТТ
- Вздрагивание при пальпации ТТ пораженной мышцы (симптом «прыжка»)
- Уменьшение боли при растяжении пораженной мышцы

Таблица 3

лен слабовыраженный олигоартрит (обычно поражаются лучезапястные, коленные, ключично-акромиальные суставы). Резко повышается уровень СОЭ и СРБ. Заболеванию часто сочетается с гигантоклеточным артериитом (болезнь Хортона). Назначение глюкокортикостероидов даже в небольшой дозе (15 мг в сутки) дает выраженный положительный эффект, что служит дополнительным критерием дифференциальной диагностики [7].

Фибромиалгия длительное время была синонимом миофасциальных болей и характеризуется диффузной, симметричной болью в туловище и конечностях, наличием специфических «чувствительных» точек. При фибромиалгии (в отличие от миофасциального синдрома) давление

на болезненные точки не вызывает мышечного напряжения и распространения боли в другие области. Болевые точки обычно располагаются в затылочной области, шее, межлопаточной области, пояснице, ягодицах. У больных с фибромиалгией часто отмечаются астения, депрессия и болевые синдромы другой локализации [8].

В целом диагноз ФМ синдромальный, а с другой стороны — диагноз исключения. Наличие другого заболевания не исключает диагноз ФМ: она встречается у 55% больных остеоартрозом, 37% больных ревматоидным артритом, 61% больных системной красной волчанкой [9]. Дифференциальная диагностика ФМ должна в первую очередь проводиться с МФС хронического течения (табл. 4) [8].

Таблица 4

Дифференциальный диагноз миофасциального синдрома и фибромиалгии [8]

Признаки	МФС	Фибромиалгия
Возраст, пол	Любой возраст, мужчины и женщины	40–60 лет, чаще женщины
Причина	Перенапряжение мышцы	Неизвестна
Локализация боли	В отдельной спазмированной мышце или группе мышц, острая в дебюте, затем длительная, рецидивирующая	Хроническая постоянная генерализованная боль в мышцах, костях, связках
Болевые точки	Trigger point: 1) непосредственно в мышцах и фасциях; 2) асимметричное, одностороннее расположение	Tender point: 1) в определенных местах прикрепления мышц и сухожилий к костям (18 точек); 2) всегда симметричны
Нарушение сна	Вторично, из-за боли вследствие позного напряжения мышц	Всегда первично + психологические нарушения (тревога, депрессия)
Эффект ex juvantibus	Локальное воздействие — местные анестетики, разогревающие средства, НПВП	Антидепрессанты

Таблица 5

Классификация препаратов, используемых для локальной терапии

Нестероидные противовоспалительные средства	Раздражающие, отвлекающие и разогревающие средства	Диметилсульфоксид (димексид, ДМСО)
• Подавляют активный воспалительный процесс • Обезболивающее действие • Жаропонижающее действие	• Усиление внутрикожного кровотока, усиление обмена веществ • Спазмолитический эффект • Болеутоляющий эффект • Повышение температуры кожи на 5–8 °C • Повышение эластичности мышц и связок	• Проводит другие лекарственные вещества через кожу к месту воспаления • Противовоспалительное действие

В лечении МФС применяют комплексный подход. Он включает воздействие на все уровни, вовлеченные в формирование порочного круга болевого синдрома [5].

Первостепенное значение приобретают методы местного воздействия на измененные мышечно-связочные структуры в сочетании с применением миорелаксантов и нестероидных противовоспалительных препаратов. Существует несколько разновидностей локальной терапии, которые могут назначаться в зависимости от выраженности болевого синдрома и варианта течения болевого синдрома (табл. 5).

В лечении МФС особое место занимают средства локальной терапии с раздражающим, отвлекающим и разогревающим действием. Дип Хит — крем комбинированного действия, который соответствует указанным требованиям. Входящий в его состав метилсалицилат оказывает анальгезирующее и противовоспалительное действие. Очищенный скипидар (терпентинное масло) вызывает рефлекторное увеличение кровотока, что способствует ускорению всасывания активных компонентов. Эвкалиптовое масло оказывает местно-раздражающее действие. Комбинация компонентов

препарата стимулирует местное кровообращение в тканях, вызывая ощущение согревания в месте нанесения крема. Взрослым и детям старше 12 лет наносить полоску крема длиной 4–5 см на пораженный участок или болезненную область с последующим мягким втиранием до полного впитывания 2–3 раза в сутки.

Алгоритм лечения МФС:

1. Создание покоя пораженной мышце.
2. Миорелаксанты.
3. Локальные инъекции анестетиков в область триггерных точек.
4. Аппликации гелей, мазей, крема (Дип Хит и др.).
5. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).
6. Иглорефлексотерапия.
7. Горячее влажное обертывание пораженной мышцы.
8. Упражнения на растяжение мышц + мягкие миорелаксические техники, расслабляющий массаж.
9. Лечение основного заболевания (при вторичном МФС).

Дифференциальная диагностика у больного с миалгиями зачастую представляет большие трудности, и необходим скрупулезный учет всех имеющихся признаков заболевания для

постановки окончательного диагноза и назначения адекватной терапии. ■

Литература

1. Антелава О. А., Касаткина Л. Ф., Гуркина Г. Т. и соавт. Дифференциальная диагностика мышечной слабости: обзор // Российский медицинский журнал. 2004; 14: 854–862.
2. Рэфтэри Э. Т., Лим Э. Дифференциальный диагноз. М.: МЕДпресс-информ, 2008 (пер. с англ.), 512 с.
3. Kippel J. H. editor. Primer on Rheumatic Diseases. Edition 12. Atlanta: Arthritis Foundation; 2001, 703 с.
4. Hakim A. J., Clunie G. R. P. Oxford Handbook of Rheumatology. Second edition. Oxford medical publications; 2008, 640 с.
5. Бушневская С. Н., Кадыков А. С., Пирадов М. А. Миофасциальный синдром: от теории к практике // Российский медицинский журнал. 2005; 22: 1457–1462.
6. Стерлинг Дж. Вест. Секреты ревматологии. Бино, Лаборатория знаний, 2001, 768 с.
7. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005, 288 с.
8. Blotman F., Branco J. Fibromyalgia — Daily Aches and Pain. France, Chantilly: Editions Privat; 2007, 253 с.
9. Табеева Г. Р. Фибромиалгия // Consilium Medicum. 2000; 12: 506–508.

«ДИП ХИТ» КРЕМ

Прогревает мягко,
не обжигая!



- ✚ Метилсалицилат
- ✚ Ментол
- ✚ Эвкалиптовое масло
- ✚ Терпентинное масло (скипидар)

**Комплексное действие на причину
и симптомы воспаления**

Для мышц, суставов и спины



Сложный случай артериовенозной мальформации спинного мозга под маской ювенильного анкилозирующего спондилоартрита

А. В. Бунин

Е. С. Жолобова, доктор медицинских наук, профессор

О. С. Розвадовская

Е. М. Перепелова, кандидат медицинских наук

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

Ключевые слова: артериовенозная мальформация, ювенильный анкилозирующий спондилоартрит, ригидность позвоночника, ювенильный ревматоидный артрит, хронический воспалительный процесс, критерии Гармиш-Партенкирхен, дифференциальная диагностика, энтезопатии, олигоартрит, мышечная слабость, риск кровотечения, магнитно-резонансная томография.

Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит (ЮАС) — это заболевание с наследственной предрасположенностью, характеризующееся хроническим воспалительным процессом в суставах как периферических, так и осевого скелета, часто сочетающееся с энтезитами, серонегативностью по ревматоидному фактору (РФ) и антинуклеарному фактору (АНФ) [1]. Поскольку поражение суставов позвоночника может быть отсрочено на годы, обязательным критерием диагноза в детском возрасте является поражение крестцово-подвздошных сочленений, подтвержденное рентгенологическими методами диагностики [1, 2].

Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит встречается значительно реже, чем ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) [1]. Отчасти это может быть связано с трудностью ранней диагностики и схожестью клинической картины ЮАС и ЮРА. Частота ЮАС различна в разных этнических и географических зонах, что отражает в частности распространенность в популяции HLA B27-антигена. По данным отдела медицинской статистики МЗ РФ распространенность ЮАС в 2007 году среди подростков 15–17 лет составила 3,44 на 100 000 населения [3].

Контактная информация об авторах для переписки: zholobova@mma.ru

Критерии ЮАС Гармиш-Партенкирхен (1987 г.)

Таблица 1

Основные критерии	Дополнительные критерии
1. Асимметричный пауциартрит (воспаление 5 суставов и менее) преимущественно нижних конечностей в дебюте заболевания (в первые 3 мес)	1. Полиартрит (воспаление более 4 суставов) в дебюте заболевания
2. Энтезопатия	2. Мужской пол
3. Боли в пояснично-крестцовой области	3. Возраст начала заболевания старше 6 лет
4. Острый иридоциклит	4. Наличие HLA-B27-антигена
	5. Семейная агрегация заболеваний из группы серонегативных спондилоартритов

Для диагностики ЮАС приняты критерии Гармиш-Партенкирхен (табл. 1).

- Вероятному ЮАС соответствуют 2 основных критерия или 1–2 основных + 2 дополнительных критерия.
- Определенному ЮАС соответствуют те же критерии + рентгенологически достоверный сакроилеит (двусторонний сакроилеит II стадии или односторонний сакроилеит не менее III стадии).

Чаще всего ювенильный анкилозирующий спондилоартрит дифференцируют с ювенильным ревматоидным артритом, реактивным артритом, однако и другие заболевания могут протекать под маской ЮАС.

Сложность дифференциальной диагностики ЮАС мы хотим проиллюстрировать следующим клиническим наблюдением.

Пациентка Ш., 13 лет, поступила в клинику с жалобами на постоянные боли в правом коленном суставе

в течение 4 лет, чувство скованности в коленных суставах, нарушение осанки и походки, повышенную утомляемость.

Девочка от первой беременности, протекавшей с постоянной угрозой выкидыша, первых срочных, самостоятельных родов. Вес при рождении — 4100 г, рост — 59 см. На грудном вскармливании до 1,5 месяцев. Раннее психомоторное развитие без особенностей. Профилактические прививки по графику. Из перенесенных заболеваний — редкие ОРВИ, вегетососудистая дистония, ветряная оспа в 11 лет. Реакция Манту 2009–2010 гг. — отрицательная. Семейный анамнез отрицателен по артериальной гипертензии, инфаркту миокарда.

Анамнез заболевания. Девочка больна с апреля 2007 г. (в течение 4 лет), когда утром внезапно отметила сильную боль в правом коленном суставе, резко выраженное нарушение разгибатель-



Рис. 1. Внешний вид коленных суставов

ной функции. В тот же день обратились к травматологу по месту жительства, была заподозрена болезнь Шляттера, после рентгенографии коленных суставов диагноз снят. Неоднократно наблюдалась у хирурга, травматолога, ревматолога, ортопеда, диагноз поставлен не был, терапия не проводилась. Болезнь прогрессировала, девочка стала часто падать, шадить при ходьбе правую ногу, бросила профессиональные занятия танцами.

В январе 2010 г. в связи с подозрением на реактивный артрит исключена инфицированность иерсиниями, токсоплазмой, цитомегаловирусом. В марте 2010 г. ревматологом для исключения ортопедической патологии рекомендована рентгенография кистей, УЗИ коленных суставов, консультация хирурга-ортопеда. На рентгенограмме кистей визуализировались все кости запястья, наступил синостоз в пястных костях и фалангах. Диаэпифизарные зоны были видны только в лучевой и локтевой костях. Костный возраст соответствовал 17 годам. В общем анализе крови СОЭ 9 мм/час.

В октябре 2010 г. обратилась в Университетскую детскую клиническую больницу Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. На амбулаторном приеме девочка предъявляла жалобы на боли в правом коленном суставе, усиливающиеся вечером и при физической нагрузке, чувство утренней ско-

ванности до 15 минут. При обследовании — асимметрия плечевого и тазового пояса, нарушение осанки и походки, сглаженность грудного кифоза, увеличение поясничного лордоза. Подвижность в грудном отделе позвоночника полностью отсутствовала. Определялись множественные энтезопатии — болезненность при пальпации в области пяток, надколенника, ахилловых сухожилий. На основании клинической картины предварительный диагноз сформулирован как ювенильный анкилозирующий спондилоартрит. Поступила в клинику 11 ноября 2010 г.

Таким образом, несмотря на 4-летнюю длительность заболевания, необходимого ревматологического обследования проведено не было, ригидность грудного отдела позвоночника ранее не была выявлена.

При поступлении в нашу больницу состояние девочки средней степени тяжести. Вес 55 кг, рост 155 см. Кожа смуглая, чистая, физиологической влажности. На коленях шрамы, ссадины преимущественно справа (девочка часто падает) (рис. 1).

В зеве островоспалительных изменений нет. Склеры чистые. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичны, звучные, частота сердечных сокращений 72 уд./мин, артериальное давление 110/65 мм рт. ст. Живот мягкий, при глубокой пальпации безболезнен во всех отделах. Печень не выступа-

ет за край реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Со стороны опорно-двигательной системы — выраженное нарушение походки, заметно шадит правую ногу. При этом походка неустойчивая, впечатление «подволакивания» правой ноги. Ходьба на пятках очень болезненна. Осанка нарушена за счет значительного увеличения поясничного лордоза и сглаженности грудного кифоза. Отмечаются выраженные энтезопатии в пятках, местах прикрепления ахилловых сухожилий, подколенных областях. Объем движений в грудном отделе позвоночника полностью отсутствует (± 0 см), при пальпации на уровне позвонков Th4-Th7, особенно справа, сильная болезненность. В поясничном отделе позвоночника ригидности нет ($+ 6$ см). Пальцеполовую пробу выполняет удовлетворительно. Небольшая припухлость правого коленного сустава. Сильная болезненность при пальпации правого надколенника.

Таким образом, у девочки с асимметричным олигоартритом в дебюте заболевания было выявлено наличие энтезопатий, ригидность позвоночника. Возраст начала заболевания старше 6 лет. По классификации Гармиш-Партенкирхен клиническая картина соответствовала вероятному ЮАС, что и было принято в начале госпитализации в качестве рабочего диагноза.

Однако существовал ряд симптомов, нехарактерных для ювенильного анкилозирующего спондилоартрита. Не характерны частые падения, связанные с мышечной слабостью. Поражение суставов ног не должно проявляться «подволакиванием». Привлекло к себе внимание полное отсутствие подвижности в грудном отделе позвоночника, сильная болезненность при пальпации остистых отростков позвонков Th4-Th7.

При проведении лабораторно-инструментального обследования в общем анализе крови от 12 ноября 2010 г.: лейкоциты — 10,0 тыс./мкл; эритроциты — 3,97 млн/мкл, гемоглобин — 120 г/л, тромбоциты — 253 тыс./мкл; цветовой показатель — 0,91; лейкоцитарная формула — палочкоядерные нейтрофилы — 3; сегментоядерные нейтрофилы — 63; лимфоциты — 27; моноциты — 7, СОЭ — 23 мм/час. В биохимическом анализе все показатели в пределах нормы.

Иммунологические показатели: IgA 190 мг/дл, IgM 197 мг/дл, IgG

1600 мг/дл — в пределах нормы. Комплемент 32,7 гем. ед., антитела к нативной ДНК 6,54 МЕ/мл, антитела к кардиолипинам IgG 3,06 МЕ/мл, IgM 4,4 МЕ/мл; АНФ, РФ, С-реактивный белок — отрицательно (все показатели в пределах нормы). Повышены антистрептококковые антитела — антистрептолизин-О (АСЛО) 694 МЕ/мл (норма 250).

Общий анализ мочи без выраженной патологии.

ЭКГ: синусовый ритм. Нормальное положение электрической оси сердца. Снижение окислительно-восстановительных процессов миокарда.

Для уточнения характера поражения грудного отдела на следующий день после поступления в стационар выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника.

При проведении МРТ головного мозга, шейного, грудного и поясничного отдела позвоночника в T1, T2 взвешенных последовательностях с подавлением жира и с сосудистым контрастным усилением (Омнискан 10,0 мл) выявлено интрамедуллярное объемное образование грудного отдела спинной хорды (уровень Th6-Th7 позвонков) с четкими ровными контурами, гиперинтенсивное в T2 ВИ (при исследовании с подавлением сигнала от жира, не меняющее приоритеты), изоинтенсивное в T1 ВИ, с гиперинтенсивными включениями у проксимального и дистального полюсов, локально поперечник спинной хорды и переднезадний размер увеличен, достигает 16 мм, размерами 21×15×11 мм (рис. 2). При исследовании с сосудистым контрастным усилением слабое накопление контрастного вещества довольно равномерным ободком по периферии. Другие очаги патологического накопления контрастного вещества не выявлены.

Структурная патология головного мозга, шейного и поясничного отделов позвоночника не выявлена. Грудной кифоз сглажен, утрирован пояснично-крестцовый угол. Тела позвонков достаточной высоты, без деформации, очаговые изменения их структуры не выявлены. На остальном протяжении позвоночный канал не сужен, спинальная хорда без очаговых изменений, равномерного диаметра, ее эпиконус на уровне L1-L2 позвонков. Межпозвоночные отверстия не расширены.

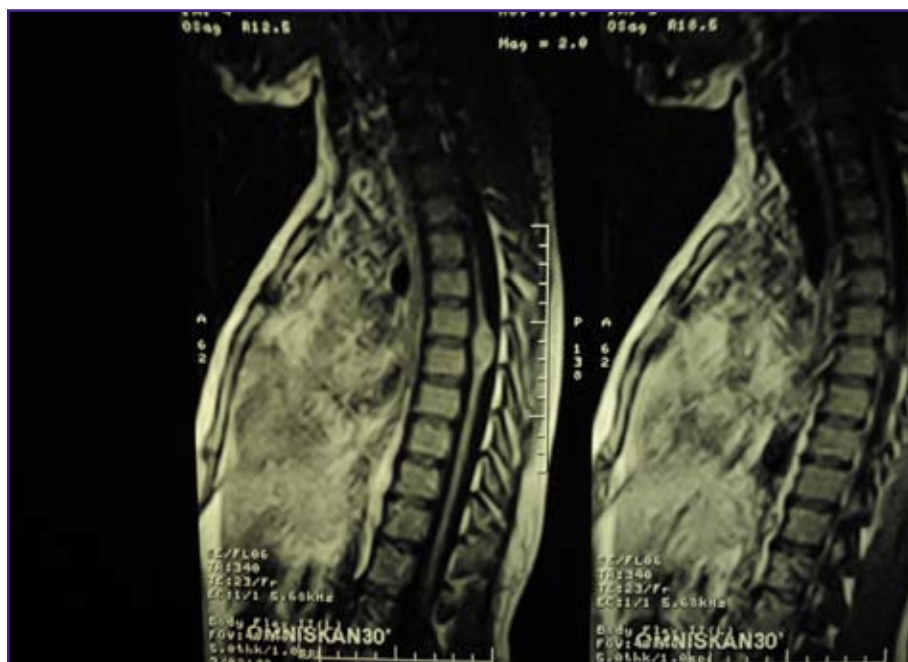


Рис. 2. МРТ грудного отдела позвоночника (объемное образование позвонков Th6-Th7)

Частота развития кровотечения из артериовенозных мальформаций

Таблица 2

Срок жизни (года)	Риск кровотечения (проценты)
10	33,5
20	55,8
30	70,6
40	80,3
50	86,8

Заключение. Интрамедуллярное объемное образование грудного отдела позвоночника — наиболее вероятно опухоль глиального ряда, низкодифференцированная астроцитома. Нельзя исключить наличие кистозного компонента с высокобелковым содержанием.

Через 4 дня девочка консультирована в Институте нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко — опухоль спинного мозга на уровне Th5-Th6 позвонков. Рекомендовано оперативное лечение.

В начале декабря 2010 г. проведена операция по удалению опухоли.

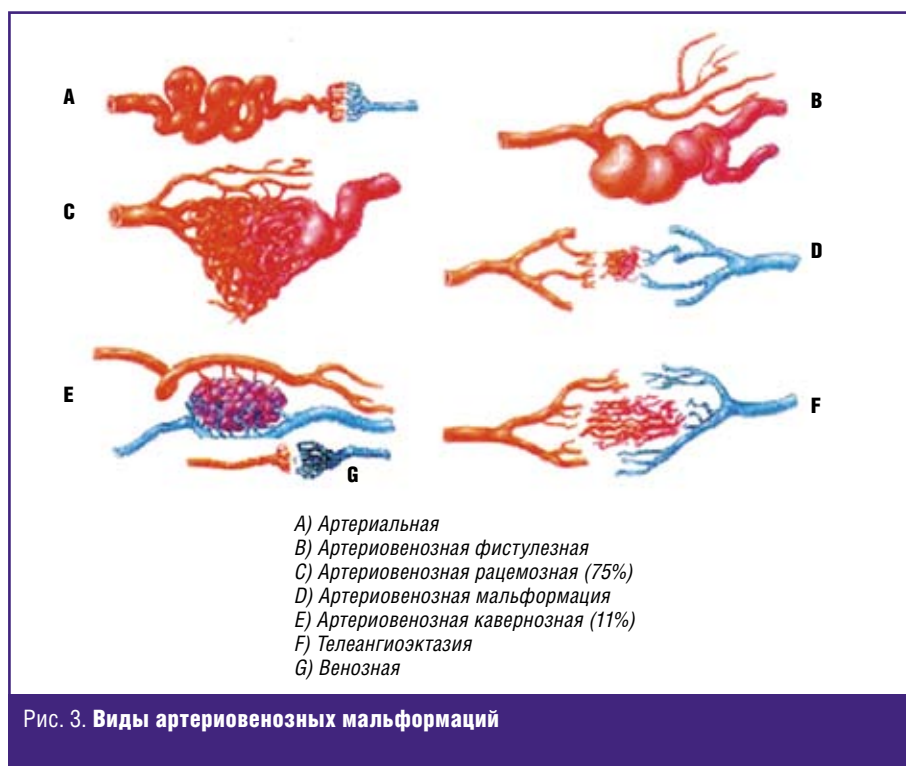
Клинический диагноз: артериовенозная микромальформация спинного мозга на уровне позвонка Th7. Торпидный тип течения.

В анамнезе после операции отмечалась временная утрата чувствительности нижних конечностей, контроля над тазовыми функциями. В дальнейшем наблюдалось частичное восстановление тазовых функций, восстановление чувствительности и возможность минимальных движений в стопах.

Операционный диагноз: крупная интрамедуллярная кавернома спинного мозга на уровне Th7 позвонка.

Гистологический диагноз: кавернозная мальформация (кавернома, артериовенозная мальформация) на уровне Th7 позвонка.

Артериовенозная мальформация (АВМ) представляет собой врожденные патологические сосудистые полости в веществе мозга, внутри разделенные трабекулами и заполненные кровью. Располагаются чаще всего в стволе головного мозга, подкорковых ядрах и таламусе, реже кортикально-субкортикально и крайне редко в веществе мозжечка и 4 желудочке. Примерно в 10–15% случаев кавернозная гемангиома может иметь множественное расположение. Клинически проявляются возникновением эпилептических припадков или кровоизлияниями в вещество мозга. Неврологический дефицит в виде гемипареза, недостаточности функции черепно-мозговых нервов, нарушений сознания практически всегда является следствием кровоизлияния [4].



Риск кровотечения из АВМ высок и растет с каждым десятилетием (табл. 2) [5].

Виды артериовенозных мальформаций представлены на рис. 3.

Классификация АВМ (по Spetzler-Martin, 1986)

По размеру:

- Менее 3 см — 1 балл.
- 3–6 см — 2 балла.
- Более 6 см — 3 балла.

По локализации:

- Вне функционально значимой зоны* — 0 баллов.
- В пределах функционально значимой зоны — 1 балл.

Подразделение АВМ по характеру дренирования:

- Отсутствие глубоких дренирующих вен — 0 баллов.
- Наличие глубоких дренирующих вен** — 1 балл.

В соответствии с приведенной классификацией большинством нейрохирургов определяется степень operability мальформации [5].

Существует 5 градаций мальформации: при I (1 балл) градации риск

оперативного вмешательства незначительный, при V градации (5 баллов) — возникают большие технические сложности, высок риск глубокой инвалидизации и летального исхода [4].

Клиника артериовенозных мальформаций

1. Геморрагический тип течения заболевания — в 50–70% случаев. Для этого типа течения характерно наличие у больного артериальной гипертензии, небольшой размер узла мальформации, дренаж ее в глубокие вены, а также АВМ задней черепной ямки.
2. Торпидный тип течения, характерен для больных с АВМ больших размеров, локализацией ее в коре, кровоснабжение ветвями средней мозговой артерии. Характерны судорожный синдром, кластерные головные боли, прогрессирующий неврологический дефицит, как и при опухолях головного мозга.

Обсуждение

Таким образом, в начале обследования было выявлено 2 основных и 1 дополнительный критерий ЮАС по Гармиш-Партенкирхен (вероятный ЮАС). Но были и несоответствия клинической картине:

- Походка девочки напоминала неврологический дефицит с «подволакиванием» ноги на пораженной стороне. Для ЮАС скорее характерна

походка на широкой опорной базе, чтобы разгрузить тазобедренные и илеосакральные суставы.

- Частые падения (вид коленей девочки) скорее наводят на мысль о мышечной слабости неясного генеза, а не об островоспалительных изменениях.
 - Анализы крови практически не выявили островоспалительных изменений.
 - Отчетливая пальпаторная болезненность остистых позвонков Th4–hT8 в сочетании с полным отсутствием движений в этом отделе и незаинтересованность других отделов позвоночника дали основание заподозрить локальную патологию. Проведенное МРТ позволило визуализировать объемное образование на уровне Th6–Th7 позвонков.
 - Вероятно, расхождение данных гистологического заключения и магнитно-резонансной томографии было связано с проведением исследования на низкочастотном магнитно-резонансном томографе с напряженностью магнитного поля 0,2 Тесла.
 - По-видимому, обследование пациентов с интрамедуллярными объемными образованиями, тем более в детском возрасте, должно проводиться только с использованием высокопольного магнитно-резонансного томографа (от 1 Тесла и выше).
- Приведенное клиническое наблюдение подтверждает необходимость проведения дифференциальной диагностики реактивного артрита, ювенильного спондилоартрита у пациентов с использованием рентгенологических методов обследования суставов и позвоночника, особенно при выявлении несоответствия клинических проявлений предполагаемому диагнозу. ■

Литература

1. Rudwaleit M., van der Heijde D., Khan M.A. et al. How to diagnose axil spondyloarthritis early // Ann Rheum Dis. 2004; 63: 535–543.
2. Ревматология. Клинические рекомендации. Под редакцией Насонова Е.Л. М.: Гэотар-Медиа, 2008. 288 с.
3. Руководство по детской ревматологии. Под ред. Н.А. Геппе, Г.А. Лыскиной, Н.С. Подчерняевой. М.: Гэотар-Медиа, 2011. 582 с.
4. Зозуля Ю.А., Слынько Е.И. Спинальные сосудистые опухоли и мальформации. Киев: ООО «УВПК Эксоб», 2000. 379 с.
5. The Toronto brain vascular malformation Study Group. <http://brainavm.oci.utoronto.ca>.

* Функционально значимые зоны — сенсомоторная зона, центры Брока и Вернике, затылочные доли, таламус, глубинные структуры височной доли, ствол.

** Глубокие венозные коллекторы — дренирующие вены, впадающие в систему большой вены мозга, прямого синуса.

Кальций и витамин D₃:

от остеопороза до полиморбидности сердечно-сосудистых заболеваний

А. В. Наумов, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, социально значимая патология, соматические заболевания, полиморбидность, патогенетическая взаимосвязь, кальций, витамин D₃, комбинированные препараты.

Остеопороз (ОП) — одно из «молодых» заболеваний в современной клинической практике. Однако «молодое» заболевание означает только то, что задумываться о наличии данной болезни у пациентов мы стали лишь последнее десятилетие. Однако в медицинской литературе начала и середины 20 века мы встречаем термин «вдовый горб», который предполагает формирование кифосколиотической деформации грудного отдела позвоночника у пожилых женщин вследствие компрессионных переломов. А изучение этой проблемы стартовало в 19 веке, когда Charcot и Vulpian представили описание этой болезни, а Alwens W. в учебнике внутренней медицины представил клиническую картину сенильного остеопороза.

Более 120 лет ученые и эксперты занимаются проблемой инволютивных и метаболических изменений в костной ткани, однако масштабы эпидемии данного заболевания нарастают в геометрической прогрессии.

Остеопороз — это один из самых частых компонентов полиморбидности современных пациентов. А вследствие этого каждый участковый или практикующий врач, наблюдающий соматического пациента, должен проводить активный поиск факторов риска и симптомов остеопороза, а также назначать профилактику и лечение.

Не вызывает сомнения, что преобладающее число случаев данного заболевания является прерогативой пациентов старше 50 лет, когда и другие социально-значимые заболевания (кардиоваскулярная патология, сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и пр.) становятся неотъемлемой частью жизни пациентов.

Проведенные нами исследования о структуре полиморбидной патологии у пациентов с потерей минеральной плотности кости (МПК) демонстрируют, что наибольшая распространенность ОП и остеопении отмечается у пациентов с сочетанием заболеваний.

Так, распространенность ОП у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС), стенокардии напряжения, артериальной гипертензии (АГ) и СД 2-го типа составила 39,5%; при ИБС, постинфарктном кардиосклерозе, АГ и СД 2-го типа — 41,2%; а при наличии в этом сочетании еще и перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — 46,8%.

Наибольшая распространенность остеопении отмечена у пациентов с перенесенным ОНМК в анамнезе — 56,9%,

Таблица 1 Возможные патогенетические взаимосвязи потери МПК и ССЗ		
Реакция со стороны сердечно-сосудистой системы	Патогенетический аспект	Реакция со стороны кости
Отсутствие эффективной релаксации гладкомышечных клеток	Дефицит оксида азота	Снижение синтеза остеобластов, увеличение популяции незрелых остеобластов
Повышение артериального давления и прогрессия атеросклероза	Повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)	Снижение процессов образования кости
Дефицит электрической активности проводящих путей сердца; отсутствие адекватного сокращения и расслабления сердечной мышцы и мышечной системы сосудов	Дефицит кальция	Нарушение минерализации костной ткани; дисбаланс костного ремоделирования
Прогрессия атеросклероза, увеличение гипертрофии левого желудочка, повышение артериального давления	Дефицит витамина D ₃	Дисбаланс костного ремоделирования, мышечная слабость, увеличен риск падений

а также у пациентов с алкогольной поливисцеропатией — 48,8%.

Следовательно, остеопороз часто встречается у больных с хроническими соматическими заболеваниями. При этом существует целый ряд патогенетических взаимосвязей (табл. 1), в частности с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) — самыми распространенными соматическими болезнями, где немаловажную роль отводят эндотелиальной дисфункции. Последняя ассоциирована с дефицитом оксида азота, роль которого не вызывает сомнений в патогенезе кардиоваскулярных заболеваний, а в развитии остеопороза связана со снижением синтеза и дифференцировки остеобластов.

В последние 2–3 года внимание профессионального медицинского сообщества приковано к вопросу роли кальция и витамина D₃ в клинической практике. От опасений по поводу возникновения мочекаменной болезни и кальцификации атеросклеротических бляшек и сосудов до сведений о снижении смертности у пациентов, получающих препараты кальция и витамина D₃, — вот трехлетний диспут международных экспертов.

Таблица 2

Физиологическая роль кальция и патофизиологические последствия дефицита кальция

Орган	Физиология	Патофизиология
Сердце	Дефицит электрической активности проводящих путей сердца; отсутствие адекватного сокращения и расслабления сердечной мышцы	Нарушения ритма сердца, прогрессирование хронической сердечной недостаточности, коронарная недостаточность
Сосуды	Отсутствие адекватного сокращения и расслабления мышечной системы сосудов, увеличение образования пенных клеток	Увеличение жесткости сосудистой стенки, прогрессирование эндотелиальной дисфункции
Поджелудочная железа	Участие в секреции инсулина	Дефицит инсулина, инициация и прогрессирование инсулинорезистентности

Последние два года широко обсуждается роль дефицита витамина D₃ в развитии и прогрессировании кардиоваскулярной патологии, что с позиции полиморбидности пациентов с высоким риском остеопоротических переломов требует отдельного обсуждения роли указанных препаратов в терапии полиморбидных больных.

В качестве доказательной базы эффективности комбинированной терапии кальцием и витамином D₃ следует привести данные метаанализов рандомизированных клинических исследований (РКИ), объединивших сведения об эффективности кальция и витамина D₃ у 369968 пациентов [9, 12].

Общие выводы указанных метаанализов: применение кальция и витамина D₃ в сравнении с плацебо позволило сократить потери костной массы у пациентов — относительный риск (RR) составил 0,76 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,62–0,91).

При оценке всех конечных точек (потеря МПК, переломы бедра, внепозвоночные переломы) РКИ у 369968 пациентов был выявлен положительный эффект приема препаратов кальция и витамина D₃.

Одним из ключевых вопросов остается дозировка кальция и витамина D₃. Следует обратить особое внимание, что большинство рекомендаций (США, Великобритания, Шотландия, Франция, Италия и пр.) указывают именно комбинированные препараты, включающие кальций и витамин D₃ [1–6].

Таким образом, рекомендованными большинством профессиональных ассоциаций и доказанными дозами кальция является 1000 мг в сутки, витамина D₃ — 800 МЕ в сутки.

Учитывая полиморбидность современных пациентов, следует отметить, что кальций является «универсальным» микроэлементом, играющим ключевую роль в большинстве биохимических и физиологических реакций.

Существенные процессы и эффект в отношении развития некоторых патофизиологических механизмов представлен в табл. 2.

Как видно из приведенных фактов, при дефиците кальция повышается риск заболеваний, связанных с атеросклерозом и инсулинорезистентностью, что имеет определенный клинический смысл в планировании стратегии фармакотерапии в указанных случаях.

В последние годы в европейских медицинских сообществах обсуждается вопрос возрастания риска сердечно-сосудистых катастроф и связанной с ними смерти пациентов, принимающих препараты кальция.

Наиболее значимым доказательным фактом может явиться метаанализ, опубликованный M.J. Bolland в 2010 г. [7]. Метаанализ включал 26 исследований, с общим числом 20072 пациента.

Из представленных данных практический врач делает вывод о некотором возрастании сердечно-сосудистой смертности у больных, получающих препараты кальция. Однако следует упомянуть, что речь идет только лишь об исследованиях, в которых пациенты не получали витамин D₃. В данный метаанализ было включено лишь одно исследование [13], в котором кальций был назначен с витамином D₃. Это исследование не демонстрировало увеличение рисков кардиоваскулярных событий и смерти. В данной работе риск основных сердечно-сосудистых событий и смерти не отличался от группы плацебо.

Авторы делают особый акцент в заключительных выводах: некоторое возрастание сердечно-сосудистой смертности при приеме препаратов кальция без витамина D₃.

В другом анализе тот же профессор [8] демонстрирует, что дозы кальция 1000 мг/сут в исследовании WHI (общее число больных — 36282) не продемонстрировали значимого влияния на сердечно-сосудистые события — риск основных кардиоваскулярных катастроф и смерти был ниже в сравнении с группой плацебо.

В ином исследовании профессора В. М. Tang [9] особо подчеркивается роль назначения именно комбинированного препарата кальция и витамина D₃ для профилактики и лечения остеопороза, поскольку монотерапия тем или иным в большинстве анализируемых РКИ всегда хуже, чем комбинация.

Таким образом, при принятии решения о назначении препаратов кальция необходимо выбирать комбинированные препараты, содержащие кальций и витамин D₃, где суточные дозы кальция будут не менее 1000 мг (максимум из двух таблеток).

Наиболее интересной темой для обсуждения является роль витамина D₃ в развитии целого ряда социально-значимых заболеваний.

Суммируя известные литературные и собственные данные, следует выделить приоритетные патологии, ассоциированные с дефицитом витамина D₃:

- мышечная слабость (саркопения);
- падения;
- сахарный диабет;
- онкологические заболевания;
- нарушения иммунной системы;
- артериальная гипертензия и другие ССЗ;
- высокая смертность.

Значительное количество исследований зарубежных авторов показывает взаимосвязь дефицита витамина D₃ с заболеваниями, непосредственно не связанными с костной тканью.

Несомненна связь дефицита витамина D₃ с сердечно-сосудистыми заболеваниями и артериальной гипертензией. Снижение концентрации витамина D₃ связано с увеличенным риском метаболического синдрома, включая артериальную гипертензию. Нормализация уровня витамина D₃ может уменьшить систолическое артериальное давление и таким образом уменьшить риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Также в исследованиях продемонстрировано, что коррекция дефицита витамина D₃ предотвращает дальнейшую гипертрофию кардиомиоцитов у больных с артериальной гипертензией.

Поскольку дефицит витамина D₃ влияет на кардиотонические свойства и сосудистую модернизацию, артериальная гипертензия, возможно, увеличивает отрицательные воздействия дефицита витамина D₃ на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, экспериментальные и клинические данные пред-

полагают, что дефицит витамина D₃ непосредственно вызывает развитие артериальной гипертензии.

Какова же распространенность дефицита витамина D₃ у отечественных пациентов с соматической патологией? Для ответа на этот вопрос нами было предпринято исследование распространенности недостаточности витамина D₃ у больных в терапевтическом стационаре.

Нами было обследовано 134 пациента, из них 44 (32,8%) мужчины, средний возраст $51,6 \pm 15,2$. Средний индекс массы тела у больных составил $28,2 \text{ кг/м}^2$.

Среди соматических заболеваний в большинстве случаев констатированы сердечно-сосудистые болезни — 126 (94,02%). Все пациенты имели артериальную гипертензию, а у 24 (17,9%) в т.ч. и ИБС, постинфарктный кардиосклероз, хроническую сердечную недостаточность II–III функциональных классов.

У 18 (13,4%) пациентов отмечался СД 2-го типа в качестве фоновой патологии. Среди других болезней отмечены заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, реж в сочетании с хроническим холециститом) в 16,4% случаев и ХОБЛ — у 14,2% больных.

При анализе суточного потребления кальция у исследуемых было обнаружено, что все пациенты получают крайне низкое его количество — среднее потребление составило $278,4 \pm 117,4$ мг в сутки (рекомендованное потребление кальция — 1000–1500 мг в сутки).

Следует заметить, что потребление кальция разнилось у мужчин и женщин:

- мужчины — $196,3 \pm 148,4$ мг/сут;
- женщины — $360,5 \pm 86,7$ мг/сут.

Объективных причин столь низкого потребления кальция было несколько:

- 47 (35,1%) пациентов — не потребляют молочных продуктов (включая сыры);
- 56 (41,8%) — потребляют зелень лишь в летнее время;
- 73 (54,5%) — потребляют морскую рыбу реже 1 раза в неделю;
- 68 (50,7%) — редко употребляют орехи, сухофрукты и т.п.

Однако следует признать, что низкое потребление кальция неоспоримо требует дополнительного ежедневного назначения препаратов кальция.

Среди всех обследованных лишь у 4 пациентов уровень витамина D₃ соответствовал референсным значениям, в соответствии с рекомендациями Международного фонда остеопороза (2010 г.) — более 75 нмоль/л, составив в среднем 86,7 нмоль/л. В целом более 97% пациентов с хроническими соматическими заболеваниями имеют низкое значение концентрации витамина D₃.

Среднее значение уровня 25-гидроксивитамина D (25 (ОН) D) в сыворотке крови составило $43,4 \pm 7,6$ нмоль/л, при этом среди пациентов до 50 лет — $47,8 \pm 9,2$ нмоль/л.

Среди наших пациентов 56 человек были в возрасте до 50 лет, средний возраст составил $43,7 \pm 4,5$ года. Здесь 3 (5,4%) пациента не имели дефицита витамина D₃, в то время как в группе старше 50 лет (здесь средний возраст составил $63,2 \pm 5,7$ года) лишь 1 (1,3%) больной не имел дефицита витамина D₃.

У ряда пациентов (n = 34) была констатирована гиперхолестеринемия, среднее значение общего холестерина крови составило $7,1 \pm 0,9$ ммоль/л. Нами выявлена достоверная ($r = -0,23$, $p = 0,04$) отрицательная корреляция между уровнем общего холестерина и уровнем витамина D₃.

Среди больных СД 2-го типа (n = 18) нами также получена достоверная ($r = -0,34$, $p = 0,043$) отрицательная корреляция между уровнем глюкозы крови и уровнем витамина D₃.

При анализе денситометрии (центральная денситометрия, аппарат Lunar DPX BRAVO) у пациентов в 51 (38,1%) случае диагностирован остеопороз, а в 62 (46,3%) — остеопения (здесь среднее значение по общему Т-критерию в позвоночнике составило $-1,9$ SD).

У всех пациентов с диагностированной потерей минеральной плотности кости был констатирован дефицит витамина D₃.

Таким образом, практически все пациенты с хроническими соматическими заболеваниями имеют дефицит витамина D₃. При этом отмечен значительный дефицит витамина D₃: среднее значение — 43,4 нмоль/л, при норме не менее 75 нмоль/л.

Нами обнаружены отрицательные корреляции между уровнем витамина D₃ и общим холестерином крови, глюкозой крови. У большинства больных выявлена потеря минеральной плотности кости.

Следовательно, полученные нами данные свидетельствуют о необходимости коррекции дефицита витамина D₃ у пациентов с соматической патологией.

Следует предположить, что назначение витамина D₃ приведет к снижению смертности больных с соматической полиморбидностью. Об этом свидетельствует один из последних метаанализов [10], включивший более 50 РКИ, с общей численностью больных — 94 148 человек, в основном это были пожилые женщины.

Было продемонстрировано, что назначение холекальциферола (витамин D₃) действительно приводит к снижению смертности (ОР = 0,94, 95% ДИ 0,91 до 0,98; 74 789 участников, 32 испытаний). Данный факт не был подтвержден для альфакальцидола, кальцитриола и витамина D₂.

Таким образом, для создания эффективной концентрации витамина D₃ у пациента и достижения фармакологических эффектов (в т.ч. и снижение смертности) необходимо назначение препаратов, содержащих холекальциферол.

Однако необходимо уточнить, что большинство контролируемых исследований демонстрирует значительно большие доказательства снижения смертности при применении комбинированных препаратов кальция и витамина D₃.

Наиболее важным вопросом для практикующего врача является конкретный выбор препарата кальция и витамина D₃ из огромного числа схожих лекарств, предлагаемых на фармацевтическом рынке.

Первый критерий — анализ РКИ в отношении состава и доз кальция и витамина D₃:

- Вышеизложенный материал продемонстрировал, что наиболее доказанным являются комбинированные препараты кальция и витамина D₃.
- Наиболее доказанными дозами кальция и витамина D₃ являются 1000 мг/800 МЕ в сутки соответственно.

Второй критерий — назначение лекарств. К сожалению, большинство форумов в интернете пестрят рекомендациями по назначению препаратов, содержащих устричный кальций и т.п. Большинство из подобных препаратов содержат кальция не более 100 мг, при этом рекомендованными дозами является 3–4 таблетки в сутки. Учитывая крайне низкую биодоступность кальция из предлагаемой формы, следует предположить, что его содержания все равно будет недостаточно.

Третий критерий — анализ фармакокинетических и структурных особенностей препарата. При выборе указанного препарата необходимо четко представлять, что витамин D₃ малоустойчив к действию света, легко окисляется. Поэтому витамин D₃ должен стабилизироваться жирными ингредиентами (растительными маслами) или антиоксидантами. Этим критериям удовлетворяет препарат Кальций-D₃ Никомед Форте:

- комбинированный препарат;
- 2 таблетки препарата в сутки — кальций/витамин D₃ — 1000 мг/800 МЕ;
- витамин D₃ находится в твердой инкапсулированной форме, защищающей от взаимодействия с остальными компонентами препарата, стабилизирован несколькими жирными ингредиентами и антиоксидантами.

Анализ РКИ [12] демонстрирует, что на сегодня накоплены доказательства при исследовании комбинированных препаратов кальция и витамина D₃ у 356 724 (!) пациентов. Следует отметить, что примерно трети пациентов был назначен Кальций-Д₃ Никомед Форте.

Одно из последних исследований, опубликованных Karkkainen et al. (Osteoporos Int. 2010; 21: 2047–2055), с трехлетним наблюдением за эффективностью препарата Кальций-Д₃ Никомед Форте (было 267 пациентов в группе исследования и 306 в группе контроля), продемонстрировало 30% снижение риска всех переломов ($p = 0,034$).

Касаясь фармакологической коррекции дефицита витамина D₃, с практической точки зрения необходимо соблюдение главного критерия выбора препарата — высокое содержание D₃ в препарате (не менее 400 МЕ). Поскольку, в соответствии с позицией Международного фонда остеопороза, который в мае 2010 г. опубликовал экспертный консенсус, суточная потребность в витамине D₃ составляет 800–1000 МЕ.

Таким образом, опубликованные за последний год исследования и метаанализы демонстрируют растущий интерес к комбинированным препаратам кальция и витамина D₃. Метаанализы, включающие более 360 000 пациентов, подтверждают эффективность препаратов в профилактике остеопоротических переломов и удовлетворительный профиль безопасности. Однако монотерапия кальцием может несколько увеличивать сердечно-сосудистый риск, но в сочетании с витамином D₃ данный факт не подтверждается.

Учитывая патофизиологическую роль дефицита витамина D₃ в развитии иной соматической патологии, а также высокую распространенность дефицита витамина D₃ среди пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями, следует предполагать, что назначение комбинированных препаратов кальция (в суточной дозе — 1000 мг) и витамина D₃ (в суточной дозе не менее 800 МЕ) окажется полезным не только в профилактике остеопоротических переломов, но и в стратегическом ведении пациентов с соматической полиморбидностью. ■

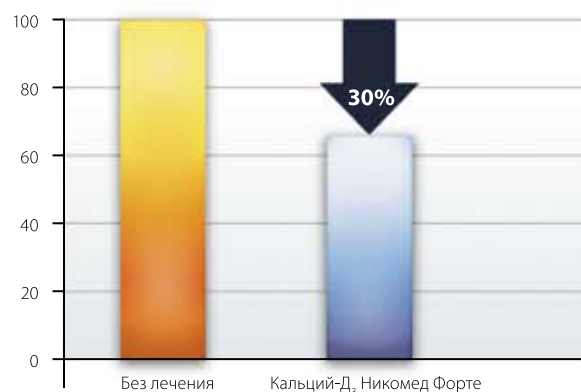
Литература

1. National Institute for Health and Clinical Excellence // Technology Appraisal 160. 2008, October (amended January 2010).
2. National Institute for Health and Clinical Excellence // Technology Appraisal 161. 2008. October (amended January 2010).
3. IMS BPI Data. 2010, September.
4. National Osteoporosis Guideline Group. Osteoporosis: clinical guideline for prevention and treatment // Executive Summary. Updated July 2010.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Osteoporosis. A National Clinical Guideline. SIGN 71. June 2003.
6. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
7. Bolland M. J., Avenell A., Baron J. A., Grey A., MacLennan G. S., Gamble G. D., Reid I. R. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis // BMJ. 2010; 341: c. 3691.
8. Bolland M. J., Grey A., Avenell A., Gamble G. D., Reid I. R. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis // BMJ. 2011; 342 (apr19): d2040.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

КАЛЬЦИЙ-Д₃ НИКОМЕД ФОРТЕ

2 таблетки в сутки – доказано
снижает риск переломов¹



1. Salooja et al JBMR, Vol. 25, No. 7, July 2010, pp 1487–1495

Женщины 65-71 лет, амбулаторное наблюдение
в течение 3-х лет

Кальций-Д₃ Никомед Форте (n = 1586) 2 таблетки в сутки
Группа контроля (n = 1609) не получающие терапии

- Большинство врачей России доверяет препарату Кальций-Д₃ Никомед/ Кальций-Д₃ Никомед Форте²

- Оптимальная доза компонентов в двух таблетках в день

- Норвежское качество

2. Комкон-фарма. Приндекс. 2009/
Comcon-pharma. Prindex. 2009.



Nycomed: a Takeda Company

Информация для специалистов здравоохранения. Препарат зарегистрирован в РФ П N013478/01 от 29.12.2006, П N013355/01 от 29.12.2006.

ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ» 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр.1, тел/факс +7(495)933-55-11/502-16-25. www.nycomed.ru, www.calciumD3.ru, www.osteoporosis.ru

Кальций-Д₃ никомед Форте. Регистрационный номер: П N013355/01. Состав на одну таблетку. Активные компоненты: кальций карбонат — 1250 мг (эквивалентно элементарному кальцию — 500 мг), колекальциферол (витамин D₃) — 10мкг (400 МЕ) в виде концентрата колекальциферола 4 мг. Показания к применению: для профилактики и комплексной терапии остеопороза и его осложнений (переломы костей); для восполнения дефицита кальция и/или витамина D₃. Противопоказания: гиперкальциемия (повышенная концентрация кальция в крови); гиперкальциурия (повышенное содержание кальция в моче); нефропатия; гипервитаминоз витамина D; повышенная чувствительность к компонентам препарата; тяжелая почечная недостаточность; активный туберкулез; саркоидоз. Препарат в лекарственной форме таблетки не применяется у детей в возрасте до 3-х лет. Препарат не должен назначаться пациентам с фенилкетонурией, наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозно-галактозной мальабсорбцией или сахарно-изомальтозной недостаточностью. Применение с осторожностью: беременность; период лактации; почечная недостаточность. Побочное действие: Аллергические реакции, дисфункция желудочно-кишечного тракта (запоры или диарея, метеоризм, тошнота, боль в животе), гиперкальциемия и гиперкальциурия (повышенное содержание кальция в крови или моче). Способ применения и дозы. Взрослым: для профилактики остеопороза — по 1 таблетке 2 раза в день; в комплексной терапии остеопороза — по 1 таблетке 2–3 раза в день. Для восполнения дефицита кальция и витамина D₃ взрослым и детям старше 12 лет — по 2 таблетки в день. Детям с 3 до 12 лет — по 1 таблетке в день или по назначению врача. Таблетки можно разжевывать или рассасывать и принимать во время еды. Дата выхода рекламы: февраль 2012 года.

Субклиническое поражение почек у пациентов с ревматоидным артритом

А. П. Ребров, доктор медицинских наук, профессор

М. А. Тяпкина

Е. В. Волошинова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов

Ключевые слова: ревматоидный артрит, заболевание суставов, атеросклеротическое поражение сосудов, кардиоренальный континуум, нарушения функции почек, скорость клубочковой фильтрации, тубулоинтерстициальная ткань, альбуминурия, фактор риска, сопутствующая патология.

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических заболеваний суставов. У большинства пациентов РА приводит к быстрой потере временной и стойкой трудоспособности и сокращению продолжительности жизни [1]. Несмотря на несомненные успехи в лечении РА, приведшие к снижению инвалидности и улучшению качества жизни, это не повлекло за собой существенного увеличения продолжительности жизни пациентов [2]. В настоящее время убедительно доказано, что основной причиной преждевременной летальности при РА (примерно 40–50% случаев) являются заболевания сердечно-сосудистой системы, обусловленные атеросклеротическим поражением сосудов [3]. При этом кардиоваскулярные осложнения развиваются у пациентов с РА на 10 лет раньше, чем в общей популяции [4]. В многочисленных исследованиях подчеркивается важная роль традиционных факторов риска (артериальная гипертензия, дислипидемия, курение и др.) в развитии атеросклеротического поражения сосудов при РА [5]. В то же время увеличение частоты сосудистых катастроф у этой категории больных невозможно объяснить действием только традиционных факторов риска [6]. По мнению большинства исследователей, основную роль в увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений у больных РА играют общие иммуновоспалительные механизмы, лежащие в основе патогенеза РА и атеросклероза [7, 8]. Однако и наличие хронического воспаления не в полной мере объясняет раннее развитие атеросклероза при РА. Например, Vaudo и соавт. [9] обнаружили ранние проявления атеросклеротического процесса у пациентов молодого и среднего возраста с низкой активностью заболевания, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и традиционных факторов риска развития кардиоваскулярных осложнений. Поэтому вопрос поиска новых предикторов сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов РА остается актуальным и в настоящее время.

В последние годы большое внимание исследователей уделяется кардиоренальным взаимоотношениям. Результаты эпидемиологических и популяционных исследований свидетельствуют о том, что даже самые ранние субклинические нарушения функции почек являются независимыми факторами риска кардиоваскулярных событий и смерти. В качестве «почечных» маркеров неблагоприятного прогноза в рамках кардиоренального континуума в настоящее время рассматриваются снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышение мочевого экскре-

ции альбумина [10–12]. Таким образом, внимание клиницистов сконцентрировано в первую очередь на поражении клубочкового аппарата почки. Однако в последние годы появляется все больше данных о важности оценки состояния и тубулоинтерстициальной ткани почек, которая, по мнению ряда исследователей, вовлекается в патологический процесс при сердечно-сосудистых заболеваниях зачастую раньше клубочкового аппарата [13–15].

Поражение почек при РА традиционно рассматривается в рамках АА-амилоидоза и лекарственной нефропатии, то есть ассоциируется в представлении большинства практикующих врачей с длительным, тяжелым течением заболевания, требующим приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в больших дозах. Однако субклиническое поражение почек при РА может развиваться и у пациентов с более ранними стадиями заболевания, что в реальной клинической практике зачастую остается не диагностированным. В то же время ранняя диагностика поражения почек у пациентов с РА чрезвычайно важна. Выявление почечной дисфункции на ранних этапах позволило бы своевременно проводить коррекцию терапии и улучшить прогноз пациентов с РА, прежде всего за счет уменьшения сердечно-сосудистого риска.

Целью данного исследования явилось изучение субклинического поражения почек у пациентов с РА.

Материалы и методы

Проведен анализ встречаемости хронической болезни почек (ХБП) у 301 пациента с РА, находившегося на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» Саратова в 2010 году (первая группа). В исследование включались все поступившие больные РА — был проведен скрининг пациентов на наличие поражения почек. Диагноз РА был установлен на основании диагностических критериев Американской коллегии ревматологов (1987). Для оценки функционального состояния почек у всех пациентов определялся креатинин сыворотки крови по методу Яффе на автоматическом биохимическом анализаторе BM/Hitachi 912 Analyzer с использованием реагентов фирмы «Диакон-ДС», исследовались общий анализ мочи, суточная протеинурия, выполнялись проба Нечипоренко, проба с сухоядением, УЗИ почек, у части больных — дуплексное исследование почечных артерий. СКФ рассчитывалась по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Для определения активности РА использовался индекс активности DAS28 (Disease Activity Score). Определялась клиническая и рентгенологическая стадия по Steinbrocker, учитывалось наличие системных проявлений. Оценивались осо-

бенности сопутствующей патологии, прежде всего сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем.

После проведения скринингового исследования была создана группа из 50 пациентов РА в возрасте от 18 до 60 лет (вторая группа). Критериями исключения из этой группы явились любая сопутствующая патология почек, заболевания, приводящие к развитию вторичной нефропатии, артериальная гипертензия III стадии, хронические заболевания в стадии обострения, беременность, онкологические заболевания. У пациентов этой группы, помимо вышеперечисленных исследований, дважды (с разницей в 3 месяца) проводилась количественная оценка мочевой экскреции альбумина иммунотурбидиметрическим методом. Рассчитывалось отношение альбумин/креатинин (Ал/Кр) в утренней порции мочи. Экскреция альбумина с мочой считалась повышенной при показателе Ал/Кр более 17 мг/г у мужчин и более 25 мг/г — у женщин [10]. Для оценки наличия и выраженности тубулоинтерстициальной дисфункции исследовались уровень альфа-1-микроглобулина и ферментурии: содержание фермента щеточной каемки эпителия канальцев — гамма-глутаматтранспептидазы (ГГТП) и цитоплазматического фермента канальцев — лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в разовой порции мочи [16]. Количественная оценка мочевой экскреции альфа-1-микроглобулина проводилась иммунотурбидиметрическим методом. Рассчитывалось отношение альфа-1-микроглобулин/креатинин (альфа-1-МГ/Кр) утренней порции мочи (мг/г креатинина). Определение содержания ферментов ГГТП, ЛДГ в моче проводилось на биохимическом анализаторе BM/Hitachi 912 Analyzer с использованием реагентов фирмы «Диакон-ДС». Исследовалась утренняя порция мочи, показатели пересчитывались на 1 ммоль креатинина мочи.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение; для описания признаков, распределение которых отличается от нормального, указывали медиану, нижний и верхний квартили. Для сравнения двух групп применяли метод сравнения Манна–Уитни. Корреляцию изучали с помощью метода Спирмена. Для анализа ассоциаций качественных признаков осуществлялось построение таблиц сопряженности и подсчет критерия χ^2 . Сравнение относительных частот в двух группах проводилось при построении таблицы 2×2 (критерий χ^2 с поправкой Йетса). Различия и корреляционные взаимосвязи считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди включенных в скрининговое исследование больных (первая группа) преобладали женщины — 236 (78,4%) из 301 пациента. Медиана возраста составила 55 лет (интерквартильный размах от 48 до 63). Большинство пациентов имели высокую степень активности заболевания, высокий функциональный класс, поздние клиническую и рентгенологическую стадии, были серопозитивны. Среди пациентов второй группы также преобладали женщины — 42 (82%) из 51 пациента, средний возраст составил $46,3 \pm 12,2$ года. Большинство пациентов этой группы были серопозитивны, имели умеренную степень активности, III рентгенологическую и развернутую клиническую стадии.

При проведении скрининга у 56 (18,6%) пациентов из 301 установлена нормальная СКФ более 90 мл/мин/1,73 м², СКФ в диапазоне от 60 до 89 мл/мин/1,73 м² — у 184 (61,1%) больных, а СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² выявлена у 61 (20,3%) пациента (табл. 1). Средний возраст пациентов первой группы

Частота встречаемости различной СКФ у больных ревматоидным артритом разного возраста

Таблица 1

СКФ	Общая группа по возрасту, n = 301	Пациенты моложе 60 лет, n = 196	Пациенты старше 60 лет, n = 105
Более 90 мл/мин/1,73 м ²	56 (18,6%)	51 (26%)	5 (4,7%)* ¹
60–89 мл/мин/1,73 м ²	184 (61,1%)	121 (61,7%)	63 (60%)
Менее 60 мл/мин/1,73 м ²	61 (20,3%)	24 (12,3%)	37 (35,3%)* ¹

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ¹ достоверность различий частоты встречаемости по сравнению с больными моложе 60 лет; * $p < 0,001$ (критерий χ^2 с поправкой Йетса).

Протеомика мочи и ферментурия у пациентов с РА и у лиц группы контроля

Таблица 2

Показатель	Пациенты с РА, n = 50	Контроль, n = 20	P
Ал/Кр, мг/г	43,8 [18; 117]	27,8 [19,8; 32]	0,03
альфа-1-МГ/Кр, мг/г	25,9 [15,2; 40,1]	11,3 [10,1; 12,4]	< 0,001
ГГТП/Кр, ЕД/ммоль	3,19 [1,87; 6,43]	2,19 [1,8; 2,8]	0,04
ЛДГ/Кр, ЕД/ммоль	3,21 [1,63; 5,92]	2,1 [1; 3,7]	0,07

Примечание: Ал/Кр — альбумин/креатинин; альфа-1-МГ/Кр — альфа-1-микроглобулин; ГГТП/Кр — ГГТП/креатинин; ЛДГ/Кр — ЛДГ/креатинин.

составил $43,5 \pm 12,6$ года, второй группы — $54,9 \pm 11,6$ года, третьей группы пациентов — $62,0 \pm 9,7$ года. Средний возраст пациентов в трех группах существенно различался ($p < 0,001$).

При построении сопряженных таблиц и анализе с помощью критерия χ^2 по методу Пирсона выявлено, что частота встречаемости нарушений СКФ сопряжена с клинической стадией ($p = 0,019$), активностью РА ($p = 0,0392$), с наличием сопутствующей патологии, влияющей на функциональное состояние почек ($p < 0,001$).

Анализ сопутствующей патологии показал, что 181 (60,1%) пациент страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическое поражение мозговых, периферических артерий), 78 (25,9%) пациентов имеют различные заболевания почек и мочевыводящей системы (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, аномалии развития и расположения почек и др.), 20 (6,6%) пациентов страдают сахарным диабетом. Только у 95 (31,5%) пациентов из 301 не выявлена значимая сопутствующая патология, способная оказывать влияние на функциональное состояние почек (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек и мочевыводящей системы, сахарный диабет, подагра). Среди пациентов без сопутствующей патологии 32 (33,6%) больных РА имеют СКФ более 90 мл/мин/1,73 м², что встречается достоверно чаще, чем среди пациентов с сопутствующими заболеваниями (10,3%, $p < 0,001$). Среди больных с сопутствующей патологией снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² выявлялось чаще, чем среди пациентов без заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек ($p < 0,05$).

Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² выявлено у 61 (20,3%) пациента из 301; сопутствующая почечная патология при СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² установлена у 60 (20%) пациентов из 301; мочевого синдрома и снижение удельной плотности мочи, сохраняющиеся более 3 месяцев, — у 134 (44,5%) пациентов без заболеваний почек и со СКФ более 60 мл/мин/1,73 м². Таким образом, наличие критериев, достаточных для диагностики ХБП (по классификации K/DOQI, 2007), выявлено у 255 (84,7%) пациентов из 301 обследованного больного. В зависимости от стадии ХБП пациенты первой группы распределились сле-

дующим образом: 1-я стадия выявлена у 43 (16,8%) больных, 2-я стадия — у 151 (59,2%) пациента, 3-я — у 59 (23,3%) больных, а 4-я стадия — у 2 (0,7%) пациентов.

При изучении содержания микропротеинов и ферментов мочи у пациентов РА без сопутствующих заболеваний почек (вторая группа) выявлено, что уровни альбумина, альфа-1-микроглобулина и ГГТП мочи статистически значимо отличаются от их уровней у лиц контрольной группы, сопоставимой по возрасту и полу (табл. 2). Повышение мочевого экскреции альбумина выявлено у 38 (76%) пациентов из 50, маркеров канальцевой дисфункции — у 43 (86%) пациента. Это свидетельствует о наличии и клубочкового, и канальцевого повреждения у пациентов с РА.

При анализе выраженности тубулоинтерстициальных расстройств в зависимости от степени альбуминурии выявлено, что даже у пациентов с нормоальбуминурией [10] статистически значимо повышен уровень альфа-1-микроглобулина по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о наличии поражения канальцев даже на столь ранней стадии. По мере увеличения степени альбуминурии происходит дальнейшее повышение уровня альфа-1-микроглобулина, отмечается статистически значимое повышение фермента щеточной каймы эпителия канальцев почек — ГГТП, что свидетельствует о прогрессировании тубулоинтерстициальных расстройств. При появлении макроальбуминурии (протеинурии), говорящей о выраженных изменениях в клубочковом аппарате, отмечается статистически достоверное повышение и цитоплазматического фермента эпителия канальцев — ЛДГ. Это свидетельствует о тяжелом поражении канальцевого эпителия, вплоть до некроза клеток [16].

При изучении особенностей повреждения почек в зависимости от длительности основного заболевания выявлено, что у пациентов, страдающих РА продолжительностью до одного года, содержание микропротеинов и ферментов мочи не отличается от их содержания у лиц контрольной группы. При длительности заболевания от 1 года до 5 лет отмечается повышение только уровня альфа-1-микроглобулина ($p < 0,01$). При длительности заболевания РА от 5 до 10 лет отмечено дальнейшее нарастание уровня альфа-1-микроглобулина, появляется микроальбуминурия и значимо нарастает мочевого экскреция ГГТП. При анализе особенностей канальцевого и клубочкового повреждения в зависимости от рентгенологической стадии, функционального класса РА выявлены аналогичные тенденции.

Таким образом, при проведении скрининга у 84,7% пациентов с РА установлено наличие ХБП, что значительно превышает частоту встречаемости ХБП в общей популяции [17]. По данным скринингового исследования основную часть больных с ХБП (44,5%) составляли пациенты, имеющие только изменения в анализах мочи (снижение удельного веса, протеинурия, повышение содержания клеточных элементов крови в моче) при сохранной СКФ. Наиболее часто (59,2%) у больных РА, имеющих ХБП, выявлялась 2-я стадия почечного заболевания. Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² выявлено у 61 (20,3%) пациента первой группы, что встречается чаще, чем в общей популяции [17]. Выявлена взаимосвязь между СКФ и клинической стадией РА, активностью заболевания, функциональным классом, наличием сопутствующей патологии почек и заболеваний сердечно-сосудистой системы. При этом значение кардиоваскулярной патологии в снижении функции почек сопоставимо с заболеваниями самих почек и мочевыводящих путей.

Повышение мочевого экскреции альбумина у пациентов с РА без сопутствующих заболеваний почек выявлено у 76% пациентов, что значительно превосходит общепопуляционный уровень [17]. Поражение тубулоинтерстиция зафиксировано у 82%

пациентов этой группы. Повышение маркеров канальцевой дисфункции опережает повышение уровня традиционного маркера клубочкового поражения — мочевого экскреции альбумина. По мере прогрессирования патологического процесса нарастание клубочковой и канальцевой дисфункции происходит параллельно. Повышение содержания альбумина, альфа-1-микроглобулина, ГГТП мочи отмечалось при отсутствии изменений в рутинных анализах мочи. Снижение удельного веса опережало другие изменения в общем анализе мочи.

Наиболее значимая взаимосвязь выраженности повреждения почек была выявлена с рентгенологической стадией РА, частотой и длительностью приема НПВС, уровнем артериального давления у пациентов. Выраженность тубулоинтерстициальной дисфункции, повреждения почек имеет определенную взаимосвязь с прогрессированием костных изменений, нарастанием функционального класса РА, длительностью приема НПВС и базисной терапии, наличием системных проявлений, то есть с особенностями течения заболевания, а не с его длительностью как таковой и с возрастом больных. Артериальная гипертензия, анемия, дислипидемия несомненно оказывают негативное влияние на состояние почек.

Выводы

1. Субклиническое поражение почек выявляется у большинства пациентов с РА, встречаемость традиционных «почечных» маркеров сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов превосходит общепопуляционный уровень.
2. Наиболее ранним маркером повреждения почек при РА является альфа-1-микроглобулин, повышение его уровня отмечается в среднем при длительности заболевания от года до 5 лет.
3. Для своевременной диагностики поражения почек всем пациентам с РА, независимо от тяжести и длительности заболевания, необходимо, помимо определения традиционных «почечных» маркеров сердечно-сосудистого риска — СКФ, мочевого экскреции альбумина, оценивать состояние тубулоинтерстициальной ткани.
4. С целью оптимальной нефропротекции необходимо своевременно выявлять и проводить лечение анемии, дислипидемии, артериальной гипертензии. ■

Литература

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Е.Л. Насонов, В.А. Насонова (ред.) Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 290–331.
2. Boers M., Dijkman B., Gabriel S. et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis. Targeting cardiovascular comorbidity // *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 1734–1739.
3. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population — based study // *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 722–732.
4. Caplan M.J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis // *Current Opinion in Rheumatology.* 2006; 18: 289–297.
5. Goodson N.J., Silman A.J., Pattison D.J. et al. Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis // *Rheumatology.* 2004; 43: 731–736.
6. Никитина Н.М., Ребров А.П. Определение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом // *Терапевтический архив.* 2009; 6: 29–34.
7. Leuven S.L., Franssen R., Kastelein J.J. et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis // *Rheumatology.* 2008; 47: 3–7.
8. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // *Circulation.* 2002; 105: 1135–1143.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

Локальная терапия гонартроза препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы: влияние на качество жизни пациентов

А. С. Михайлова

О. В. Теплякова, кандидат медицинских наук, доцент

Л. А. Соколова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

Ключевые слова: остеоартроз, хроническое дегенеративное заболевание, местное воспаление, коленный сустав, синовиальная жидкость, гонартроз, рентгенологическая стадия, внутрисуставная инъекция, болевой синдром, волнообразное течение заболевания, оценка качества жизни.

Остеоартроз (ОА) является хроническим дегенеративным заболеванием суставов, сопровождающимся болью, функциональными ограничениями, снижением работоспособности и ухудшением качества жизни пациентов на длительный срок. Распространенность и тяжесть ОА коррелирует с возрастом больных. Так, в возрасте старше 70 лет остеоартрозом страдают 40–70% людей, из них 80% имеют ограничения в движении, 25% не могут справиться с ежедневными обязанностями, что приводит к значительным экономическим затратам как со стороны государства, так и со стороны пациента (В. А. Насонова, 2000; А. М. Лиля, 2003). Высокая распространенность данной патологии суставов определяет ее социальную значимость и необходимость совершенствовать возможности терапии.

В патогенезе остеоартроза принимают участие многочисленные факторы. В их числе дегенеративные изменения хрящевого матрикса, местное воспаление, нарушение целостности сустава как биомеханической структуры, генетическая предрасположенность к повышенному образованию определенных типов коллагена и ускорению апоптоза хондроцитов. Современные рекомендации Европейской лиги ревматологов, Американской коллегии ревматологов, Ассоциации ревматологов России по терапии ОА, наряду с приемом хондропротекторов, включают внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты, что патогенетически оправдано. Молекулы гиалуроновой кислоты (ГЛК), наравне с коллагеном II типа, входят в состав протеогликанов, являющихся важнейшим компонентом биоматрикса хряща и суставной жидкости и выполняющих lubricative и амортизационные функции [1]. В случае ОА наблюдается уменьшение концентрации, укорочение молекул ГЛК, что приводит к снижению вязкости синовиальной жидкости [2]. Концепция экзогенного введения ГЛК с заместительной целью легла в основу использования ее в качестве

структурно-модифицирующего в отношении гиалинового хряща препарата (L. J. Sandell, T. Aigner, 2001).

В настоящее время на фармацевтическом рынке России представлен ряд препаратов ГЛК для внутрисуставного применения (Остенил, Ферматрон, Синокрон, Синокрон форте, Гиалган, Дьюролан, Гиалюкс). Препараты отличаются не только фирмой-производителем, но и молекулярной массой гиалуроновой кислоты, ее концентрацией, количеством инъекций на курс лечения. Данные о сравнительной эффективности препаратов с различной молекулярной массой немногочисленны и преимущественно представлены оценкой болевых индексов, которые являются лишь одним из показателей, определяющих качество жизни (КЖ) пациентов [3, 4]. В целом концепция КЖ основана на многомерной оценке субъективных показателей, отражающих степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества [5]. В тех случаях, когда заболевание не ограничивает продолжительность жизни, именно КЖ приобретает главную цель в лечении.

Цель: изучить влияние локальной терапии препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы на показатели качества жизни больных гонартрозом с учетом рентгенологической стадии процесса.

Материалы и методы

В исследование включены больные гонартрозом, верифицированным согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (R. Altman, 1991). Все пациенты подписали информированное согласие на обследование и лечение. Критериями исключения из исследования явились: противопоказания к внутрисуставным инъекциям; гиперчувствительность к препаратам гиалуроновой кислоты и куриному белку; сахарный диабет; системные аутоиммунные заболевания; клинически значимая коморбидность; артриты с выраженными синовитами; когнитивные дисфункции и языковой барьер, ограничивающие проведение опроса.

Проведено проспективное наблюдение 90 пациентов, имевших II и III рентгенологические стадии гонартроза по Kellgren–Lawrence, прошедших внутрисуставный курс

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа (n = 60)	2-я группа (n = 30)
Средний возраст (годы)	60,6 ± 13,7	59,5 ± 15,5
Средний ИМТ (кг/м ²)	32,5 ± 4,6	32,6 ± 10,3
Муж./жен. (абс.)	3/57	2/28
II/III стадия остеоартроза (абс.)	28/32	15/15
ОФЗ исходно, баллы	34,1 ± 5,6	31,7 ± 9,3
ОПЗ исходно, баллы	45,6 ± 10,1	42,9 ± 9,1

Примечание: статистически значимых различий нет.

лечения препаратами ГЛК; из них 85 женщин, 5 мужчин, медиана возраста $62,3 \pm 12,6$ года, средний индекс массы тела (ИМТ) $32,9 \pm 4,5$ кг/м². В зависимости от применяемого препарата сформированы две группы пациентов. Первую группу составили 60 человек, которым назначался препарат Ферматрон (Healtech Ltd, Англия), содержащий 20 мг/2,0 мл 1% гиалуроновой кислоты с молекулярным весом 1100–1400 кДа. Курс лечения включал 5 еженедельных внутрисуставных инъекций в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Вторая группа состояла из 30 человек, которым, согласно инструкции по медицинскому применению препарата, выполнено три еженедельных инъекции препарата Синоком форте (1 мл, 2%

раствора гиалуроновой кислоты с молекулярным весом 2100 кДа; фирмы Stoma Pharma GmbH, Австрия). Инъекции проводились передним боковым доступом с соблюдением правил асептики.

Помимо общеклинических анализов (общий анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ), выполнялась рентгенография коленных суставов и их ультразвуковое исследование для выявления субклинического синовита, оценки менисков и толщины хрящей; измерялись антропометрические показатели (рост, вес пациента; оценивались нарушения анатомической структуры скелета).

Оценка КЖ больных проводилась с помощью вопросника SF-36, включающего шкалы физического функционирования (ФФ), ролевого физического функционирования (РФФ), боли (Б), общего здоровья (ОЗ) как составляющие показателя общего физического здоровья (ОФЗ), и шкалы жизнеспособности (Ж), социального функционирования (СФ), ролевого эмоционального функционирования (РЭФ), психического здоровья (ПЗ) как составляющие показателя общего психологического здоровья (ОПЗ) [6]. Анкетирование осуществлялось до начала курса локальной терапии, непосредственно после его завершения, а также через 3 и 6 месяцев. Критерием эффективности лечения было статистически значимое увеличение значений исследуемых показателей по сравнению с исходными. Пациенты, получавшие внутрисуставно Ферматрон и Синоком форте, были сопоставимы по половозрастным и клиническим характеристикам (табл. 1).

Таблица 2

Динамика показателей КЖ пациентов, получавших Ферматрон

Шкала SF-36	Когда оценивали	Рентгенологическая стадия гонартроза		p
		II (n = 28)	III (n = 32)	
ФФ	Исходно	65,3 ± 14,7	27,1 ± 10,6	< 0,001
	3 месяца	68,3 ± 20,3	36,5 ± 12,4	< 0,001
	6 месяцев	66,0 ± 25,3	35,3 ± 7,9	< 0,001
РФФ	Исходно	33,3 ± 12,1	25,0 ± 17,3	0,10
	3 месяца	53,3 ± 10,2*	21,1 ± 6,7	< 0,001
	6 месяцев	53,1 ± 11,0*	19,7 ± 5,7	< 0,001
Б	Исходно	48,3 ± 17,6	34,1 ± 17,3	< 0,005
	3 месяца	65,9 ± 20,5	49,7 ± 15,0	0,002
	6 месяцев	68,0 ± 23,8*	45,2 ± 14,2	< 0,001
ОЗ	Исходно	61,6 ± 12,5	44,7 ± 23,2	< 0,001
	3 месяца	64,7 ± 19,3	41,9 ± 15,5	< 0,001
	6 месяцев	61,1 ± 18,3	45,7 ± 18,6	0,002
Ж	Исходно	62,7 ± 14,8	41,1 ± 25,6	< 0,001
	3 месяца	70,3 ± 11,0	46,1 ± 18,9	< 0,001
	6 месяцев	70,0 ± 10,6	49,2 ± 20,1	< 0,001
СФ	Исходно	70,8 ± 25,3	44,6 ± 15,3	< 0,001
	3 месяца	80,0 ± 21,5	50,0 ± 31,8	< 0,001
	6 месяцев	84,4 ± 16,8	48,7 ± 19,9	< 0,001
РЭФ	Исходно	42,2 ± 12,4	42,9 ± 19,7	> 0,5
	3 месяца	71,1 ± 10,5*	35,1 ± 11,1	< 0,001
	6 месяцев	72,9 ± 17,8*	35,1 ± 9,1	< 0,001
ПЗ	Исходно	69,9 ± 19,6	60,8 ± 19,4	0,07
	3 месяца	71,2 ± 16,9	57,8 ± 19,7	0,01
	6 месяцев	70,3 ± 16,9	57,5 ± 20,6	0,01
ОФЗ	Исходно	39,4 ± 5,9	28,4 ± 10,8	< 0,001
	3 месяца	43,1 ± 11,6	32,2 ± 9,3	< 0,001
	6 месяцев	40,4 ± 12,2	31,9 ± 8,6	< 0,001
ОПЗ	Исходно	47,0 ± 11,7	43,9 ± 11,9	> 0,2
	3 месяца	51,4 ± 10,4	41,9 ± 10,3	< 0,001
	6 месяцев	53,8 ± 7,5	42,4 ± 11,2	< 0,001

Примечание: *p < 0,05. Разница достоверна при значениях p < 0,05.

Обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 6.0 с использованием стандартных методов описательной статистики. Данные представлены в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения ($M \pm StD$). Оценка достоверности различий между двумя средними показателями проведена с использованием t-критерия Стьюдента. Достоверными признаны различия при $p < 0,05$.

Конфликта интересов не зарегистрировано.

Результаты

1. Оценка влияния рентгенологической стадии гонартроза на эффективность локальной терапии Ферматроном.

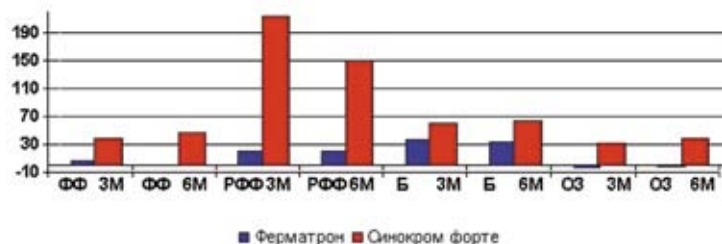
При анализе исходных показателей КЖ больных различными стадиями гонартроза выявлены достоверные различия отдельных шкал вопросника SF-36 (табл. 2). Так, пациенты, имеющие II рентгенологическую стадию ОА, по сравнению с больными III стадией, имели достоверно более высокие значения показателей по шкалам ФФ ($p < 0,001$), Б ($p < 0,005$), ОЗ ($p < 0,001$), Ж ($p < 0,001$) и СФ ($p < 0,001$) и не отличались по шкалам ПЗ ($p = 0,07$), РФФ ($p = 0,10$) и РЭФ ($p > 0,5$).

Для оценки влияния рентгенологической стадии гонартроза на эффективность локальной терапии Ферматроном проанализированы значения шкал вопросника SF-36 через 3 и 6 месяцев после курса (табл. 2). Показатель боли имел прирост на 36% и на 40% соответственно через 3 и 6 месяцев среди пациентов со II стадией заболевания; на 45% через 3 месяца и на 32% через 6 месяцев у больных III стадией гонартроза. Жизнеспособность увеличилась в группе больных II стадией на 12% через 3 месяца и сохранялась на достигнутом уровне через 6 месяцев; у пациентов с III стадией прирост показателя достигал 12% через 3 месяца и 19,7% через полгода. Существенных отличий в динамике Б и Ж у пациентов, имеющих различные рентгенстадии ОА, не выявлено.

За период наблюдения улучшились показатели ФФ пациентов с III стадией ОА: шкала имела прирост на 34% и 30% соответственно точкам контроля. Однако в группе больных II стадией гонартроза наблюдалось незначительное увеличение показателя на 4,5% через 3 месяца и возвращение к исходным данным через 6 месяцев.

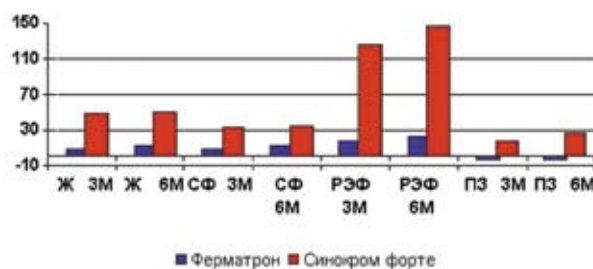
Локальная терапия гонартроза Ферматроном оказала положительное влияние и на социальное функционирование: показатель возрос на 13% через 3 месяца и на 19% через 6 месяцев у больных II стадией; увеличился по сравнению с исходным на 12% по истечении 3 месяцев и на 9% через 6 месяцев у больных III стадией.

Отличительной чертой пациентов с III стадией гонартроза явилось ухудшение по таким шкалам вопросника, как ролевое физическое функционирование и ролевое эмоциональное функционирование. В отличие от больных II стадией, имевших прирост показателя РФФ на 60%



Примечание: 3М — значение шкалы через 3 месяца; 6М — значение шкалы через 6 месяцев.

Рис. 1. Сравнительная динамика шкал показателя общего физического здоровья у пациентов, получивших локальную терапию гонартроза препаратами Ферматрон или Синокрот форте



Примечание: 3М — значение шкалы через 3 месяца; 6М — значение шкалы через 6 месяцев.

Рис. 2. Сравнительная динамика шкал показателя общего психического здоровья у пациентов, получивших локальную терапию гонартроза препаратами Ферматрон или Синокрот форте

через 3 месяца и на 59% через 6 месяцев, пациенты с III стадией продемонстрировали снижение значений показателей на 15% и 21% соответственно. Показатель РЭФ увеличился на 68% через 3 месяца и на 72% через 6 месяцев у больных II стадией, уменьшился на 18% через 3 месяца и сохранил свое значение через 6 месяцев у пациентов с III стадией.

Локальная терапия гонартроза Ферматроном не внесла существенных изменений в шкалы психического здоровья пациентов и их оценку общего здоровья за последние 4 недели, предшествующие опросам.

Показатели общего физического и общего психического здоровья пациентов являются обобщающими и рассчитываются на основании шкал, составляющих вопросник SF-36 [7]. Для пациентов со II стадией гонартроза динамика ОФЗ и ОПЗ через 3 месяца была одинаковой: оба показателя увеличились на 9,4%. Через 6 месяцев показатель ОФЗ превышал исходный на 2,5%; а показатель ОПЗ — на 14,5%. В группе больных III стадией ОПЗ изменилось незначительно по сравнению с исходным, но ОФЗ улучшилось на 13% и на 12% соответственно точкам контроля. Таким образом, локальная терапия гонартроза Ферматроном у пациентов со II стадией привела к стойкому улучшению ОПЗ, а у больных III стадией — к повышению ОФЗ.

2. Оценка влияния локальной терапии препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы на динамику показателей КЖ больных гонартрозом: сравнение Ферматрона и Синокрот форте.

Пациенты, получавшие внутрисуставно препараты Ферматрон и Синокрот форте, не имели достоверных различий в исходных значениях шкал вопросника

SF-36 (табл. 1). Однако динамика анализируемых показателей за период наблюдения свидетельствовала о сравнительно большей клинической эффективности препарата Синокром форте в отношении улучшения показателей ОФЗ и ОПЗ (рис. 1 и 2 соответственно). Так, в группе лечения Ферматроном средние значения показателей по сравнению с исходными увеличились для шкалы ФФ на 7,2% через 3 месяца и на 2% через 6 месяцев; для шкалы РФФ на 20% в обе точки наблюдения; для шкалы Б на 37% и на 34% соответственно через 3 и 6 месяцев. Оценка ОЗ несколько уменьшилась за время наблюдения: -3% через 3 месяца и -2,5% через полгода.

Для пациентов, прошедших курс локальной терапии Синокромом форте, получено возрастание всех шкал, входящих в показатель ОФЗ. Значение шкалы ФФ увеличилось на 38% через 3 месяца, на 47% через 6 месяцев; шкала РФФ имела прирост в 214% через 3 месяца и в 150% через 6 месяцев; шкала Б выросла на 61% через 3 месяца и сохранила свое значение до конца наблюдения; прибавка шкалы ОЗ составила 32% и 39% соответственно точкам наблюдения. В целом показатель ОФЗ 1-й группы вырос на 8,5% от исходного через 3 месяца и на 4,1% через 6 месяцев; во 2-й группе прибавка составила 28% и 24% соответственно.

Похожая динамика наблюдалась и для показателя ОПЗ. Составляющие его шкалы в группе лечения Ферматроном имели умеренные прибавки или даже снижение, а среди пациентов, получавших Синокром форте, отмечен уверенный рост средних значений. Жизнеспособность в 1-й группе увеличилась на 9% через 3 месяца, на 12% через 6 месяцев; во 2-й группе данная шкала возросла на 50% через 3 месяца и сохранила свое значение до полугодия. Шкала СФ пациентов, получавших Ферматрон, прибавила 9% через 3 месяца и 12% через 6 месяцев; в группе терапии Синокромом форте прибавка составила 34% и 35% соответственно. Прирост шкалы РЭФ составил 18% через 3 месяца и 23% через 6 месяцев для 1-й группы; соответственно 126% и 146% для 2-й группы. Таким образом, ОПЗ после терапии Ферматроном увеличилось на 1% через 3 месяца, на 4% через 6 месяцев; после терапии Синокромом форте на 20% и 25% соответственно.

Обсуждение

Клиническая оценка заболевания и эффективности его лечения в последние годы все чаще осуществляется с учетом показателей КЖ. В наблюдаемой нами когорте больных гонартрозом, вне зависимости от рентгенологической стадии, наименьшие показатели КЖ получены для шкал РФФ, Б, РЭФ, что согласуется с данными Т. Н. Цапиной и И. А. Онущенко, выявившими значительное снижение аналогичных шкал у больных ОА в сравнении со здоровыми пациентами [8, 9]. Представленные данные свидетельствуют о том, что гонартроз приводит к ограничению психологического здоровья и повседневной деятельности, обусловленному физическим и эмоциональным состоянием пациента. Прогрессирование ОА сопровождается уменьшением шкал ФФ, Б, ОЗ, Ж, СФ, что отражает нарастание болевого синдрома, снижение физической и жизненной активности, социальных контактов пациентов. Описанные изменения негативно влияют и на восприятие собственного здоровья больных и на веру в перспективность проводимого лечения.

Несмотря на улучшение альгофункционального статуса опрашиваемых после выполнения курса локальной терапии Ферматроном, показатели, отражающие настроение, эмоции пациентов и их оценку состояния здоровья, имели лишь незначительные колебания относительно исходного уровня. Данная картина может указывать на нереализованный эффект ожидания, на нежелание пациентов занимать активную позицию в борьбе с ОА, но желание пассивно получить значительное улучшение. Возможно, что ОА, являясь хроническим и прогрессирующим заболеванием, имеющим от природы волнообразное течение, чередующее ремиссии и обострения, лишает пациента веры в выздоровление, а потому улучшение своего состояния больные воспринимают сквозь призму «предшествующего негативного опыта», убеждающего их во «временности» ремиссии.

Сравнительному изучению клинической эффективности препаратов ГЛК различной молекулярной массы для локальной терапии ОА уделяется недостаточно внимания. Обнаружено лишь несколько работ, посвященных сравнительному анализу внутрисуставного применения Гилана и препаратов ГЛК в отношении интенсивности боли, показатель которой является одним из восьми показателей, определяющих КЖ [3, 4]. В работе M. Wobig, оценивающей высокомолекулярный препарат Hylan GF-20 (7000 кДа) и низкомолекулярный Artz (600–1200 кДа) на протяжении 12 недель, получено достоверное превосходство высокомолекулярного препарата в отношении уменьшения боли при сопоставимых побочных реакциях [4], что согласуется с нашими данными и противоречит результатам, полученным под руководством J. Karlsson [3].

Обнаруженные работы по оценке КЖ у больных гонартрозом после локальной терапии препаратами ГЛК касались изучения какого-либо одного препарата. Работ, оценивающих динамику показателей КЖ после локальной терапии препаратами ГЛК различной молекулярной массы, не найдено. Так, в работе А. С. Rat доказана эффективность Hylan GF-20 в отношении улучшения всех показателей SF-36 через 3 и 6 месяцев [10]. Наше исследование на примере локальной терапии гонартроза Ферматроном и Синокромом форте подтверждает эффективность данного вида лечения в отношении улучшения показателей КЖ больных после курса. Препарат высокомолекулярной ГЛК Синокром форте оказался более эффективным, чем Ферматрон, в улучшении показателей КЖ на срок до 6 месяцев.

Возможные причины сравнительно высокой эффективности высокомолекулярных препаратов ГЛК для локальной терапии гонартроза изучаются на генетическом, молекулярном, клеточном уровне. Согласно существующим теориям, большую эффективность высокомолекулярной ГЛК можно объяснить протективным действием на синовиоциты за счет изменения реологии синовиальной жидкости, рассеивания механических ударов и предотвращения морфологических изменений структуры клетки. Предполагается также роль молекул ГЛК в подавлении активности медиаторов воспаления, защите поверхностно-активных фосфолипидов за счет создания механического барьера, и, соответственно, чем больше молекулярный вес ГЛК, тем прочнее образующееся препятствие [11].

Таким образом, полученные данные позволяют предположить влияние молекулярной массы ГЛК препарата для

внутрисуставного применения на показатели КЖ больных гонартрозом. Вопросы сравнительной эффективности препаратов ГЛК различной молекулярной массы, а также механизмы действия молекул внутри сустава требуют дальнейшего изучения.

Выводы

1. Прогрессирование гонартроза сопровождается ухудшением таких показателей КЖ, как боль, физическое функционирование, общее здоровье, жизнеспособность и социальное функционирование.
2. Локальная терапия Ферматроном привела к достоверному улучшению показателей отдельных шкал боли, ролевого физического функционирования и ролевого эмоционального функционирования у больных гонартрозом II рентгенологической стадии. Наличие III рентгенологической стадии ОА было сопряжено с отсутствием достоверной положительной динамики параметров КЖ на протяжении 6 месяцев после курса, а также со снижением шкал РЭФ и РФФ.
3. Препарат Синокрим форте продемонстрировал свое превосходство над препаратом Ферматрон в отношении улучшения параметров КЖ по показателям шкал боли, ролевого физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования, а также других: физического функционирования, общего здоровья, жизнеспособности, социального функционирования и психического здоровья на период до 6 месяцев с момента завершения терапии. ■

Литература

1. Brandt K. D., Smith G. N. Jr., Lee S. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: What is the evidence? // Arthritis and Rheumatism. 2000; 43 (6): 1192–1203.
2. Kirwan J. Is there a place for intra-articular hyaluronate in osteoarthritis of the knee? // The Knee. 2001; 8: 93–101.
3. Karlsson J., Sjogren L. S., Lohmander L. S. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study // Rheumatology (Oxford). 2002; 41 (11): 1240–1248.
4. Wobig M., Bach G., Beks P., Dickhut A., Runzheimer J., Schwieger G. et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan // Clin Ther. 1999; 21 (9): 1549–1562.
5. The WHOQOL Group. What Quality of Life? // World Health Forum. 1996; 17: 354–356.
6. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. М.: ОЛМА-ПРЕСС; 2007; 313.
7. Ware J. E., Kosinski M., Keller S. D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston; 1994; 3–9.
8. Онущенко И. А., Петрова Н. Н., Васильев В. В. и др. Качество жизни больных гонартрозом. Материалы Юбилейной конференции, посвященной 15-летию НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН. Волгоград; 2000; 105–106.
9. Цапина Т. Н., Эрдес Ш. Ф., Слизкова К. Ш. Качество жизни больных гонартрозом // Научно-практическая ревматология. 2004; 2: 20–22.
10. Rat A. C., Baumann C., Guillemin F. National, multicentre, prospective study of quality of life in patients with osteoarthritis of the knee treated with hylan G-F 20 // Clin Rheumatol. 2011; 30 (10): 1285–1293.
11. Kelly S., Santangelo, Amanda L., Johnson, Amy S., Ruppert and Alicia L. Bertone. Effects of hyaluronan treatment on lipopolysaccharide-challenged fibroblast-like synovial cells // Arthritis Research & Therapy. 2007; 9: R1.

ТРИО СИНОКРОМ - ВИРТУОЗНОЕ ИСПОЛНЕНИЕ ЛЮБОЙ ПАРТИИ

РАСТВОР ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ



СИНОКРОМ®

1,6 млн Дальтон
шприц 2 мл - 20 мг



СИНОКРОМ® форте

2,1 млн Дальтон
шприц 2 мл - 40 мг

СИНОКРОМ® мини

1,6 млн Дальтон
шприц 1 мл - 10 мг



- ✓ БЫСТРОЕ УМЕНЬШЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА
- ✓ ВЫРАЖЕННОЕ УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ СУСТАВОВ
- ✓ СТОЙКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ
- ✓ ОТЛИЧНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ



Регистрационные удостоверения ФСЗ 0000000005 от 29.06.2005, ФСЗ 2007/00821, ФСЗ 2007/00820

ИДЕАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ ЛЮБОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ НА ЛЮБОЙ СТАДИИ*

* 1-3 стадии по Kellgren
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Стратегии лечения пациентов с ревматоидным артритом, не достигших низкой активности заболевания или ремиссии на фоне монотерапии первым синтетическим болезнь-модифицирующим препаратом

И. З. Гайдукова, кандидат медицинских наук

А. П. Ребров, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, Саратов

Ключевые слова: ревматоидный артрит, болезнь-модифицирующий препарат, стратегии лечения, Европейские рекомендации, уровень доказательности, биологический агент, низкая активность заболевания, композитный индекс, оценка эффективности терапии, критерии ремиссии.

Современные рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [1] по лечению пациентов с ревматоидным артритом предлагают в случае неэффективности терапии первым синтетическим болезнь-модифицирующим препаратом добавить к лечению биологический агент в случае наличия у пациента признаков неблагоприятного прогноза, а при отсутствии признаков неблагоприятного прогноза заболевания заменить неэффективный синтетический болезнь-модифицирующий препарат другим синтетическим болезнь-модифицирующим препаратом. Эта рекомендация имеет достаточно низкий уровень доказательности (D) и основана на мнении экспертов, признающих, что данные исследований, посвященных применению базисных препаратов у пациентов с ревматоидным артритом, весьма противоречивы, что обуславливает наличие большого числа возможных схем лечения ревматоидного артрита. Целью настоящей работы явилось освещение данных литературы, объясняющих имеющиеся рекомендации по лечению пациентов с ревматоидным артритом, не ответивших на один синтетический болезнь-модифицирующий препарат, с указанием имеющихся

ограничений и достоинств предлагаемых схем лечения.

Введение. Согласно Европейским рекомендациям [1] метотрексат (MTX) является препаратом первой линии в лечении ревматоидного артрита (РА). Назначение MTX на ранней стадии болезни позволяет достичь цели лечения у большинства пациентов. Напомним, что целью лечения ревматоидного артрита является достижение ремиссии или низкой активности заболевания (в случае невозможности достижения ремиссии). В случае непереносимости метотрексата или наличия противопоказаний к его назначению должен быть назначен другой синтетический болезнь-модифицирующий препарат (синтетический базисный противовоспалительный препарат, сБПВП): лефлуномид (ЛФ), сульфасалазин (ССЗ) или соли золота (внутримышечно, в/м). Вместе с тем ряд пациентов не отвечают на терапию MTX или другие сБПВП, что предполагает выработку новых стратегий лечения для данных пациентов [2].

Обзор литературы. Согласно рекомендациям EULAR, если цель лечения не была достигнута при лечении первым синтетическим болезнь-модифицирующим антиревматическим препаратом, то при наличии признаков неблагоприятного прогноза следует добавить к лечению биологический болезнь-модифицирующий препарат, а при отсутствии признаков неблагоприятного прогноза — заменить первый сБПВП другим

сБПВП [1]. Напомним, что признаками неблагоприятного прогноза при РА являются наличие аутоантител, таких как ревматоидный фактор и/или антитела к цитруллинированному пептиду, особенно определяемых в высоких титрах; высокая активность заболевания, согласно композитным индексам (Disease Activity Score (DAS), Simplified Disease Activity Index (SDAI)); большое число припухших суставов; высокий уровень острофазовых показателей (С-реактивный белок, СОЭ) или раннее появление эрозий суставных поверхностей [3–7]. Так как исследований эффективности лечения сБПВП в зависимости от наличия или отсутствия факторов неблагоприятного прогноза не проводилось, то обсуждаемая рекомендация EULAR основана лишь на мнении экспертов. Вместе с тем нельзя сказать, что доказательная база, связанная с изучением эффективности монотерапии и комбинированной терапии метотрексатом отсутствует как таковая. Существует достаточное число исследований, обзоров литературы и несколько метаанализов, посвященных сравнительному анализу различных схем назначения метотрексата и комбинированной терапии с применением метотрексата. Сложность анализа имеющихся данных заключается в том, что большинство исследований имеет различный дизайн, различные схемы лечения с различными инструментами оценки эффективности лечения. Это связано в первую очередь с быстрым изменением пред-

ставлений о возможных целях и оптимальных схемах лечения РА, а также изменением инструментов оценки активности и эффективности лечения артрита в течение последних десяти лет. Так, если в исследованиях конца XX века в основном применялись низкие дозы метотрексата (7,5–10 мг/нед), то в исследованиях 2009–2010 гг., как правило, применялись высокие дозы метотрексата (20–25 мг/нед) [2]. Помимо этого в различных исследованиях использовали разные схемы назначения препаратов (параллельная схема, step-up, step-down режимы), разные способы оценки эффективности терапии, разные критерии ремиссии. Так, при анализе данных Норвежского регистра биологических препаратов NOR-DMARD исходно было установлено наличие 567 различных режимов комбинированной терапии с применением MTX + сБПВП среди пациентов с РА [8]. В исследованиях, проводимых в Европе для оценки эффективности терапии, в основном использовали такие композитные индексы, как DAS [9], SDAI [10] и критерии ответа на терапию EULAR [11], а в исследованиях, выполнявшихся в Америке, чаще применяли критерии ACR (Американская коллегия ревматологов, American College of Rheumatology response) [12]. В части исследований конца XX века оценивали лишь отдельные симптомы заболевания. Все указанные причины затрудняют выполнение сравнительного анализа материалов имеющихся исследований и выполнение метаанализа. Следует отметить, что, несмотря на большое число доступных анализу публикаций, применение каждой конкретной схемы лечения ревматоидного артрита представлено в единичных исследованиях, что не позволяет исключить из анализа исследования, в которых помимо сБПВП применялись лекарственные препараты, способные оказать воздействие как на эффективность, так и на безопасность лечения. Так, в большинстве имеющихся исследований пациенты получали глюкокортикоиды, что уменьшает мощность сравнительного анализа различных схем с применением сБПВП [13].

Несмотря на описанные выше трудности, существующая в настоящий момент доказательная база способна отчасти объяснить тот факт, что при неэффективности монотерапии сБПВП не рекомендовано переходить к комбинированной терапии сБПВП.

Остановимся подробнее на некоторых работах, посвященных рассматриваемой нами проблеме.

В одном из первых известных метаанализов, выполненных Felson D. с соавт. (1994) [14], было показано, что комбинированная терапия сБПВП не превосходит по эффективности монотерапию, при том что токсичность лечения при добавлении второго сБПВП значительно возрастает. Аналогичные выводы сделаны Verhoeven A. с соавт. в опубликованном ими в 1998 г. обзоре литературы [15]. Указанные работы имеют ряд ограничений. Во-первых, в данных обзорах анализировались работы с применением низких доз метотрексата (5–10 мг в неделю), редко применяемых в настоящее время; во-вторых, не проводилось отдельного анализа эффективности лечения у пациентов, которым комбинированная терапия назначалась первично, и пациентов, не ответивших на монотерапию метотрексатом. Последнего недостатка лишено исследование Hochberg M. (2001) с соавт. [16], которое включало только неответчиков на терапию метотрексатом. Указанное исследование показало, что добавление к метотрексату второго сБПВП значительно увеличивает число ответчиков на терапию по критериям ACR (ACR-ответ). Полученные Hochberg M. с соавт. (2001) данные согласуются с результатами исследования Choy E. с соавт. (2005) [17], показавшими также, что повышение эффективности лечения сопровождается повышением токсичности лечения, т.е. увеличением числа лиц, выбывших из исследования в связи с развитием нежелательных явлений.

В 2009 г. был опубликован метаанализ, выполненный Katchamart W. с соавт. [18], целью которого явился сравнительный анализ эффективности и безопасности монотерапии сБПВП и различных схем комбинированной терапии с применением метотрексата. Авторами были проанализированы данные 19 двойных слепых рандомизированных исследований, включающих анализ эффективности/безопасности терапии метотрексатом. Так как анализируемые работы включали различные инструменты оценки эффективности и безопасности терапии, авторами метаанализа в качестве показателя эффективности лечения использовалась частота выбывания

из исследования пациентов с неэффективностью терапии, в качестве показателя безопасности лечения — частота выбывания из исследования пациентов в связи с развитием нежелательных явлений; при наличии возможности сравнивали частоту достижения пациентами ответа на терапию согласно критериям ACR или EULAR. Из шести исследований, в которых монотерапия или комбинированная терапия метотрексатом назначалась пациентам первично, только в одном было показано превосходство комбинированной терапии (MTX + циклоспорин А (ЦсА)) над монотерапией MTX [19]. Следует отметить, что в данном исследовании в обеих сравниваемых схемах применялся бетаметазон внутрисуставно, что снижает ценность полученных результатов, т.к. предполагается, что комбинация базисных препаратов с глюкокортикоидами более эффективна, чем терапия без глюкокортикоидов. В пяти из шести исследований (изучались комбинации MTX + CC3, MTX + ЦсА и MTX + доксициклин) были доступны данные по выбыванию пациентов из исследования в связи с неэффективностью или токсичностью лечения. Установлена более низкая частота выбывания из исследования пациентов с комбинированным лечением в связи с неэффективностью лечения по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию MTX, хотя различия и не достигли статистической значимости (risk ratio (RR) = 0,63, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,34, 1,17). Вместе с тем отмечалось значимое увеличение числа лиц, выбывших из исследования в связи с токсичностью комбинированной терапии, RR = 1,72 (95% ДИ 1,04, 2,83).

При анализе исследований, включавших лиц с неудовлетворительным ответом на монотерапию метотрексатом (в ходе описываемого метаанализа) было проанализировано пять исследований. Комбинированная терапия в данных исследованиях была представлена следующими схемами: MTX + ЛФ; MTX + ЦсА; MTX + соли золота в/м; MTX + левофлоксацин. Для первичных неответчиков на монотерапию метотрексатом была показана большая эффективность комбинированной терапии над монотерапией MTX, RR = 2,52 (95% ДИ 1,92, 3,28), RR = 4,54 (95% ДИ 2,51, 8,02), RR =

2,52 (95% ДИ 2,08, 15,01) для ACR20-, ACR50- и ACR70-ответа на терапию соответственно. В данных исследованиях не оценивалось наличие АСР-ремиссии и ответа на терапию согласно критериям EULAR. В трех из пяти указанных исследований (MTX + ЛФ, MTX + ЦсА, MTX + соли золота в/м) были доступны данные о лицах, выбывших из-за недостаточного эффекта или токсичности терапии. Было показано значимое уменьшение числа лиц, получавших комбинированную терапию, выбывших из исследования в связи с недостаточной эффективностью терапии, по сравнению с лицами, получавшими монотерапию метотрексатом, $RR = 0,42$ (95% ДИ 0,21, 0,84). Вместе с тем и число лиц, выбывших в связи с развитием нежелательных явлений в группе лиц, получавших комбинированную терапию, значительно возросло, $RR = 1,89$ (95% ДИ 1,05, 3,41).

При анализе токсичности комбинированной терапии для всех исследований было показано, что сочетание MTX с солями золота в/м или азатиоприном приводит к увеличению числа побочных эффектов в целом, $RR = 1,67$ (95% ДИ 1,21, 2,3) и 2,61 (95% ДИ 1,22, 5,55) соответственно. Для сочетаний MTX + CC3 или MTX + ЛФ характерно увеличение числа нежелательных явлений с поражением желудочно-кишечного тракта, $RR = 1,75$ (95% ДИ 1,14, 2,67) и 1,67 (95% ДИ 1,17, 2,4) соответственно. Сочетание MTX + ЛФ увеличивает риск повышения активности печеночных ферментов, $RR = 4,8$ (95% ДИ 2,58, 7,15).

При суммарной оценке соотношения польза/риск, основанной на учете числа пациентов, выбывших из исследования в связи с неэффективностью/токсичностью лечения, в 13 исследованиях было показано, что повышение эффективности комбинированной терапии СБВП по сравнению с монотерапией MTX сопровождается повышением токсичности лечения. Единственная комбинация, для которой было установлено положительное соотношение польза/риск по сравнению с монотерапией MTX, было сочетание MTX + CC3 + гидроксихлорохин (ГХХ) с $RR = 0,3$ (95% ДИ 0,14, 0,65). В проанализированных в рассматриваемом метаанализе исследованиях также, как и в более ранних работах, применялись достаточно низкие дозы метотрексата (5–15 мг в неделю). В данный мета-

анализ были включены исследования с препаратами, в реальной практике не применяющимися для базисной терапии ревматоидного артрита (доксикалин, левофлоксацин). Как уже упоминалось выше, в ряде исследований применялись глюкокортикоиды, в том числе внутрисуставно, что делает невозможным учет суммарной дозы применявшихся препаратов и сравнительный анализ данной терапии. Сочетанное применение глюкокортикоидов могло изменить как результаты, связанные с эффективностью, так и результаты, связанные с токсичностью лечения.

В 2010 г. был опубликован другой системный обзор, посвященный болезни-модифицирующей терапии РА [20]. Принципиально все исследования, включенные в данный обзор, были разделены на две группы. Первая группа включала исследования, различавшиеся стратегиями (схемами) лечения. Вторая группа включала исследования с общими исходами и стратегиями, но различными препаратами. Это связано с тем, что помимо ответа на вопрос, является ли изучаемый препарат эффективным в лечении данного заболевания, существует необходимость в ответе на вопрос, когда, кому и в какой последовательности должны назначаться изучаемые препараты. Мы не будем останавливаться на обзоре исследований, изучающих различные стратегии ведения пациентов, отметим лишь, что интенсивное наблюдение за пациентом с РА с быстрым титрованием дозы препаратов и более интенсивная терапия показали лучшие результаты, чем традиционные схемы лечения. Остановимся подробнее на исследованиях, объединенных общими конечными точками (ремиссия или низкая активность заболевания) и общими критериями включения. Указанная группа состояла из шести рандомизированных клинических исследований [21–26] и одного проспективного когортного исследования [27]. В исследованиях Finish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy (FIN-RACo) [28] и исследовании BeST [29] было показано более быстрое и значимое улучшение клинических показателей активности артрита и функции суставов у пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с лицами, получавшими монотерапию СБВП. В исследовании FIN-RACo сравнивалась терапия CC3 + MTX + ГХХ

с монотерапией CC3; в исследовании BeST при неэффективности монотерапии MTX выполнялась последовательная смена MTX на CC3 и на ЛФ или последовательно добавлялись к MTX CC3 и ГХХ, в качестве схем сравнения использовались комбинации MTX + CC3 + преднизолон и MTX + инфликсимаб (во всех схемах выполнялось титрование дозы MTX). Использование в исследовании BeST схем с применением преднизолона и инфликсимаба не позволяет дать однозначный ответ о различиях в эффективности монотерапии СБВП и комбинированной терапии СБВП. В исследовании FIN-RACo к терапии CC3 + MTX + ГХХ через 6 месяцев был добавлен инфликсимаб или плацебо (исследование NEO-RACo), в результате чего была показана большая частота ремиссии в группе с добавлением инфликсимаба по сравнению с группой плацебо. В исследовании GUEPARD [24] также был показан более быстрый эффект (по индексу DAS) у пациентов, получавших исходно метотрексат с адалимумабом, по сравнению с лицами, получавшими монотерапию MTX. Особенностью этого исследования явилось быстрое (через 3 месяца) присоединение адалимумаба к метотрексату в случае недостижения ремиссии на фоне монотерапии MTX, после чего в группе неответчиков на терапию MTX наблюдалось быстрое улучшение клинических и функциональных показателей (сопоставимое с результатами у лиц, исходно получавших комбинированную терапию).

С учетом большого интереса к указанной проблеме, продолжают появляться новые исследования, целью которых является сравнение эффективности и безопасности базисной терапии РА. Одним из таких исследований является SWEFOT trial [30]. В данном исследовании пациентам с ранним (< 1 года) РА ($n = 486$) назначался метотрексат в дозе 20 мг в неделю (или максимально переносимой дозе), через 3–4 месяца пациенты, не достигшие низкой активности заболевания ($n = 258$), были рандомизированы на две группы: пациенты первой группы получали MTX + CC3 + ГХХ ($n = 130$), пациенты второй группы — MTX + инфликсимаб ($n = 128$). Первичной конечной точкой являлось достижение хорошего ответа согласно критериям EULAR через 12 месяцев. 25% пациентов, получавших комбинирован-

ную терапию синтетическими БПВП, и 39% пациентов, получавших МТХ + инфликсимаб, достигли первичной конечной точки, $RR = 1,59$ (95% ДИ 1,1, 2,3), $p = 0,016$. По частоте развития нежелательных явлений группы были сопоставимы. Данные исследования SWEFOT согласуются с данными, полученными при анализе результатов одного из крупных когортных исследований (NOR-DMARD регистр [8]). Целью этого исследования было сравнение эффективности комбинированной терапии МТХ + сБПВП (МТХ + ССЗ ($n = 56$); МТХ + ГХХ ($n = 27$); МТХ + ССЗ + ГХХ ($n = 44$); МТХ + ЛФ ($n = 2$)) с эффективностью МТХ + ингибитор фактора некроза опухоли альфа (иФНО-альфа) ($n = 98$) у пациентов с неполным эффектом монотерапии МТХ. Вторичной целью исследования было изучение эффективности комбинированной терапии МТХ + иФНО-альфа у пациентов, не ответивших на комбинированную терапию МТХ + сБПВП ($n = 38$). Средние дозы метотрексата на момент вступления в исследование составили 17,0/16,5 мг в неделю для пациентов, получавших МТХ + иФНО-альфа, и пациентов, получавших МТХ + сБПВП, соответственно. На момент вступления в исследование 56% и 59% пациентов указанных групп принимали преднизолон (7,0–7,5 мг/сутки). В ходе исследования была показана большая эффективность комбинированной терапии МТХ + иФНО-альфа по сравнению с терапией МТХ + сБПВП: число пациентов, достигших DAS28 < 2,6, составило 29,0% и 11,6% через 3 месяца; 34,5% и 12,9% через 6 месяцев терапии соответственно. Была показана большая эффективность тройной терапии МТХ + ССЗ + ЛФ по сравнению с двойной терапией, но и тройная терапия сБПВП уступала по эффективности сочетанию синтетических и биологических болезнь-модифицирующих препаратов. Интересно, что пациенты, не ответившие на комбинированную терапию синтетическими БПВП, реже достигали ремиссии и имели в динамике худшие показатели активности заболевания, чем пациенты, сразу получившие комбинированную терапию с применением биологических агентов. Это может быть связано как с потерей времени в ходе длительного лечения сБПВП, так и с особенностями заболевания у данных пациен-

тов (наличие факторов неблагоприятного прогноза), которые могут частично объяснять неэффективность предшествующей терапии комбинацией сБПВП. Существенными ограничениями данных NOR-DMARD регистра явилось отсутствие анализа безопасности лечения и рентгенологических данных, а также тот факт, что часть пациентов принимала преднизолон. Вместе с тем, как и все когортные исследования, данная работа отражает результаты деятельности практических ревматологов в реальной клинической практике на протяжении длительного (10 лет) периода, что делает полученные результаты особенно ценными. Несмотря на то, что в исследовании SWEFOT и NOR-DMARD регистре была продемонстрирована большая эффективность комбинированной терапии МТХ + иФНО-альфа по сравнению с комбинированной терапией сБПВП, одновременно было установлено, что каждый пятый неответчик на монотерапию метотрексатом достигает ремиссии при назначении комбинированного лечения сБПВП. Последний факт требует продолжения исследования комбинированной терапии сБПВП у пациентов с РА с изучением ее воздействия на такой исход, как повреждение суставов, и анализом экономической эффективности лечения.

Число исследований, для которых возможно сопоставление клинических и рентгенографических данных у пациентов, получавших монотерапию метотрексатом или комбинированную терапию сБПВП, весьма ограничено, что делает на настоящем этапе практически невозможным сравнение влияния монотерапии и комбинированной терапии сБПВП на прогрессирование структурных повреждений у пациентов с РА.

Заключение. Несмотря на наличие определенных сложностей в анализе данных, связанных с применением сБПВП у пациентов с РА, в настоящий момент имеется достаточное число исследований, показывающих, что при неэффективности первого сБПВП наиболее безопасной и эффективной стратегией лечения является замена на другой сБПВП или добавление биологического агента. Применение комбинированной терапии сБПВП, согласно данным приведенных выше исследований, не приводит к увеличению соотношения польза/риск по сравнению с монотерапией РА. Таким

образом, пациентам, не достигшим ремиссии или низкой активности ревматоидного артрита при монотерапии синтетическим базисным противовоспалительным препаратом, при наличии признаков неблагоприятного прогноза рекомендовано присоединение к лечению биологического БПВП, при отсутствии признаков неблагоприятного прогноза — замена неэффективного сБПВП на другой сБПВП.

Парадокс последнего десятилетия развития ревматологии заключается в том, что значительный успех, связанный с применением новых лекарственных препаратов, с одной стороны, обусловил значительный прогресс в понимании патогенеза ревматических заболеваний и расширении возможностей исследователей и практических ревматологов, а с другой стороны, привел к пересмотру схем применения лекарственных средств, используемых в ревматологии уже более 50 лет (например, метотрексата и глюкокортикоидов). В связи с этим экспертами, разработавшими последние Европейские рекомендации по лечению ревматоидного артрита, обозначены новые вопросы, связанные с применением синтетических БПВП при данной нозологии [22]:

- Какие различия могут быть получены при сравнении схем лечения с применением комбинации монотерапии метотрексатом с глюкокортикоидами, комбинации нескольких сБПВП, включая метотрексат, с глюкокортикоидами, комбинации нескольких сБПВП, включая метотрексат, без глюкокортикоидов и комбинации метотрексата с биологическими агентами?
- Существуют ли предикторы ответа на синтетические БПВП или сочетание метотрексата с биологическими агентами?
- Каков эффект от присоединения антималярийных препаратов к лечению метотрексатом или сульфасалазином?

Ответы на данные вопросы способны повысить уровень доказательности некоторых из существующих рекомендаций и могут способствовать улучшению эффективности лечения пациентов ревматоидным артритом. ■

Литература

1. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C., Dougados M., Emery P., Gaujoux-Viala C. et al. EULAR recommendations for the management of

- rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs // *Ann Rheum Dis*. 2010, Jun; 69 (6): 964–975.
2. Visser K., van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature // *Ann Rheum Dis*. 2009, Jul; 68 (7): 1094–1099.
3. Scott D. L., Symmons D. P., Coulton B. L., Popert A. J. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years // *Lancet*. 1987, May 16; 1 (8542): 1108–1111.
4. Rantapaa-Dahlqvist S. Diagnostic and prognostic significance of autoantibodies in early rheumatoid arthritis // *Scand J Rheumatol*. 2005, Mar-Apr; 34 (2): 83–96.
5. Nell V. P., Machold K. P., Stamm T. A., Eberl G., Heinzl H., Uffmann M. et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis*. 2005, Dec; 64 (12): 1731–1736.
6. Van der Heijde D. M., van Riel P. L., van Leeuwen M. A., van 't Hof M. A., van Rijswijk M. H., van de Putte L. B. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients // *Br J Rheumatol*. 1992, Aug; 31 (8): 519–525.
7. Smolen J. S., Van Der Heijde D. M., St Clair E. W., Emery P., Bathon J. M., Keystone E. et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial // *Arthritis Rheum*. 2006, Mar; 54 (3): 702–710.
8. Lie E., van der Heijde D., Uhlig T., Mikkelsen K., Kalstad S., Kaufmann C. et al. Treatment strategies in patients with rheumatoid arthritis for whom methotrexate monotherapy has failed: data from the NOR-DMARD register // *Ann Rheum Dis*. 2011, Dec; 70 (12): 2103–2110.
9. Prevoo M. L., van 't Hof M. A., Kuper H. H., van Leeuwen M. A., van de Putte L. B., van Riel P. L. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. 1995, Jan; 38 (1): 44–48.
10. Smolen J. S., Breedveld F. C., Schiff M. H., Kalden J. R., Emery P., Eberl G. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice // *Rheumatology (Oxford)*. 2003, Feb; 42 (2): 244–257.
11. Van Gestel A. M., Haagsma C. J., van Riel P. L. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts // *Arthritis Rheum*. 1998, Oct; 41 (10): 1845–1850.
12. Albert D. A., Huang G., Dubrow G., Brensinger C. M., Berlin J. A., Williams H. J. Criteria for improvement in rheumatoid arthritis: alternatives to the American College of Rheumatology 20 // *J Rheumatol*. 2004, May; 31 (5): 856–866.
13. Smolen J. S., Aletaha D., Keystone E. Superior efficacy of combination therapy for rheumatoid arthritis: fact or fiction? // *Arthritis Rheum*. 2005, Oct; 52 (10): 2975–2983.
14. Felson D. T., Anderson J. J., Meenan R. F. The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. A meta-analysis // *Arthritis Rheum*. 1994, Oct; 37 (10): 1487–1491.
15. Verhoeven A. C., Boers M., Tugwell P. Combination therapy in rheumatoid arthritis: updated systematic review // *Br J Rheumatol*. 1998, Jun; 37 (6): 612–619.
16. Hochberg M. C., Tracy J. K., Flores R. H. «Stepping-up» from methotrexate: a systematic review of randomised placebo controlled trials in patients with rheumatoid arthritis with an incomplete response to methotrexate // *Ann Rheum Dis*. 2001, Nov; 60 Suppl 3: iii51–54.
17. Choy E. H., Smith C., Dore C. J., Scott D. L. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal // *Rheumatology (Oxford)*. 2005, Nov; 44 (11): 1414–1421.
18. Katchamart W., Trudeau J., Phumethum V., Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis // *Ann Rheum Dis*. 2009, Jul; 68 (7): 1105–1112.
19. Hetland M. L., Stengaard-Pedersen K., Junker P., Lottenburger T., Ellingsen T., Andersen L. S. et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study // *Arthritis Rheum*. 2006, May; 54 (5): 1401–1409.
20. Knevel R., Schoels M., Huizinga T. W., Aletaha D., Burmester G. R., Combe B. et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis*. 2010, Jun; 69 (6): 987–994.
21. Mottonen T., Hannonen P., Leirisalo-Repo M., Nissila M., Kautiainen H., Korpela M. et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACO trial group // *Lancet*. 1999, May 8; 353 (9164): 1568–1573.
22. Rantalaiho V., Korpela M., Hannonen P., Kautiainen H., Jarvenpaa S., Leirisalo-Repo M. et al. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time: the eleven-year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial // *Arthritis Rheum*. 2009, May; 60 (5): 1222–1231.
23. Goekoop-Ruiterman Y. P., de Vries-Bouwstra J. K., Allaart C. F., van Zeben D., Kerstens P. J., Hazes J. M. et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial // *Ann Intern Med*. 2007, Mar 20; 146 (6): 406–415.
24. Soubrier M., Puechal X., Sibilia J., Mariette X., Meyer O., Combe B. et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial // *Rheumatology (Oxford)*. 2009, Nov; 48 (11): 1429–1434.
25. Saunders S. A., Capell H. A., Stirling A., Vallance R., Kincaid W., McMahon A. D. et al. Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: a randomized, single-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies // *Arthritis Rheum*. 2008, May; 58 (5): 1310–1317.
26. Ferraccioli G. F., Gremese E., Tomietto P., Favret G., Damato R., Di Poi E. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years // *Rheumatology (Oxford)*. 2002, Aug; 41 (8): 892–898.
27. Verschueren P., Esselens G., Westhovens R. Daily practice effectiveness of a step-down treatment in comparison with a tight step-up for early rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. 2008, Jan; 47 (1): 59–64.
28. Korpela M., Laasonen L., Hannonen P., Kautiainen H., Leirisalo-Repo M., Hakala M. et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACO study // *Arthritis Rheum*. 2004, Jul; 50 (7): 2072–2081.
29. Allaart C. F., Goekoop-Ruiterman Y. P., de Vries-Bouwstra J. K., Breedveld F. C., Dijkmans B. A. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study // *Clin Exp Rheumatol*. 2006, Nov-Dec; 24 (6 Suppl 43): S. 77–82.
30. Van Vollenhoven R. F., Ernestam S., Geborek P., Petersson I. F., Coster L., Waltbrand E. et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial // *Lancet*. 2009, Aug 8; 374 (9688): 459–466.

ЭЛЬБОНА®

глюкозамина сульфат

НОВИНКА

ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРИТОВ И СПОНДИЛОАРТРОЗОВ

ЭЛЬБОНА® 400 мг амп. № 6 (в комплекте с растворителем)

Раствор для внутримышечного введения

Инструкция по применению препарата (в сокращении)

Регистрационный номер: ЛСР-000050 от 26.12.2007 г

Состав: Раствор А: в 2 мл раствора содержится глюкозамина сульфата 400 мг, вспомогательные вещества: триметамола – до pH 2,0 – 3,0, лидокаина гидрохлорида – 10,0 мг, воды для инъекций – до 2,0 мл. Раствор Б: 1 мл раствора содержит диэтанолamina – 24,0 мг, воды для инъекций – до 1,0 мл.

Показания: первичный и вторичный остеоартрит, спондилоартроз.

Противопоказания: Индивидуальная повышенная чувствительность к глюкозамину, лидокаина гидрохлориду и другим компонентам препарата, фенилкетонурия. Вследствие наличия лидокаина – нарушения сердечной проводимости и острая сердечная недостаточность. Эпилептиформные судороги в анамнезе, тяжелые нарушения функций печени и почек; беременность и лактация, детский возраст до 12 лет.

С осторожностью

С осторожностью следует применять препарат пациентам с хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипотонией, бронхиальной астмой, сахарном диабетом. При непереносимости морепродуктов (креветки, моллюски) вероятность развития аллергических реакций на препарат возрастает.

Способ применения и дозы:

ВНУТРИМЫШЕЧНО! Перед использованием смешать раствор Б (растворитель) с раствором А (раствор препарата) в одном шприце. Приготовленный раствор препарата вводят внутримышечно по 3 мл (растворы А + Б) 3 раза в неделю на протяжении 4-6 недель.

Побочное действие:

В отдельных случаях возможны: метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции – крапивница, зуд. Из-за содержания в препарате лидокаина возможны: тошнота, рвота, сонливость, диплопия, головная боль, головокружение, онемение языка и слизистой оболочки рта, тремор, эйфория, дезориентация, нарушение сердечной проводимости, анафилактические реакции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Совместим с НПВП, парацетамолом и глюкокортикостероидами.

Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата ЭЛЬБОНА®.



ЭЛЬБОНА® 1500 мг № 20

порошок для приготовления раствора для приема внутрь

Инструкция по применению препарата (в сокращении)

Регистрационный номер: ЛСР-008621/09-281009

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

Состав: один пакетик содержит глюкозамина сульфат 1500 мг, вспомогательные вещества: сорбитол, лимонная кислота до массы одного пакетика 2,2 г.

Показания: остеоартроз периферических суставов и суставов позвоночника, остеохондроз.

Противопоказания: индивидуальная повышенная чувствительность к глюкозамину сульфату и другим компонентам препарата. Тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации. Не рекомендуется применение препарата в детском возрасте (до 12 лет) из-за отсутствия клинических данных у этой категории пациентов.

С осторожностью

При непереносимости морепродуктов (креветки, моллюски) вероятность развития аллергических реакций на препарат возрастает. Бронхиальная астма, сахарный диабет.

Способ применения и дозы:

Внутрь. Содержимое одного пакетика растворяют в 200 мл воды, принимают внутрь 1 раз в сутки в течение 6 недель. По назначению врача курс лечения можно повторять с интервалом 2 месяца.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

совместим с нестероидными противовоспалительными средствами, парацетамолом, глюкокортикостероидами.

Побочное действие:

Переносимость препарата хорошая, в отдельных случаях возможны: гастралгия, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции – крапивница, зуд.

Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата ЭЛЬБОНА®.



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ООО Управляющая компания «Эллара» 601122, Владимирская область, Петушинский район.
Телефон/факс: +7(49243) 6-43-08, +7(499) 253-33-37 www.ellara.ru



Диетотерапия гастроинтестинального синдрома у детей с atopическим дерматитом

С. Н. Денисова, доктор медицинских наук

М. Ю. Белицкая, кандидат медицинских наук

ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения города, Москва

Ключевые слова: микрофлора кишечника, дети, atopический дерматит, прикорм, естественное вскармливание, гастроинтестинальный синдром, ферментопатия, пищевая сенсibilизация, аллерген, пробиотики, мукозальный иммунитет, анализ кала.

Поражение органов пищеварения при atopическом дерматите, вызванном аллергией к белкам коровьего молока, может проявляться клиническими симптомами острого и хронического гастрита, энтероколита, белковой энтеропатии, железодефицитной анемии, гипотрофии [1, 2].

Пищевая сенсibilизация может быть результатом отсутствия нормальной микрофлоры в кишечнике. Механизм развития толерантности к пищевым аллергенам зависит от переваривания и последующей обработки антигена в клетках интестинального эпителия, а также лимфоидной ткани, в особенности пейеровых бляшек. Пробиотики, составляющие кишечную микрофлору, также способствуют разрушению антигена в кишечнике. Кроме того, бифидогенные бактерии, населяющие толстый кишечник, участвуют в реализации иммунологических защитных механизмов [3–5].

Целью работы было проведение оценки влияния овощного прикорма на формирование кишечной микрофлоры, функций кишечника и мукозального иммунитета у детей первого года жизни с atopическим дерматитом.

Материалы и методы

В статье представлены результаты обследования 33 детей раннего возраста с atopическим дерматитом (АД) с диагностированной аллергией к белкам коровьего молока, находящихся на естественном вскармливании (основная группа). Исследование микрофлоры кишечника было проведено у 19 больных с овощным прикормом и у 14 детей без прикорма. Группу сравнения составили 43 здоровых ребенка первого года жизни, находив-

Таблица
Содержание секреторных иммуноглобулинов и альфа-антитрипсина в копрофильтратах больных и здоровых детей, находящихся на естественном вскармливании до введения овощного прикорма (Ме-медиана)

Группы детей	IgE, МЕ/мл	Секреторные иммуноглобулины (мг/дл)		
		SigA	SigA1	SigA2
Больные (n = 30)	51,6*	20,4	42,9*	26,2*
Здоровые дети (n = 43)	0,42		179,3 ± 9,8	189,0 ± 6,8

* $P \leq 0,05$ по отношению к здоровым детям.

шихся на естественном вскармливании. Длительность наблюдения за детьми обеих групп составила от 28 до 30 дней. Введение в рацион детей гипоаллергенного овощного прикорма проводили в возрасте 4,5–5,0 месяцев жизни.

Микрофлора кишечника изучалась количественным методом в соответствии с методическими рекомендациями Р. В. Эпштейн-Литвак и Ф. Л. Вильшанской (1977).

Содержание секреторных иммуноглобулинов А (sIgA1 и sIgA2) в копрофильтратах определялось методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini (1965).

Концентрацию альфа-антитрипсина в копрофильтратах определяли методом лазерной нефелометрии на иммунохимическом анализаторе Image (Beckman coulter, США).

Обработку полученных результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica фирмы StatSoft Inc. (США) для персонального компьютера. Для анализа полученных результатов определяли средние значения признака (М), стандартные ошибки среднего (m).

Результаты и обсуждение

У 75% наблюдаемых пациентов основной группы до введения прикорма был обнаружен гастроинтестинальный синдром, проявляющийся кишечной коликой, метеоризмом, изменениями в стуле, а также ферментопатией по данным анализа кала на углеводы. Конституция и частый

стул встречались до лечения у детей в 12% и 37% случаев, при этом разжиженный стул отмечался в 2 раза чаще, чем тугой, у 37% больных окраска стула была зеленой. Лейкоциты в кале присутствовали в 56,1% случаев, а углеводы в кале были обнаружены у 60,3% больных. У больных детей с началом заболевания в первые 2 месяца жизни имела место большая частота диарей, а при начале заболевания в 3 месяца и старше чаще встречались запоры. В 100% случаев гастроинтестинальный синдром отмечался при начале заболевания в возрасте 1,5–2,0 месяца.

При оценке характера стула у здоровых детей из группы сравнения до введения прикорма были получены следующие результаты: у 46,5% детей стул был кашицеобразный без посторонних примесей. У части детей отмечалась разжиженная консистенция стула (32,5%) и запор (16,3%), которые были расценены как функциональные отклонения со стороны желудочно-кишечного тракта. У большинства детей (67,4%) стул был желтым, желто-зеленая и зеленая окраска стула встречалась реже.

До введения прикорма у больных АД по сравнению со здоровыми детьми стул кашицеобразный консистенции встречался реже (31,6% и 53,5% соответственно), в 1,5 раза чаще наблюдался разжиженный (26,3% и 18,6% соответственно) и в 2,7 раза чаще имела место зеленая окраска фекалий (31,6% и 11,6% соответственно).

У больных, получавших овощной прикорм, частота запоров была реже по срав-

нению с больными без прикорма (7,1% и 26,3% детей соответственно). В то же время количество больных с разжиженным стулом было одинаковым независимо от получения прикорма (26,3% и 21,4% больных соответственно). Частота зеленого и желтого цвета фекалий была примерно одинаковой как среди больных, получавших прикорм, так и без прикорма.

При сравнительной оценке характера стула больных и здоровых детей, получавших прикорм, были получены различия в частоте разжиженного стула: у больных с прикормом его частота была выше (26,3% и 4,7% случаев). Кроме того, у здоровых младенцев с прикормом отсутствовал зеленый цвет фекалий, а у больных он встречался в 21,4% случаев.

Введение овощного прикорма в рацион больных, находившихся на естественном вскармливании, не оказало достоверного влияния на уровень бифидобактерий и лактобактерий. Однако на фоне прикорма отмечался положительный эффект в отношении ряда условно-патогенных микроорганизмов: имело место снижение роста подвидов кишечной палочки (лактозонегативной и гемолизирующей кишечной палочки), золотистого стафилококка и других условно-патогенных бактерий. При сравнении кишечной

микрофлоры больных и здоровых детей, получающих прикорм, отмечалось сохранение тех же отличий, что и до введения прикорма, за исключением содержания золотистого стафилококка.

При изучении показателей местного иммунитета [6–8] было выявлено, что в копрофильтратах больных детей концентрации SIgA1 и SIgA2 снижены ($P < 0,05$), а IgE — повышены ($P \leq 0,05$) по сравнению со здоровыми детьми первого года жизни (табл.).

На основании полученных данных можно заключить, что:

1. Введение овощного прикорма в рацион больных АД, находящихся на естественном вскармливании, также как и у здоровых детей, оказывало положительное влияние на характер стула, вызывая улучшение его цвета и консистенции.
2. В отличие от здоровых детей введение прикорма больным АД оказывало положительное влияние на рост ряда условно-патогенных бактерий в виде достоверного снижения роста *Escherichia coli* со слабоферментативными свойствами и *E. coli* гемолизирующей, золотистого стафилококка и других условно-патогенных бактерий.
3. Оценка состояния мукозального иммунитета в кишечнике больных АД пока-

зала снижение концентрации секреторных IgA и повышение уровня секреторного IgE в копрофильтратах. ■

Литература

1. Баранов А. А., И. И. Балаболкин, Субботина О. А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. М.: Издательский дом «Династия». 2002. 180 с.
2. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. 2001. № 4. С. 4–6.
3. Gomez-Llortie C., Munoz S., Gil A. Role of Toll-like receptors in the development of immunotolerance mediated by probiotics // Proc Nutr Soc. 2010, Aug; 69 (3): 381–389. Epub 2010, Apr 23.
4. Shanahan F. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut V. Mechanisms of immunologic sensation of intestinal contents // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2000, Feb; 278 (2): G191–196.
5. Van der Sluis Veer A., Biemond I., Verspaget H. W. et al. Faecal parameters in the assessment of activity in inflammatory bowel disease // Scand J Gastroenterol. 1999; 34 (Suppl 230): 106–110.
6. Mantis N. J., Forbes S. J. Secretory IgA: arresting microbial pathogens at epithelial borders // Immunol Invest. 2010; 39 (4–5): 383–406. Review.
7. Brandtzaeg P. Update on mucosal immunoglobulin A in gastrointestinal disease // Curr Opin Gastroenterol. 2010, Nov; 26 (6): 554–563.
8. Chahine B. G., Bahna S. L. The role of the gut mucosal immunity in the development of tolerance versus development of allergy to food. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010 Aug; 10 (4): 394–9.

Лучшее питание для младенца – грудное молоко. При невозможности или недостаточности грудного вскармливания, перед применением смеси посоветуйтесь с врачом. Дети, склонные к острым аллергическим реакциям, должны получать любые молочные смеси под наблюдением врача.

смеси для детей
на основе
НАТУРАЛЬНОГО
козьего молока

НЭННИ классика

адаптированная сухая молочная смесь для детей с рождения до 1 года

НЭННИ 1 с пребиотиками

адаптированная сухая молочная смесь для детей от 0 до 6 месяцев

НЭННИ 2 с пребиотиками

адаптированная сухая молочная смесь для детей с 6 месяцев

НЭННИ 3

сухой молочный напиток для детей от 1 года



БИБИКОЛЬ
детское и диетическое питание на основе козьего молока



из Новой Зеландии

для кого созданы смеси НЭННИ:

- Для здоровых детей
- Для детей с непереносимостью белков коровьего молока и пищевой аллергии

СМЕСИ НЭННИ - 5 ФАКТОРОВ ОПТИМАЛЬНОГО ВЫБОРА:

- **Близость к женскому молоку**
Молоко новозеландских коз по структуре белка ближе к женскому молоку, чем коровье. Поэтому смеси НЭННИ сделаны на его основе.
- **Сбалансированность состава**
В смесях НЭННИ есть все питательные компоненты, необходимые для полноценного роста и развития ребенка. Количество белка сбалансировано, чтобы снизить нагрузку на организм. Смеси **НЭННИ классика**, **НЭННИ 1**, **НЭННИ 2** дополнительно обогащены жирными кислотами Омега-3 (DHA) и Омега-6 (ARA), так как они важны для развития мозга и зрения ребенка. Смеси **НЭННИ 1** и **НЭННИ 2** также содержат комплекс пребиотиков Orafit® Synergy 1, нормализующий кишечную микрофлору, обеспечивающий профилактику запоров и мягкий регулярный стул. В смеси НЭННИ не добавляются подсластители.
- **Натуральность**
Молочные смеси НЭННИ производятся на основе натурального цельного козьего молока. Смеси уникальны, так как большинство важнейших компонентов, в том числе и нуклеотиды, содержатся в цельном козьем молоке естественным образом и сохраняются в процессе производства. Иногда козье молоко ассоциируется со специфическим запахом и вкусом. Смеси НЭННИ имеют мягкий сливочный вкус и нейтральный запах. Это достигается за счет высоких гигиенических стандартов содержания коз и производства молока в Новой Зеландии.
- **Экологическая чистота**
Новая Зеландия – одна из самых экологически чистых стран в мире. Козочки, на основе молока которых созданы смеси НЭННИ, в течение всего года питаются свежей травой, в отличие от европейских коз, получающих зерновые комбикорма.
- **Возможность кормления детей с непереносимостью белков коровьего молока и риском развития пищевой аллергии**
Лечебный и профилактический эффект смесей НЭННИ обусловлен природными свойствами козьего молока, в котором практически отсутствует один из основных аллергенов коровьего молока α -s1-казеин. Эффективность смесей НЭННИ в профилактике и лечении пищевой аллергии клинически доказана.

Полная информация:
www.bibicall.ru



Телефон горячей линии
8 800 200 888 0

Хронический панкреатит:

недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, нарушения полостного пищеварения и заместительная терапия панкреатическими ферментами

А. В. Калинин, доктор медицинских наук, профессор

ГУ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: хронический панкреатит, недостаточность внешнесекреторной функции, поджелудочная железа, панкреатическая недостаточность, воспалительный процесс, болевой синдром, диспепсический синдром, пищеварительно-транспортный конвейер, стеаторея, панкреатические ферменты, энзиматическая активность.

Хронический панкреатит (ХП) входит в число важных проблем здравоохранения. За последние тридцать лет отмечен более чем двукратный рост числа хронических и острых панкреатитов. В развитых странах ХП заметно «помолодел» — средний возраст с момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, на 30% увеличилась доля женщин, доля алкогольного панкреатита возросла с 40% до 75%. Регистрируется также рост заболеваемости карциномой поджелудочной железы (ПЖ), которая развивается на фоне ХП [1, 3, 5].

Хронический панкреатит — прогрессирующий воспалительный процесс ПЖ, который приводит к постепенному замещению паренхимы органа соединительной тканью, изменениям в протоковой системе поджелудочной железы с образованием кист и конкрементов, к развитию недостаточности экзокринной и эндокринной функций железы.

В течении ХП можно выделить два этапа: I этап (чаще до 10 лет) характеризуется чередованием обострений и ремиссий, обострения проявляются болевым синдромом, диспепсией не выражена; на II этапе (чаще после

10 лет) болевой синдром стихает, на первый план выходит диспепсический синдром, связанный с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ [1, 2].

Синдром внешнесекреторной недостаточности ПЖ обусловлен уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы в результате ее атрофии, фиброза либо нарушением оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку в силу блока выводных протоков ПЖ конкрементом, спайками или густым и вязким секретом, что приводит к нарушениям процесса пищеварения.

Участие поджелудочной железы в пищеварении

Под пищеварением понимается переработка с помощью ферментов сложных веществ (белков, жиров, углеводов) в простые для их последующего всасывания.

Основные гидролитические процессы происходят в тонкой кишке, где пищевые вещества расщепляются до мономеров, всасываются и поступают в кровь и лимфу. Процесс переработки пищевых веществ в тонкой кишке проходит в три последовательных взаимосвязанных этапа, объединенных А. М. Уголевым (1967) в понятие «пищеварительно-транспортного конвейера»: полостное пищеварение,

мембранное пищеварение, всасывание.

1. Начальный этап пищеварительно-транспортного конвейера — полостное пищеварение — включает формирование химуса и гидролиз пищевых компонентов до олиго- и мономерного состояния. Ключевая роль в полостном пищеварении отводится ферментам ПЖ.
2. Ферменты ПЖ, адсорбированные на нутриентах, продолжают играть активную роль в следующем этапе, который протекает в пристеночном слое слизи. Заключительная переработка нутриентов происходит на наружной мембране энтероцитов с помощью кишечных гидролаз — это мембранное пищеварение.
3. Затем наступает последний этап — всасывание, т. е. перенос расщепленных компонентов пищевых веществ из просвета кишки во внутреннюю среду организма.

Поджелудочная железа вырабатывает секрет, который содержит ферменты, гидролизующие все виды пищевых веществ: белки, углеводы, жиры. Перечень основных ферментов ПЖ и их участие в пищеварении представлены в табл. 1.

Ферменты, гидролизующие углеводы и жиры (альфа-амилаза, липаза), секретируются в активном состоянии, протеолитические ферменты (трипсин,

Таблица 1

Пищеварительные ферменты поджелудочной железы		
Фермент	Форма секреции	Действие
Альфа-амилаза	Активная	Расщепление полисахаридов (крахмал, гликоген) до мальтозы и мальтотриозы
Липаза	Активная	Гидролиз триглицеридов с образованием моноглицеридов и жирных кислот
Фосфолипаза А	Профермент, активируется трипсином	Гидролиз фосфатидилхолина с образованием лизофосфатидилхолина и жирных кислот
Карбоксилэстераза	Активная	Гидролиз эфиров холестерина и эфиров жирорастворимых витаминов
Трипсин	Профермент (трипсиноген), активируется энтерокиназой	Расщепляет протеины и полипептиды внутри молекулы белка, преимущественно в зоне аргинина и лизина
Химотрипсин	Профермент (химотрипсиноген), активируется трипсином	Расщепляет внутренние связи белка в зоне ароматических аминокислот, лейцина, глутамина, метионина
Эластаза	Проэластаза, активируется трипсином	Переваривает эластин, протеин соединительной ткани
Карбоксипептидаза А и В	Профермент, активируется трипсином	Расщепляет с карбоксильного конца наружные связи белков, включая ароматические (А) и основные (В) аминокислоты

химотрипсин, эластаза, карбоксипептидаза) — в виде проферментов, которые активируются в просвете тонкой кишки. В их активации важное место занимает кишечный фермент — энтерокиназа, который переводит трипсиноген в активный трипсин. Трипсин в свою очередь активирует остальные протеолитические ферменты.

В процессе полостного пищеварения углеводы (крахмал, гликоген) расщепляются панкреатической амилазой до дисахаридов и небольшого количества глюкозы. Под действием протеолитических ферментов образуются низкомолекулярные пептиды и небольшое количество глюкозы. Жиры в присутствии желчи гидролизуются панкреатической липазой до ди- и моноглицеридов жирных кислот и глицерина.

Действие панкреатических ферментов уменьшается по мере их продвижения от двенадцатиперстной кишки (ДПК) до терминальных отделов подвздошной кишки. Уровень снижения активности отдельных ферментов различен. Так, липаза наиболее быстро теряет свою активность и в подвздошной кишке в норме определяется лишь в незначительных количествах. Протеазы, особенно амилаза, оказываются более устойчивыми и сохраняют соответственно 30% и 45% своей активности в терминальных отделах тонкой кишки. В основе снижения активности липазы лежит ее протеолиз под воздействием протеаз и, прежде всего, химотрипсина. Неравномерное уменьшение активности ферментов

от проксимального к дистальному отделу тонкой кишки наблюдается как у здоровых людей, так, особенно, у лиц с хронической экзокринной панкреатической недостаточностью. Этим объясняется тот факт, что нарушение переваривания жира развивается намного раньше, чем крахмала или белка [1, 3, 4].

Регуляция секреции поджелудочной железы

Секрет поджелудочной железы состоит из двух компонентов — дуктального (неорганического) и ацинарного (органического).

Дуктальный эпителий выделяет секрет, богатый электролитами, особенно бикарбонатами, в составе водного раствора. Функция этого компонента секрета ПЖ — нейтрализация поступающего в ДПК кислого желудочного содержимого и перевод желудочного пищеварения в кишечное. Основным стимулятором секреции неорганического компонента является секретин, вырабатывающийся S-клетками слизистой оболочки ДПК в ответ на поступающее из желудка кислое содержимое.

Гландулоциты панкреатических ацинусов синтезируют и секретируют гидролитические ферменты под влиянием панкреозимина (холецистокинина), который синтезируется J-клетками слизистой оболочки ДПК. Стимулятором освобождения панкреозимина служит главным образом пища.

Клиника и диагностика нарушений полостного пищеварения и внешнесекреторной функции ПЖ

Одним из ранних симптомов нарушения переваривания пищевых веществ является стеаторея. Кал становится жирным, блестящим, липким. Больные с выраженной недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ жалуются на вздутие живота, избыточное газообразование, ощущение переливания и урчание в животе. В более выраженных случаях появляется полифекалия, стеаторея, диарея и похудание.

Наиболее адекватным методом исследования внешнесекреторной недостаточности ПЖ является определение панкреатической эластазы-1 в кале. Основным преимуществом определения фекальной эластазы-1 иммуноферментным методом является то, что эластаза-1 абсолютно специфична для ПЖ; эластаза-1 почти не разрушается при прохождении через кишечный тракт; колебания активности эластазы в кале незначительны, что обеспечивает высокую воспроизводимость результатов; данным методом определяется лишь человеческая эластаза, поэтому результаты теста не зависят от проводимой заместительной ферментной терапии.

Нормальную внешнесекреторную функцию ПЖ определяли при значении эластазы-1 от 200 до 500 мкг в 1 г кала и выше, средней и легкой степе-

Таблица 2

Характеристика основных микрогранулированных полиферментных препаратов

Фермент	Название препарата и активность фермента (в ЕД, FIP)					
	Панцитрат 10000	Креон 10 000	Креон 25 000	Креон 40 000	Микразим 10 000	Микразим 25 000
Липаза	10000	10000	25000	40000	10000	25000
Протеазы	500	600	1000	1600	520	1300
Амилаза	9000	8000	18000	25000	7500	19000

Таблица 3

Размеры активного микрогранулированного препарата

Креон	Микразим	Панцитрат	Не капсулированные препараты
Диаметр 0,8–1,2 мм	Диаметр 1,4–1,6 мм	Диаметр 2,0 мм	Диаметр 5,0 мм и более
Микросферы	Микрогранулы	Микротаблетки	Таблетки

Таблица 4

Рекомендации по подбору дозы полиферментного препарата в соответствии с данными фекальной эластазы [6]

Группы	Данные эластазного теста (мкг/г)	Рекомендуемые ЕД. FIP липазы в сутки
Нормальная экзокринная функция ПЖ	Более 200	50 000 (по 1 капсуле Креона 10 000 — 5 раз в день)
Умеренно выраженная экзокринная недостаточность	100–200	100 000 (по 2 капсуле Креона 10 000 — 5 раз в день)
Выраженная экзокринная недостаточность	Менее 100	150 000 (по 1 капсуле Креона 25 000 — 6 раз в день)

ни — 100–200 мкг/г, тяжелой степени — менее 100 мкг/г [4, 6].

Коррекция нарушенного полостного пищеварения ферментами ПЖ

Для компенсации нарушения полостного пищеварения широко применяются ферментные препараты ПЖ.

В настоящее время установлено, что препараты, предназначенные для заместительной терапии, должны обладать следующими свойствами:

- высокой специфической активностью липазы;
- устойчивостью к желудочному соку;
- быстрой эвакуацией из желудка и смешиванием с химусом;
- коротким временем растворения оболочки микрокапсул в тонкой кишке;
- быстрым высвобождением активных ферментов в тонкой кишке;
- активным участием в полостном пищеварении.

Этим требованиям отвечают микрогранулированные формы ферментных препаратов. Микротаблетки панкреатина диаметром от 1 до 2 мм, покрытые кислотостойкой, энтеросолубильной оболочкой, помещают в желатиновую капсулу. Растворяясь в желудке в течение нескольких минут, капсула освобождает микрогранулы, которые сохраняют резистентность к действию

кислого желудочного сока в течение 2 ч. Микрогранулы равномерно смешиваются с желудочным химусом и эвакуируются в тонкую кишку, где быстро растворяются в щелочной среде, высвобождая ферменты. Таким образом, обеспечивается быстрое наступление действия препарата в тонкой кишке [5, 7].

Липаза наиболее быстро теряет свою активность, что проявляется стеатореей. Поэтому при коррекции экзокринной панкреатической недостаточности, прежде всего, ориентируются на содержание липазы в препарате.

Размер микрогранул является наиболее важным фактором, определяющим скорость и своевременность их эвакуации из желудка. Диаметр микрогранул должен составлять $1,4 \pm 3,0$ мм, чтобы обеспечить их одновременное прохождение с пищей через пилорический сфинктер. Мини-таблетки (2 мм в диаметре, несферическая форма) не обеспечивают идеальный пассаж.

Характеристика основных микрогранулированных полиферментных препаратов представлена в табл. 2 и 3.

Для большинства больных с умеренным нарушением внешнесекреторной функции ПЖ приема 1–2 капсул (10000–20000 МЕ липазы) во время еды вполне достаточно для ликвидации

стеатореи. При тяжелых формах недостаточности с выраженной стеатореей число принимаемых капсул увеличивают до 4–5.

Целесообразно при назначении ферментных препаратов ориентироваться на уровень эластазы-1 в кале (табл. 4).

Нами проведена оценка эффективности микрогранулированного ферментного препарата Микразима.

Обследовано 50 больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ. Группа из 30 больных получала Микразим 10000 ЕД по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 14 дней и группа контроля (20 пациентов) — Панкреатин по 4 таблетки 3 раза в сутки в течение 14 дней.

Общая эффективность оценивалась как: выраженная, хорошая, удовлетворительная, эффект отсутствует (рис. 1). Учитывалась динамика болевого синдрома (рис. 2), частота дефекаций (рис. 3), консистенция стула (рис. 4).

Проведенное исследование показало, что Микразим более выраженно, чем таблетированный Панкреатин, влияет на улучшение пищеварения, уменьшение боли в животе и нормализацию стула.

Эффективность ферментных препаратов повышается при добавлении к стандартному лечению панкреатином антисекреторных средств (H_2 -блокаторы, ингибиторы протон-

МИКРАЗИМ®



Если вдруг
переедим!

ПРЕИМУЩЕСТВА МИКРАЗИМА®:

1. Микрогранулы— самая популярная форма панкреатина в Европе
2. Воспроизводит естественный процесс пищеварения
3. Действует в несколько раз быстрее и эффективнее таблеток
4. Доступен по цене

ГРАНУЛЫ-МАЛЮТКИ
для помощи желудку



ABBA РУС
www.avva-rus.ru

ОАО "АВВА РУС" Россия, 610044 г. Киров, ул. Луганская, д. 53А Тел. (495) 956-75-54

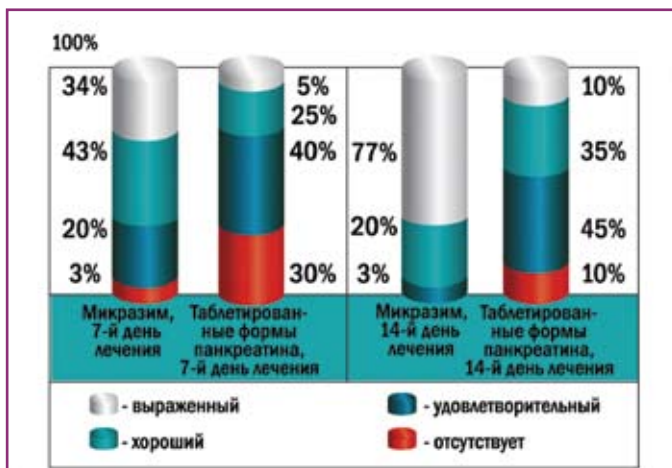


Рис. 1. Общая эффективность

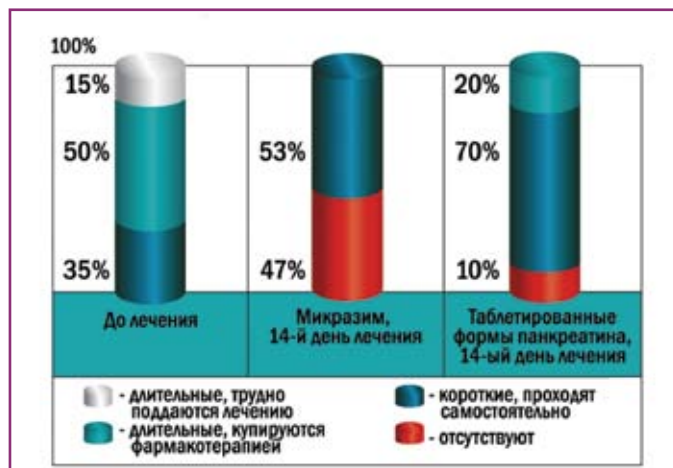


Рис. 2. Динамика болевого синдрома

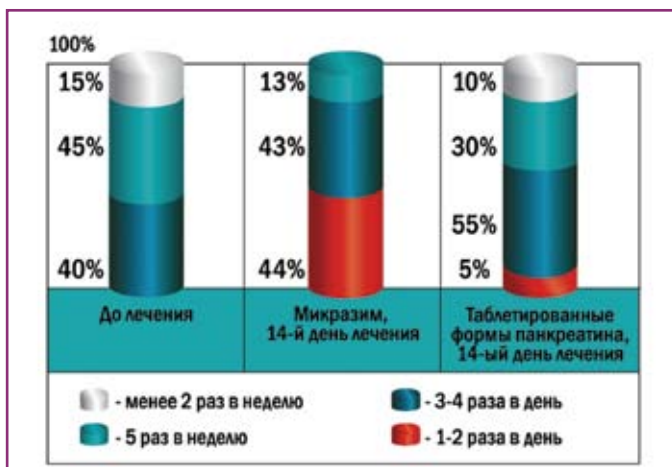


Рис. 3. Частота дефекаций



Рис. 4. Консистенция стула

ной помпы), поскольку оптимальное действие панкреатических ферментов обеспечивается при pH в просвете тонкой кишки более 5,0.

Причинами неэффективности заместительной терапии может быть следующее:

- неправильно установленный диагноз (стеаторея внепанкреатического происхождения, лямблиоз, целиакия, избыточное микробное обсеменение тонкой кишки);
- нарушение назначенного режима (снижение кратности приема препарата, прием асинхронно с едой);
- недостаточное количество принимаемого фермента, потеря активности препарата в связи с длительным или неправильным хранением;
- инактивация фермента в кислом содержимом желудка.

Заключение

За последние десятилетия отмечается заметный рост числа заболева-

ний поджелудочной железы и соответственно больных с внешнесекреторной панкреатической недостаточностью, требующей заместительной терапии. Широкое использование нового теста — определение эластазы-I в кале позволило лучше диагностировать внешнесекреторную недостаточность ПЖ и оценивать результаты заместительной терапии. Появилось большое число ферментативных препаратов с разной степенью энзиматической активности. Современные лекарственные формы, где панкреатические ферменты заключены в микрогранулы (Панцитрат, Креон, Микразим), позволяют корректировать даже тяжелые нарушения полостного пищеварения. ■

Литература

1. Бруклис Э. Р. Ивашкин В. Т. Хронический панкреатит: этиология патофизиология и консервативная терапия // Рос. жур. гастроэн., гепатол., колопрокт. 2006. № 6. С. 79–86.

2. Виноградова Л. В., Трубицына И. Е., Губина А. В., Чикунова Б. З. Функциональная недостаточность поджелудочной железы и ее коррекция в зависимости от стадии хронического панкреатита // РМЖ. 2010. № 13. С. 837–840.
3. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Руководство для врачей / под ред. А. В. Калинина, А. Ф. Логинова, А. И. Хазанова. М.: Медпресс-информ. 2011. 864 с.
4. Губергерц Н. Б., Христин Т. Н. Клиническая панкреатология. Донецк, 2002. 413 с.
5. Калинин А. В. Хронический панкреатит: диагностика, лечение, профилактика // Клинические перспект. гастроэн. гепатол. 2007. № 1. С. 37–40.
6. Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. Н. Хронический панкреатит. М.: Медицина, 2005. 504 с.
7. Симоненков В. И., Порошина Е. Г. Дифференцированное применение в клинической практике таблетированных и микронизированных ферментных препаратов // Consilium Medicum. 2011. С. 83–88.

О проблеме репродуктивного здоровья женщин с воспалительными заболеваниями кишечника

Ю. Б. Успенская, кандидат медицинских наук

Г. А. Григорьева, доктор медицинских наук, профессор

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

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, репродуктивный возраст, фертильность, беременность, роды, лактация, лечение и беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, контрацепция.

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Появление новых лекарственных средств позволяет не только более эффективно контролировать активность заболевания, но и делает возможным наступление и вынашивание беременности у женщин, страдающих язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК). Тем не менее, некоторые вопросы репродуктивного здоровья у пациенток с ВЗК остаются до конца не решенными. Врачи общей практики часто считают недопустимой беременность в этой группе пациенток из-за отсутствия информации о течении беременности на фоне ВЗК, опасения неблагоприятного влияния препаратов базовой терапии ЯК и БК на развитие плода и ухудшения течения самого заболевания во время беременности. Отказ от материнства является тяжелой психосоциальной проблемой и оказывает негативное влияние на качество жизни женщин. Предметом дискуссий является применение гормональной контрацепции и использование вспомогательных репродуктивных технологий у этой категории больных. В связи с этим существует необходимость в разработке алгоритмов ведения пациенток с ЯК и БК на протяжении всего детородного периода.

Цель настоящего сообщения — осветить современное состояние проблемы и представить собственные результаты по разработке алгоритмов ведения пациенток с ЯК и БК на протяжении всего детородного периода.

Влияние ВЗК на фертильность

Снижение способности к зачатию у пациенток с неактивными ВЗК не отличается от общей популяции и отмечается в 7–12% случаев. Тем не менее, известно, что женщины с установленным диагнозом имеют меньшее число беременностей, чем до возникновения заболевания. Анализ результатов ряда работ показывает, что это может быть обусловлено нежеланием женщин иметь беременность на фоне заболевания и соблюдением ими контрацепции [1, 2].

Снижение числа беременностей у пациенток с активным заболеванием связано еще с целым рядом причин. При высокой активности ЯК и БК может наблюдаться вторичная аменорея с уменьшением концентрации эстрадиола и прогестерона, вследствие нарушения питания на фоне этих

заболеваний. Кроме того, лекарственно-обусловленные нарушения менструального цикла могут возникать у пациенток, принимающих высокие дозы сульфасалазина или глюкокортикоидов. Следует заметить, что снижение способности к зачатию может быть связано не только с высокой активностью самого процесса в кишечнике при БК, но также и его осложнениями, такими как свищи, абсцессы. Вышеперечисленные осложнения могут приводить к возникновению бесплодия вследствие развития спаечного процесса в малом тазу и нарушения функции яичников, труб, матки и влагалища. Помимо этого, до 60–75% женщин с активным ВЗК отмечают нарушения в сексуальной сфере, вследствие наличия таких симптомов, как диарея и потеря массы тела, а также при перианальных поражениях, которые сопровождаются диспареунией, трудностями с гигиеной [3].

Существенное снижение фертильности (до 26–48%) отмечается у пациенток, перенесших хирургическое вмешательство. Показано, что у пациенток с ЯК, перенесших колопроктэктомию с формированием илеоанального резервуара, частота бесплодия после операции может возрастать в 3 раза по сравнению с пациентками, получающими консервативную терапию [4, 5]. Следствием операции является развитие спаечного процесса в малом тазу с повреждением и нарушением проходимости маточных труб.

Влияние ВЗК на течение беременности

К настоящему времени установлено, что женщины с ВЗК и особенно с БК составляют группу риска по развитию осложнений беременности. Как известно, воспалительным заболеваниям кишечника присуще хроническое течение с развитием анемии, гипопротеинемии, гиповитаминоза и электролитных нарушений. Присутствие этих изменений, как и самого хронического воспалительного процесса, не может не сказаться на течении беременности и развитии плода. Среди осложнений беременности у пациенток с БК наиболее характерными являются невынашивание беременности (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды), гипотрофия плода и рождение детей с низкой массой тела (менее 2700 г). Женщинам с ВЗК чаще производится кесарево сечение, чем в общей популяции. При этом степень активности воспалительного процесса в кишечнике во многом определяет прогноз течения и возникновения осложнений беременности. Так, при активном ВЗК на момент зачатия увеличивается риск невынашивания

Таблица 1

Эффекты препаратов при лечении ВЗК во время беременности и лактации

Препарат	Категория безопасности FDA	Беременность	Период лактации
Сульфасалазин	B	Риск развития ядерной желтухи у недоношенных. Назначается с приемом фолиевой кислоты 2 мг/сут	Безопасен. Необходимо снижение доз при желтухе новорожденных
5-АСК	B	Безопасно в дозах, не превышающих 3 г/сут. Более высокие дозы потенциально нефротоксичны	Безопасны
Кортикостероиды	C	Возможно безопасны. Риск развития расщелины неба на фоне приема высоких доз в I триместре. Депрессия коры надпочечников плода при приеме высоких доз на поздних сроках беременности	Безопасны (через 4 часа после приема препарата)
Азатиоприн, 6-МП	D	Потенциальный риск развития пороков плода, невынашивания беременности, внутриутробной задержки роста плода, иммуносупрессии	Низкий риск, возможно, лечение совместимо с кормлением грудью
Метотрексат	X	Противопоказан из-за высокого риска мутагенных и тератогенных эффектов	Противопоказан
Циклоспорин	C	Возможен риск преждевременных родов, и маловесности плода	Не рекомендуется
Метронидазол	B	Безопасен короткими курсами (менее 10 дней) во II и III триместрах. Не рекомендуется длительный прием высоких доз	Не рекомендуется
Ципрофлоксацин	C	Дефекты развития хрящевой, костной тканей. Не рекомендуется длительный прием	Мало данных о безопасности у людей. Не рекомендуется
Рифаксимин	C	Нет данных о безопасности у людей. Тератогенен у животных	Нет данных о применении у людей
Инфликсимаб Адалимуаб	B	Низкий риск побочных эффектов. Нежелателен прием в III триместре	Возможно, лечение совместимо с кормлением грудью
Урсодезоксихолевая кислота	B	Низкий риск	Возможно, лечение совместимо с кормлением грудью

беременности. Активность заболевания во время беременности ассоциируется с маловесностью при рождении и преждевременными родами [6].

Частота случаев низкой оценки по шкале APGAR при рождении, мертворождений, необходимости госпитализации в реанимационное отделение у детей, чьи матери страдают ВЗК, не отличается от общей популяции [1, 7, 8]. Четких данных относительно увеличения риска врожденных аномалий развития при ВЗК до настоящего времени нет. В единичных исследованиях выявлено небольшое увеличение риска возникновения отдельных врожденных аномалий развития при ЯК (пороки развития конечностей, мочеполовой системы) [9].

Влияние беременности на течение ВЗК

В настоящее время преобладающей является точка зрения, что характер течения ВЗК во время беременности зависит от степени активности заболевания на момент зачатия. Если зачатие наступает в период ремиссии заболевания, обострение во время беременности возникает в 1/3 случаев, что не отличается от частоты обострений у небеременных женщин за тот же временной период. Если на момент зачатия отмечалось обострение ВЗК, то примерно в 30% случаев активность сохраняется, в 35% — возрастает и в 35% — стихает. Рецидивы чаще развиваются в I триместре беременности, после аборт и после родов. Предполагается, что это связано с физиологическими колебаниями уровня эндогенного кортизола в период беременности, когда после повышения его уровня во II и III триместрах происходит резкое его снижение после родов. В некоторых случаях это может

быть связано с отказом пациентки от лечения с наступлением беременности или после родов. Эти данные указывают на необходимость настоятельных рекомендаций о планировании беременности на период ремиссии заболевания и сохранении поддерживающей терапии во время беременности и после родов.

В послеродовом периоде обострения возникают примерно в 1/3 случаев, но этот риск незначительно выше, чем в группе небеременных женщин с ВЗК. Кроме этого, по некоторым данным беременность оказывает положительное влияние на дальнейшее течение заболевания. В последующие три года после родов обострения заболевания возникают реже, чем до беременности. В ряде исследований установлена обратная зависимость между числом родов у женщин с БК и необходимостью хирургических вмешательств [10]. Следовательно, рожавшим пациенткам реже производится резекция кишки и временной интервал между операциями больше, чем у нерожавших женщин с БК [4].

Долгое время считалось, что прерывание беременности может улучшить течение ВЗК. Тем не менее, существует мнение, что прерывание беременности при обострении ВЗК нецелесообразно, так как это не только не изменит к лучшему течение болезни, но может вызвать дальнейшее ухудшение [11]. Наличие обострения ВЗК во время одной беременности не означает, что подобное повторится и при последующих беременностях.

Анализ имеющихся в современной литературе данных и опыт наших собственных наблюдений [1, 7] дают основание сделать вывод, что положительный исход беременности во многом зависит от степени активности процесса

в кишечнике на момент ее наступления, поэтому в программу ведения беременности необходимо включать рекомендации по ведению пациенток еще на этапе планирования зачатия.

Роды при ЯК и БК

Известно, что пациенткам с ВЗК кесарево сечение производится чаще, чем в общей популяции (44%). Часто решение в пользу кесарева сечения принимается из-за пожеланий пациентки или врача, а не по акушерским показаниям. Однако выбор метода родоразрешения в этой категории больных должен определяться акушерской ситуацией с учетом риска повреждения тазового дна и анального сфинктера в родах. Исключение составляют пациентки с периаанальными, ректальными поражениями или при наличии илеоанального анастомоза. В этих случаях в послеродовом периоде высока вероятность развития или усугубления периаанальных поражений, а при илеоанальном анастомозе — нарушение функции кишечного резервуара. По некоторым наблюдениям восстановление функции резервуара происходит в течение 6 мес после родов [15]. Тем не менее, считается более целесообразным проведение пациенткам с кишечным резервуаром кесарева сечения. Пациентки с илео- или колостомой могут рожать естественным путем, однако при наличии акушерских показаний возможно проведение кесарева сечения. Эпизиотомию при БК следует производить по строгим показаниям, т. к. есть данные о повышении риска возникновения впоследствии периаанальных поражений.

Лечение ВЗК у женщин репродуктивного возраста

В настоящее время разработаны и внедрены в клиническую практику схемы, направленные на достижение и поддержание ремиссии ВЗК. Среди препаратов стандартной терапии ВЗК традиционно используются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикоидные гормоны, иммуносупрессанты и препараты биологической терапии. Открытым остается вопрос приемлемости этих схем лечения у женщин в различные периоды репродуктивного возраста. Предметом дискуссий остается проблема лечения пациенток с БК и ЯК в период беременности. Большинство лекарственных средств проникает через плацентарный барьер и может оказывать воздействие на развивающийся плод. В настоящее время в разных странах разработаны классификации категорий риска применения лекарств у беременных. Наиболее широко применяемой является классификация FDA (Американское управление по контролю качества продуктов и лекарств).

Основная концепция медикаментозного лечения беременных пациенток с ВЗК — «как можно меньше лекарственных препаратов при сохранении контроля над заболеванием».

В табл. 1 представлены данные о безопасности препаратов базовой терапии ЯК и БК во время беременности и в период лактации [13].

Вспомогательные репродуктивные технологии и ВЗК

Высокий процент случаев бесплодия у пациенток с некоторыми формами ВЗК и после хирургических вмешательств обуславливает необходимость использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В нашей стране вопрос об использовании ВРТ, в частности экстра-

корпорального оплодотворения (ЭКО), у женщин, страдающих ЯК и БК, не имеет однозначного решения. Часто пациентки с ВЗК получают категорический отказ в проведении ЭКО только на основании наличия заболевания, вне зависимости от активности воспалительного процесса в кишечнике. В то же время, согласно Приказу Минздрава РФ от 26 февраля 2003 г. № 67 «...противопоказанием к ЭКО являются соматические и психические заболевания, являющиеся противопоказаниями для вынашивания беременности и родов... Острые воспалительные заболевания любой локализации...». Вместе с тем за рубежом наличие ВЗК не является противопоказанием к ЭКО, и 24–40% пациенток с ЯК и БК производится эта процедура [14, 15]. По мнению U. Mahedevan, применение ВРТ у женщин с ЯК и БК при хорошем контроле над активностью заболевания не увеличивает риска развития обострения и тромбоэмболических осложнений.

Таким образом, по нашему мнению, решение о возможности проведения ЭКО следует принимать индивидуально, совместно специалистами по ВРТ и гастроэнтерологами с учетом активности ЯК и БК.

Гормональная контрацепция при ВЗК

Одним из важных вопросов у женщин детородного возраста является проблема предохранения от нежелательной беременности. Наиболее эффективным современным методом предотвращения беременности является гормональная контрацепция. В настоящее время имеется широкий спектр различных форм гормональных контрацептивных средств (ГК). Они отличаются по составу и способу введения. В зависимости от присутствия в препарате эстрогенового и прогестинового компонентов различают комбинированные эстроген-прогестагенные ГК и чисто прогестиновые ГК. Введение ГК может осуществляться пероральным или парентеральным путем. К пероральным формам ГК относятся комбинированные оральные контрацептивы (КОК), мини-пили и препараты экстренной контрацепции, содержащие левоноргестрел. В группу ГК с парентеральным путем введения входят контрацептивные пластыри (Пл), влагалищные контрацептивные кольца (К), левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная спираль (ЛНГ-ВМС), импланты, инъекционные ГК.

В 2009–2010 гг. междисциплинарными группами экспертов в разных странах разработаны медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Наиболее информативными являются критерии ВОЗ, 2010 г., США (CDC, 2010 г.), Великобритании (RCOG, 2009 г.) и Руководство по сексуальному и репродуктивному здоровью у лиц с воспалительными заболеваниями кишечника, Великобритания (FSRH, 2009 г.). Представленные в документах критерии [16, 17] оценивают приемлемость различных методов контрацепции в зависимости от состояния здоровья женщины (табл. 2).

До недавнего времени вопрос о безопасности гормональной контрацепции у женщин с ВЗК являлся предметом дискуссий. В ранних работах, посвященных исследованию этиологии ЯК и БК, высказывалось мнение о повышении риска развития БК у женщин, принимавших комбинированные оральные контрацептивы. Предполагалось, что у пациенток, принимавших КОК до развития ВЗК, эстрогены, входящие в состав КОК, могли приводить к развитию микротромбозов и множественных микроинфарктов в стенке кишечника. Однако результаты последних про-

Таблица 2

Критерии приемлемости различных методов контрацепции	
1	Состояние, при котором нет ограничений к применению того или иного метода контрацепции
2	Состояние, при котором преимущества метода в целом превосходят теоретически обоснованный или доказанный риск
3	Состояние, при котором теоретический или доказанный риск в целом превосходит преимущества метода
4	Состояние, которое представляет неприемлемо высокий риск для здоровья при использовании данного метода контрацепции

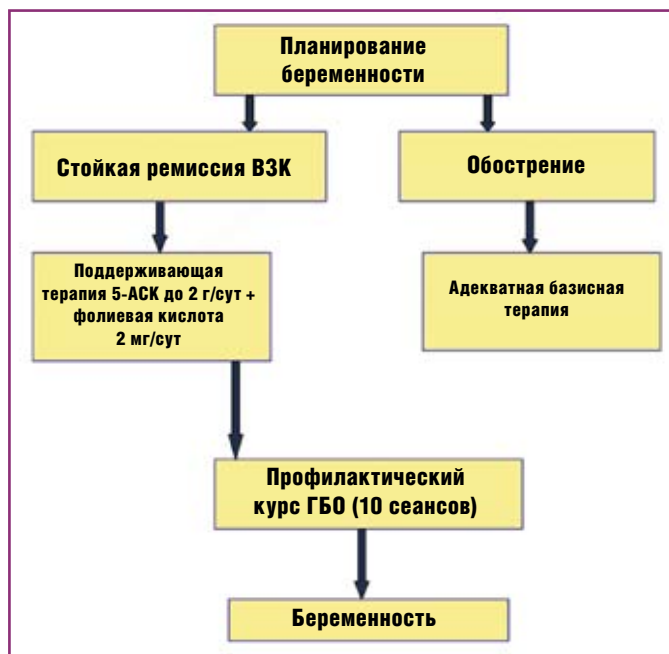


Рис. Лечение ВЗК у женщин, планирующих беременность

опосредовано эстрогеновым компонентом. При использовании ГК снижается уровень антитромбина III, протеинов С и S, повышается резистентность к активированному протеину С, синтез факторов протромбинового комплекса, что в совокупности отражает активацию свертывания крови и повышает риск венозных тромбозов и тромбоэмболий. По данным Dinger на 10000 женщин, использующих КОК, приходится 8–10 случаев венозного тромбоза в год, тогда как у женщин, не принимающих КОК, этот показатель составляет 3–4,5 случая в год [21]. С другой стороны, во время беременности и в послеродовом периоде у здоровых женщин этот риск существенно выше (20–30 случаев на 10000 женщин в год) [22]. Хронические ВЗК традиционно считаются тромбофилическим состоянием [8]. Данных о повышении риска тромбоэмболических осложнений у пациенток с ВЗК, использующих гормональную контрацепцию, в настоящее время нет. Тем не менее, женщины, страдающие ВЗК, имеют более высокий риск развития венозных тромбоэмболий, чем женщины без данной патологии [23]. Известно, что протромбогенные эффекты ГК дозозависимы и могут уменьшаться при использовании низких доз или парентерального пути введения. Однако, учитывая потенциальные риски при возникновении обострения ВЗК или необходимости хирургического вмешательства и длительной иммобилизации, использование комбинированных ГК следует прекратить (категория 3). Вопрос о возможности возобновления приема ГК должен решаться только при достижении стойкой ремиссии заболевания. ГК, содержащие только прогестинный компонент (мини-пили, импланты, инъекции, ЛНГ-ВМС) представляют низкий риск развития тромбоэмболических осложнений (категория 2). В связи с этим при планировании хирургического вмешательства нет необходимости в отмене данных препаратов [24].

Исследований относительно эффективности КОК у пациенток с ВЗК не проводилось. Оральные контрацептивы преимущественно абсорбируются в тонкой кишке, и их эффективность напрямую зависит от концентрации в крови. Ускоренный пассаж кишечного содержимого или нарушение абсорбции в тонкой кишке у пациенток с ВЗК могут приводить к снижению концентрации препарата в плазме крови и обуславливать уменьшение эффективности гормональных контрацептивов [8]. В этой ситуации более целесообразным является использование парентеральных форм

спективных исследований свидетельствуют об отсутствии влияния КОК на активность ЯК и БК [18–20].

Комбинированные гормональные контрацептивы могут использоваться пациентами с неактивным ВЗК (категория 2). Вместе с тем гормональные контрацептивы обладают протромботическим потенциалом. В составе комбинированных контрацептивов это влияние на гемостаз преимущественно

Таблица 3

Медицинские критерии использования контрацептивов при ВЗК и ассоциированных с ними состояниях							
Состояние	КОК	МП	ДМПА/НЭЭ	КИК	Су-ВМС	ЛНГ-ВМС	Барьерные методы
Воспалительное заболевание кишечника (ЯК или БК)	2/3	2	1	2/3	1	1	1
Большое хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией	4	2	2	4	1	2	1
Наличие в анамнезе венозных тромбоэмболий	4	2	2	4	1	2	1
Первичный склерозирующий холангит (приведший к развитию цирроза печени)	4	3	3	4	1	2	1

КОК — комбинированные оральные контрацептивы; МП — мини-пили; ДМПА/НЭЭ — депо + медроксипрогестерона ацетат (ДМПА)/норэтистерона энантат (НЭЭ); КИК — комбинированные инъекционные контрацептивы; Су-ВМС — медь-содержащая ВМС; ЛНГ-ВМС — левоноргестрел-высвобождающая ВМС.

1 — состояние, при котором нет ограничений к применению того или иного метода контрацепции;

2 — состояние, при котором преимущества метода в целом превосходят теоретически обоснованный или доказанный риск;

3 — состояние, при котором теоретический или доказанный риск в целом превосходит преимущества метода;

4 — состояние, которое представляет неприемлемо высокий риск для здоровья при использовании данного метода контрацепции.

Источник информации: Руководство по сексуальному и репродуктивному здоровью у лиц с воспалительными заболеваниями кишечника. Факультет сексуального и репродуктивного здоровья Роялского колледжа акушерства и гинекологии. Великобритания, 2009; FSRH, 2009 г. Медицинские критерии приемлемости контрацепции. США, CDC, 2010. Медицинские критерии приемлемости контрацепции. Великобритания, RCOG, 2009.

ГК (гормонсодержащие контрацептивный пластырь, влагалищное кольцо, внутриматочная спираль). Препараты для экстренной контрацепции, содержащие прогестагеновый компонент (категория 2), благодаря непродолжительному применению, имеют малый риск неблагоприятного влияния на ВЗК. В то же время у пациенток с мальабсорбцией или перенесших резекцию тонкой кишки следует учитывать возможность уменьшения концентрации препарата в плазме и рекомендовать другие методы контрацепции [25]. В табл. 3 суммирована информация о критериях приемлемости различных методов контрацепции у женщин с ВЗК.

Следовательно, вопрос о возможности применения гормональной контрацепции у женщин с ВЗК должен решаться индивидуально с учетом возможных рисков.

Итак, выше представлено современное состояние проблемы репродуктивного здоровья женщин, страдающих язвенным колитом или болезнью Крона. В этой проблеме больше нерешенных вопросов, чем решенных. И главный из этих вопросов: «Что нужно делать женщине, чтобы на фоне ВЗК родить здорового ребенка?» Отвечая на этот вопрос, мы приводим результаты нашего проспективного наблюдения за 230 женщинами репродуктивного возраста, которые позволили разработать схемы дифференцированного подхода к лечению ВЗК в зависимости от репродуктивных планов женщин. Были выделены три схемы.

Первая схема предусматривает лечение женщин репродуктивного возраста, не планирующих беременность. В этой группе терапия ВЗК не отличается от общепринятых схем. В зависимости от тяжести воспалительного процесса в кишечнике применяются препараты 5-АСК (Салофальк) при легких и среднетяжелых формах, глюкокортикоиды при среднетяжелых и тяжелых формах. При этом из глюкокортикоидов предпочтительным для женщин репродуктивного возраста является назначение топического стероида будесонида (Буденофальк), безопасность которого подтверждается данными международного мультицентрового плацебо-контролируемого исследования, включавшего 17 пациентов нашего центра. Это является особенно важным для данной категории пациенток, учитывая, что в будущем их репродуктивные планы могут измениться. Следовательно, при необходимости назначения стероидов Буденофальк рассматривается как препарат выбора.

При лечении свищевых и резистентных форм болезни Крона и резистентных формах ЯК используется инфликсимаб (Ремикейд). Для поддержания ремиссии назначаются иммуносупрессанты. В случаях сочетания ВЗК с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) в комплексную терапию включаются препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк) в дозе не менее 15 мг/кг массы тела, которые дают возможность стабилизировать процесс в печени до решения вопроса о трансплантации печени.

Вторая схема используется для лечения женщин, планирующих беременность (рис.). Результаты наших исследований свидетельствуют, что оптимальным временем для зачатия является период стойкой ремиссии ВЗК. В связи с этим необходимо обязательное консультирование пациенток с рекомендациями о планировании зачатия и информирование о необходимости проведения поддерживающей терапии и возможных рисков при применении базисной терапии во время беременности. При наличии воспалительного процесса в кишечнике проводится адекватная терапия в зависимости от тяжести заболевания, а принятие решения о возможности зачатия откладывается до достижения стойкой ремиссии. По достижении ремиссии

Урсофальк®

Урсодезоксихолевая кислота

Золотой стандарт в лечении холестатических заболеваний печени



Мы превращаем надежду в эффективную терапию

- Улучшает симптоматику
- Замедляет прогрессирование
- Защищает от осложнений
- Увеличивает продолжительность жизни



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство «Доктор Фальк Фарма»
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
e-mail: info@drfalkpharma.net, <http://www.drfalkpharma.ru>

Реклама

в качестве поддерживающей терапии допустимым является назначение препаратов 5-АСК в дозах, не превышающих 2 г/сутки. Применение иммуносупрессантов следует прекратить не менее чем за 3 мес до предполагаемого зачатия. Тем не менее, если есть необходимость продолжения приема иммуносупрессивных препаратов или биологической терапии для контроля над активностью заболевания, этот вопрос должен решаться индивидуально.

До зачатия следует проводить определение и, при необходимости, коррекцию дефицита витамина В₁₂, железа, фолиевой кислоты.

Важное место в подготовке к наступлению беременности занимает метод гипербарической оксигенации (ГБО). Наш опыт включения ГБО в комплексную терапию ВЗК на исходе обострения и в качестве мероприятия по поддержанию ремиссии свидетельствует о постепенном улучшении состояния кишечной микрофлоры, восстановлении слизистой оболочки кишки при ежегодном применении ГБО в течение не менее 6 лет [26]. Это позволяет длительно поддерживать ремиссию, что особенно значимо для пациенток, планирующих беременность. Поэтому женщинам с ВЗК, готовящимся к наступлению беременности, рекомендуется ежегодное прохождение курсов ГБО, состоящих из 10 сеансов.

Третья схема используется в ситуации, когда обострение ВЗК возникает во время беременности или в послеродовом периоде. В этом случае, в зависимости от тяжести заболевания и локализации процесса в кишечнике, назначается базисная терапия ВЗК (за исключением метотрексата и, с ограничениями, ципрофлоксацина и метронидазола). Дополнительно, на фоне терапии, назначается прием фолиевой кислоты 2 мг/сут. При наличии у беременной дефицита массы тела и выраженной гипопроотеинемии дополнительно назначается энтеральное питание и, при необходимости, парентеральное питание.

При тяжелых обострениях в послеродовом периоде, требующих назначения высоких доз глюкокортикоидов и иммуносупрессантов, необходимо переведение ребенка на искусственное вскармливание.

Подводя итог вышесказанному, следует подчеркнуть, что пациенток, страдающих ВЗК, необходимо консультировать еще на этапе создания семьи и планирования беременности. Женщин детородного возраста надлежит информировать о необходимости планирования беременности на период ремиссии ВЗК. При наблюдении за такими пациентками необходим дифференцированный подход к лечению на разных этапах репродуктивного периода и совместное наблюдение гастроэнтерологом и акушером-гинекологом. ■

Литература

1. Успенская Ю. Б. Воспалительные заболевания кишечника у женщин репродуктивного возраста. Диссерт. канд. М., 2007. 136 с.
2. Miller J. P. Inflammatory bowel disease in pregnancy — a review // J. Soc. Med. 1986. Vol. 79. P. 221–225.
3. Moody G. A., Probert C., Jayanthi V., Mayberry J. F. The effects of chronic ill health and treatment with sulphasalazine on fertility amongst men and women with inflammatory bowel disease in Leicestershire // Int. J. Colorectal Dis. 1997. 12 (4), 220–224.
4. Cornish J. A., Tan E., Teare J. et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review // Dis. Colon Rectum. 2007, 50 (8), 1128–1138.
5. Waljee A., Waljee J., Morris A. M., Higgins P. D. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis // Gut. 2006, 55 (11), 1575–1580.
6. Morales M., Berney T., Jenny A., Morel P., Extermann P. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy // Hepatogastroenterology. 2000, 47 (36), 1595–1598.
7. Успенская Ю. Б., Григорьева Г. А. О проблеме беременности при болезни Крона и язвенном колите // Лечащий Врач. 2009. № 11. С. 76–81.
8. Van der Woude C. J., Kolacek S., Dotan I., Oresland T., Vermeire S., Munkholm P., Mahadevan U., Mackillop L., Dignass A. European Crohn's Colitis Organisation (ECCO). European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease // J. Crohn's Colitis. 2010. Nov; 4 (5). P. 493–510.
9. Dominitz J. A., Young J. C., Boyko E. J. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study // Am. J. Gastroenterol. 2002, 97 (3), 641–648.
10. Norgard B., Puho E., Pedersen L., Czeizel A. E., Sorensen H. T. Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study // Am. J. Gastroenterol. 2003, 98 (9), 2006–2010.
11. Riis L., Vind I., Politi P. et al. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease // Am. J. Gastroenterol. 2006, 101 (7), 1539–1545.
12. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х, 1999. 790 с.
13. Hahnloser D., Pemberton J. H., Wolff B. G. et al. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes // Dis. Colon Rectum. 2004, 47 (7), 1127–1135.
14. Mahadevan U., Kane S. American gastroenterological association institute medical position statement on the use of gastrointestinal medications in pregnancy // Gastroenterology. 2006; 131: 278–282.
15. Gorgun E., Remzi F. H., Goldberg J. M. et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients // Surgery. 2004, 136 (4), 795–803.
16. Lepisto A., Sarna S., Tiitinen A., Jarvinen H. J. Female fertility and childbirth after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis // Br. J. Surg. 2007, 94 (4), 478–482.
17. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition. Department of Reproductive Health, World Health Organization. 2009.
18. U. S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. Department of health and human services. Centers for Disease Control and Prevention. 2010. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr59e0528.pdf>.
19. Cosnes J., Carbonnel F., Carrat F., Beaugerie L., Gendre J. P. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study // Gut. 1999; 48: 218–222.
20. Lashner B. A., Kane S. V., Hanauer S. B. Lack of association between oral contraceptive use and ulcerative colitis // Gastroenterology. 1990; 99: 1032–1036.
21. World health organization (WHO). Selected practice recommendations for contraceptive use. Geneva: WHO; 2002.
22. Dinger J. C., Heinemann L. A., Khl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation // Contraception. 2007, May; 75 (5): 344–354. Epub 2007, Feb 23.
23. Heit J. A., Kobbervig C. E., James A. H. et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study // Ann Intern Med. 2005. 143 (10). P. 697–706.
24. Bernstein C. N., Blanchard J. F., Houston D. S., Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study // Thromb Haemost. 2001. V. 85. P. 430–434.
25. Sexual and reproductive healthcare for individuals with inflammatory bowel disease. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. 2009. FSRH (2009a) UK medical eligibility criteria for contraceptive use. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare.
26. Григорьева Г. А., Полякова Л. В., Мешалкина Н. Ю., Голышева С. В., Успенская Ю. Б. Метод гипербарической оксигенации в комплексном лечении язвенного колита и болезни Крона. Практическое руководство. М., 2010. 32 с.

Комплексное лечение дисфункций большого дуоденального сосочка

А. С. Воротынцев, кандидат медицинских наук, доцент

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

Ключевые слова: сфинктер Одди, большой дуоденальный сосочек, функциональное заболевание, дискинезия желчного пузыря, болевой синдром, панкреатит, дисфункция, лабораторно-инструментальные признаки, регуляция механизмов желчевыделения.

Дисфункции большого дуоденального сосочка (БДС) — функциональные заболевания, проявляющиеся нарушением механизмов расслабления и сокращения сфинктера Одди с преобладанием повышения тонуса и спазма (гипермоторная, гиперкинетическая) или расслабления и атонии (гипомоторная, гипокинетическая), без органических и воспалительных изменений, вызывающие нарушение поступления желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку.

Дискинезия желчных протоков обычно возникает в результате нарушения нейрогуморальной регуляции механизмов расслабления и сокращения сфинктеров Одди, Мартынова—Люткенса и Мирицци. В одних случаях преобладают атония общего желчного протока и спазм сфинктера Одди вследствие повышения тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, в других — гипертония и гиперкинезия общего желчного протока при расслаблении упомянутого выше сфинктера, что связано с возбуждением блуждающего нерва. В клинической практике чаще встречается гипермоторная дискинезия. Причина — психогенное воздействие (эмоциональные перенапряжения, стрессы), нейроэндокринные расстройства, воспалительные заболевания желчного пузыря, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки. Дисфункции БДС часто сочетаются с гипермоторными и гипомоторными дискинезиями желчного пузыря.

Классификация:

1. Дисфункция по гипертоническому типу:
 - с гипермоторной, гиперкинетической дискинезией желчного пузыря;
 - с гипомоторной, гипокинетической дискинезией желчного пузыря.
2. Дисфункция по гипотоническому типу (недостаточность сфинктера Одди):
 - с гипермоторной, гиперкинетической дискинезией желчного пузыря;
 - с гипомоторной, гипокинетической дискинезией желчного пузыря.

Клиника:

- тупая или острая, выраженная, устойчивая боль в эпигастальной области или правом подреберье с иррадиацией в правую лопатку, левое подреберье, может носить опоясывающий характер с иррадиацией в спину;
- не сопровождается повышением температуры, ознобом, увеличением печени или селезенки;
- боль связана с приемом пищи, но может появляться ночью;
- может сопровождаться тошнотой и рвотой;
- наличие идиопатического рецидивирующего панкреатита;
- исключение органической патологии органов гепатопанкреатической области;
- клинический критерий: рецидивирующие приступы сильных или умеренных болей продолжительностью более 20 минут, чередующиеся с безболевыми интервалами, повторяющиеся на протяжении не менее 3 месяцев, нарушающие трудовую деятельность.

Клинические типы дисфункции БДС:

1. Билиарный (встречается чаще): характерны боли в эпигастрии и правом подреберье, иррадиирующие в спину, правую лопатку:
 - вариант 1 — болевой синдром в сочетании со следующими лабораторно-инструментальными признаками:
 - повышение аспартатамино-трансферазы (АСТ) и/или щелочной фосфатазы (ЩФ) в 2 и более раз при 2-кратном исследовании;
 - замедленное выведение контрастного вещества из желчных протоков при эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРПХГ) более 45 мин;
 - расширение общего желчного протока более 12 мм;
 - вариант 2 — боль в сочетании с 1–2 вышеперечисленными лабораторно-инструментальными признаками;
 - вариант 3 — приступ боли «билиарного» типа.
2. Панкреатический — боли в левом подреберье, иррадиируют в спину, уменьшаются при наклоне вперед, не отличаются от болей при остром панкреатите, могут сопровождаться повышением активности панкреатических ферментов при отсутствии причин (алкоголь, желчнокаменная болезнь):
 - вариант 1 — болевой синдром в сочетании со следующими лабораторно-инструментальными признаками:
 - повышение активности сывороточной амилазы и/или липазы в 1,5–2 раза выше нормы;
 - расширение панкреатического протока при ЭРПХГ в головке

- поджелудочной железы свыше 6 мм, в теле — 5 мм;
- превышение времени выведения контрастного вещества из протоковой системы в положении лежа на спине на 9 мин по сравнению с нормой;
- вариант 2 — боль в сочетании с 1–2 вышеперечисленными лабораторно-инструментальными признаками;
- вариант 3 — приступ болей по «панкреатическому» типу.

3. Смешанный — боли в эпигастрии или опоясывающие, могут сочетаться с признаками как билиарного, так и панкреатического типа дисфункции.

Диагноз «гипертония сфинктера Одди» ставят в случаях, когда фаза закрытого сфинктера длится дольше 6 мин, а выделение желчи из общего желчного протока замедлено, прерывисто, иногда сопровождается сильной коликообразной болью в правом подреберье.

Недостаточность БДС — чаще всего бывает вторичной, у больных желчнокаменной болезнью, хроническим калькулезным холециститом, вследствие прохождения конкремента, воспаления поджелудочной железы, слизистой двенадцатиперстной кишки, при дуоденальной непроходимости. При дуоденальном зондировании сокращается фаза закрытого сфинктера Одди менее 1 мин или отмечается отсутствие фазы закрытия сфинктера, отсутствие тени желчного пузыря и протоков при холецистохолангиографии, заброс контрастного вещества в желчные протоки при рентгеноскопии желудка, наличие газа в желчных протоках, снижение показателей остаточного давления при холангиоманометрии, уменьшение времени поступления радиофармпрепарата в кишку менее 15–20 мин при гепатобилисцинтиграфии.

Диагностика

1. Трансабдоминальная ультрасонография. Ультразвуковой скрининговый метод обследования занимает ведущее место в диагностике дискинезий (табл.), позволяет с высокой точностью выявить:

- особенности структурных изменений желчного пузыря и желчных протоков, а также печени, поджелудочной железы (форму, расположение, размеры желчного пузыря, толщину, структуру и плотность стенок, деформации, наличие перетяжек);

- характер гомогенности полости желчного пузыря;
- характер внутрипросветного содержимого, наличие внутриполостных включений;
- изменение эхогенности паренхимы печени, окружающей желчный пузырь;
- сократительную способность желчного пузыря.

Ультразвуковые признаки дискинезий:

- увеличение или уменьшение объема;
- неоднородность полости (гиперэхогенная взвесь);
- снижение сократительной функции;
- при деформации желчного пузыря (перегибы, перетяжки, перегородки), которые могут быть следствием воспаления, дискинезии встречаются значительно чаще;
- остальные признаки свидетельствуют о воспалительном процессе, перенесенном воспалении, желчнокаменной болезни, служат для дифференциальной диагностики.

2. Ультразвуковая холецистография. Дает возможность исследовать моторно-эвакуаторную функцию желчного пузыря в течение 1,5–2 часов от момента приема желчегонного завтрака до достижения первоначального объема. В норме через 30–40 мин после стимуляции желчный пузырь должен сократиться на 1/3–1/2 объема. Удлинение латентной фазы более 6 мин свидетельствует об усилении тонуса сфинктера Одди.

3. Динамическая гепатобилисцинтиграфия. Основана на регистрации временных показателей пассажа короткоживущих радионуклидов по билиарному тракту. Позволяет оценить поглотительно-выделительную функцию печени, накопительно-эвакуаторную функцию желчного пузыря (гипермоторная, гипомоторная), проходимость терминального отдела общего желчного протока, выявить обструкцию желчных путей, недостаточность, гипертонус, спазм сфинктера Одди, стеноз БДС, дифференцировать органические и функциональные нарушения при помощи пробы с Нитроглицерином или Церукалом. При гипертонусе сфинктера Одди отмечается замедление поступления препарата в двенадцатиперстную кишку после желчегонного завтрака. Этот метод наиболее точно позволяет установить тип дискинезии и степень функциональных нарушений.

4. Фракционное хроматическое дуоденальное зондирование. Дает информацию о:

- тонусе и моторике желчного пузыря;
- тонусе сфинктера Одди и Люткиенса;
- коллоидной стабильности пузырной и печеночной фракции желчи;
- бактериологическом составе желчи;
- секреторной функции печени.

5. Гастродуоденоскопия. Позволяет исключить органические поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, оценить состояние БДС, поступление желчи.

6. Эндоскопическая ультрасонография. Позволяет более четко визуализировать терминальный отдел общего желчного протока, БДС, головку поджелудочной железы, место впадения вирсунгова протока с целью диагностики конкрементов, дифференциальной диагностики органических поражений БДС и гипертонуса.

7. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. Метод прямого контрастирования желчных путей, позволяет выявить наличие конкрементов, стеноз БДС, расширение желчных путей, произвести прямую манометрию сфинктера Одди, играет большое значение в дифференциальной диагностике органических и функциональных заболеваний.

8. Компьютерная томография. Позволяет выявить органическое поражение печени и поджелудочной железы.

9. Лабораторная диагностика. При первичных дисфункциях лабораторные анализы не имеют отклонений от нормы, что имеет значение для дифференциальной диагностики. Транзиторное повышение уровня трансаминаз и панкреатических ферментов может отмечаться после приступа при дисфункции сфинктера Одди.

Лечение

Основная цель — восстановление нормального оттока желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку.

Основные принципы лечения:

- 1) нормализация процессов нейроморальной регуляции механизмов желчевыделения — лечение неврозов, психотерапия, устранение гормональных расстройств, конфликтных ситуаций, отдых, правильный режим питания;
- 2) лечение заболеваний органов брюшной полости, которые являются

Таблица

Дифференциальная диагностика функциональных и органических поражений сфинктера БДС

Показатели (методы исследования)	Характер поражения сфинктера БДС	
	Функциональные изменения (гипермоторная дисфункция)	Органические изменения (стеноз)
АСТ, ЩФ	Норма, незначительное, эпизодическое	Значительное увеличение в два и более раз, остается при повторных исследованиях
Лейкоциты	Не изменены	Увеличены
Дуоденальное зондирование	Спазм менее 40 мин, снимается введением препарата Но-шпа, функция желчного пузыря нарушена	Спазм более 40 мин, не снимается введением препарата Но-шпа полностью, функция желчного пузыря нарушена или не изменена
УЗИ	Ширина холедоха не изменена или незначительно увеличена	Ширина холедоха более 12 мм
ЭРПХГ	Область БДС не изменена	Гиперемия, отек, увеличение размеров БДС, сужение устья
Манометрия	Базальное давление менее 40 мм рт. ст.	Базальное давление более 40 мм рт. ст., изменение амплитуды и частоты фазовых волн
Клиника Интенсивность боли Продолжительность Провоцирующие факторы Другие симптомы	Интенсивная, коликообразная 1–2 часа, купируется спазмолитиками, отсутствует в межприступном периоде Жирная пища, психоэмоциональный фактор Тошнота, рвота, субиктеричность слизистых и кожных покровов	Коликообразная, нестерпимая, жгучая Длительные, купируются анальгетиками, сохраняются между приступами Жирная пища Желтуха, лихорадка, напряжение мышц живота

источником патологических рефлексов на мускулатуру желчного пузыря и желчных протоков;

- 3) лечение дискинезии, которое определяется ее формой;
- 4) устранение диспептических проявлений.

Лечение при гипертонической форме дискинезии

1. Устранение невротических расстройств, коррекция вегетативных нарушений:

- седативные препараты: настои трав валерианы и пустырника, Корвалол, Ново-пассит — оказывают седативный эффект, нормализуют сон, расслабляют гладкую мускулатуру;
- транквилизаторы: Рудотель (медазепам) — утром и днем по 5 мг, вечером — 5–10 мг; Грандаксин — 50 мг 1–3 раза в сутки;
- психотерапия.

2. Диетотерапия:

- режим питания с частыми (5–6 раз в сутки), дробными приемами пищи;
- исключают алкогольные и газированные напитки, копченые, жареные, жирные, острые, кислые блюда, приправы, животные жиры, масла, концентрированные бульоны (диета № 5);
- исключают или ограничивают употребление яичных желтков, сдобы, кремов, орехов, крепкого кофе, чая;

- показаны гречневая каша, пшено, пшеничные отруби, капуста.

3. Спазмолитики:

- Но-шпа (дротаверин) — 40 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней до 1 месяца, для снятия болевого приступа — 40–80 мг, или 2–4 мл 2% раствора внутримышечно, внутривенно капельно в физиологическом растворе хлористого натрия;
- Папаверин — 2 мл 2% раствора внутримышечно, внутривенно капельно; в таблетках 50 мг 3 раза в сутки;
- Дюспаталин (мебеверин) — 200 мг 2 раза в сутки за 20 мин до еды.

4. Прокинетики: Церукал (метоклопрамид) — 10 мг 3 раза в сутки за 1 час до еды.

5. Одестон (гимекромон) — обладает спазмолитическим действием, расслабляет сфинктер желчного пузыря, желчных протоков и сфинктер Одди, не влияя на моторику желчного пузыря — 200–400 мг 3 раза в сутки в течение 2–3 недель.

Лечение при гипотонической форме дискинезии

1. Диетотерапия:

- дробное питание — 5–6 раз в сутки;
- в состав диеты входят продукты, оказывающие желчегонное действие: растительное масло, сметана, сливки, яйца;
- в меню должно входить достаточное количество клетчатки, пище-

вых волокон в виде фруктов, овощей, ржаного хлеба, так как регулярное опорожнение кишечника действует тонизирующим образом на желчевыводящие пути.

2. Холеретики — стимулируют желчеобразовательную функцию печени:

- Фестал — 1–2 таблетки 3 раза в сутки после еды;
- Холосас, Холагол — 5–10 капель 3 раза в сутки за 30 мин до еды, отвар желчегонных трав — 3 раза в сутки — 10–15 дней.

3. Оказывающие спазмолитическое и желчегонное действие:

- Одестон — 200–400 мг 3 раза в сутки — 2–3 недели. Эффективен в случаях одновременного наличия гипомоторной дисфункции желчного пузыря и гипермоторной дисфункции сфинктера Одди;
- Эссенциале Форте Н — 2 капсулы 3 раза в сутки.

4. Холекинетики — повышают тонус желчного пузыря, снижают тонус желчных путей:

- 10–25% раствор магния сульфата по 1–2 столовые ложки 3 раза в сутки;
- 10% раствор сорбита по 50–100 мл 2–3 раза в сутки за 30 мин до еды;
- средства растительного происхождения.

5. Прокинетики:

- Церукал (метоклопрамид) — 10 мг 3 раза в сутки за 1 час до еды;

- Мотилиум (домперидон) — 10 мг 3 раза в сутки за 30 мин до еды.
- 6. «Слепой тюбаж» — дуоденальное зондирование и дуоденальное промывание с теплой минеральной водой, введение 20% раствора сорбита, что уменьшает или устраняет спазм сфинктеров, усиливает отток желчи — 2 раза в неделю.

Одестон эффективен в случаях однократного наличия гипомоторной дисфункции желчного пузыря и гипертонической дисфункции сфинктера Одди. При сочетании гиперкинетической, нормокинетической дисфункции желчного пузыря и гиперкинетической дисфункции сфинктера Одди эффективность терапии Но-шпы достигает 70–100%. При сочетании гипокинетической дисфункции желчного пузыря и гиперкинетической сфинктера Одди показано назначение Церукала или Мотилиума, возможно в сочетании с Но-шпой. При сочетании гипертонической дисфункции желчного пузыря и гипомоторной сфинктера Одди эффективно назначение экстракта артишоков 300 мг 3 раза в сутки.

Спазмолитики являются основным медикаментозным средством для лечения гипертонических, гиперкинетических дисфункций желчного пузыря и сфинктера Одди при остром болевом приступе и болях в межприступный период. Миотропные спазмолитики оказывают целенаправленное воздействие на гладкую мускулатуру всей желчевыводящей системы. Результаты многочисленных исследований показали, что дротаверин (Но-шпа) является препаратом выбора из группы миотропных спазмолитиков, позволяет купировать болевой синдром, восстановить проходимость пузырного протока и нормальный отток желчи в двенадцатиперстную кишку, устранить диспептические нарушения. Механизм действия — ингибирование фосфодиэстеразы, блокирование Ca^{2+} -каналов и кальмодулина, блокирование Na^{+} -каналов, в результате снижение тонуса гладкой мускулатуры желчного пузыря и желчных протоков. Лекарственные формы: для парентерального применения — ампулы 2 мл (40 мг) дротаверина, для приема внутрь — 1 таблетка препарата Но-Шпа (40 мг дротаверина), 1 таблетка препарата Но-Шпа форте (80 мг дротаверина).

Преимущества препарата Но-Шпа:

- Быстрая абсорбция: пик концентрации препарата в плазме наступает через 45–60 минут, 50-процентная абсорбция достигается за 12 минут, что характеризует дротаверин как быстро всасывающийся препарат.
- Высокая биодоступность: при приеме внутрь составляет 60%, после однократного приема внутрь 80 мг дротаверина гидрохлорида максимальная концентрация в плазме достигается через 2 часа, хорошо проникает в сосудистую стенку, печень, стенку желчного пузыря и желчных протоков.
- Главный путь метаболизма — окисление дротаверина до монофенольных соединений, метаболиты быстро конъюгируются с глюкуроновой кислотой.
- Полная элиминация: период полувыведения составляет 9–16 часов, около 60% при пероральном приеме выделяется через желудочно-кишечный тракт и до 25% — с мочой.
- Наличие лекарственной формы Но-шпы как для перорального, так и парентерального введения делает возможным широкое использование препарата в неотложных ситуациях.
- Препарат Но-шпа может применяться в период беременности (после тщательного взвешивания соотношения преимущества и риска).
- Быстрое начало действия, продолжительный эффект: парентеральное введение дротаверина (Но-Шпы) обеспечивает быстрый (в течение 2–4 мин) и выраженный спазмолитический эффект, что особенно важно для купирования острых болей.
- Таблетированная форма характеризуется также быстрым началом действия.
- Высокая клиническая эффективность в небольших дозах: составляет 70%, у 80% больных отмечается купирование симптомов спазма и боли в течение 30 мин.
- Отсутствие существенной разницы в скорости достижения спазмолитического эффекта между монотерапией препаратом Но-шпа и комбинированной терапией.
- Проверенная временем безопасность, отсутствие серьезных побочных эффектов за период более 50 лет. Отсутствие антихолинергической активности сказывается на безопасности дротаверина, расширяя круг лиц, которым он может быть назначен, в частности, у детей, у мужчин пожилого возраста с патологией предстательной железы, при сопутствующей патологии и совместно с другими препаратами при одно-

временном приеме двух и более препаратов.

Таким образом, обзор результатов многочисленных клинических исследований свидетельствует, что Но-шпа является эффективным препаратом для быстрого купирования спазмов и болей при гипертонических, гиперкинетических формах дискинезии желчного пузыря и сфинктера Одди. ■

Литература

1. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуто А.М. и др. Желчнокаменная болезнь. М.: Видар-М, 2000. 139 с.
2. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеланию желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 264 с.: ил.
3. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей. 2-е изд. М.: Видар-М, 2009. 568 с.
4. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. М.: Анахарсис. 2006. 448 с.: ил.
5. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис. 2004. 200 с.: ил.
6. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Издательство «Атмосфера», 2006. 416 с.: ил.
7. Бутков М.А., Шелухина С.В., Ардадова В.Б. К вопросу фармакотерапии дисфункции билиарного тракта / Тезисы V съезда Научного общества гастроэнтерологов России, 3–6 февраля 2005 г., Москва. С. 330–332.
8. Mathur S. K., Soonawalla Z. F., Shah S. R. et al. Role of biliary scintiscan in predicting the need for cholangiography // Br. J. Surg. 2000. № 87 (2). P. 181–185.
9. Blasko G. Pharmacology, mechanism of action and clinical significance of a convenient antispasmodic agent: drotaverine // JAMA India — The physician's update, 1998, v. 1 (№ 6), p. 63–70.
10. Функциональные заболевания кишечника и желчевыводящих путей: вопросы классификации и терапии // Гастроэнтерология. 2001, № 5, с. 1–4.
11. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2003, 1046 с.
12. Tomoskozi Z., Finance O., Aranyi P. Drotaverine interacts with L-type Ca^{2+} channel in pregnant rats uterine membranes // Eur. J. Pharmacol. 2002, v. 449, p. 55–60.
13. Малайчук В.И., Пауткин Ю.Ф., Плавунов Н.Ф. Заболевания большого дуоденального сосочка. Монография. М.: Издательский дом «Камерон», 2004. 168 с.: ил.
14. Назаренко П.М., Канищев Ю.В., Назаренко Д.П. Хирургические и эндоскопические методы лечения заболеваний большого дуоденального сосочка двенадцатиперстной кишки и их клинко-анатомическое обоснование. Курс, 2005. 143 с.



Но-Шпа®, в отличие от большинства
болеутоляющих, не скрывает боль,
а устраняет главную причину – спазм.

НО-ШПА®

- при периодических болях у женщин
- желчных спазмах
- почечных коликах
- болях в желудке
- головных болях напряжения

*По данным ритейл-аудита компании IMS, 2011 г.



№1 от болей,
вызванных спазмом*

SANOFI 

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Профилактика развития возрастных нарушений сенсорных систем и голоса у пациентов пожилого и старческого возраста с использованием витаминно-минеральных комплексов

А. М. Корниенко, кандидат медицинских наук, доцент

Р. А. Корниенко, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: пожилые люди, старческий возраст, адаптационные возможности организма, нарушения слуха, тугоухость, вестибулярные нарушения, вертебробазилярная дисциркуляция, пресбифония, местный иммунитет, профилактика возрастных нарушений.

С каждым годом все актуальнее становится вопрос о профилактике заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста. В первую очередь это связано с тем, что в России, как и в большинстве экономически развитых стран, сложилась ситуация, характеризующаяся увеличением в составе населения доли лиц пожилого и старческого возраста. Количество людей в возрасте старше 60 лет на настоящий момент в России составляет примерно 20% от общей популяции; по мнению экспертов ВОЗ, в ближайшее десятилетие эти цифры значительно увеличатся [1, 2]. Во-вторых, прогрессирующее уменьшение адаптационных возможностей организма пожилого человека создает условия для развития патологии [3, 4]. В связи с этим считается, что уровень заболеваемости у пожилых людей (60–74 года) почти в два раза выше, а у лиц старческого возраста (75 лет и старше) — в 6 раз выше, чем у молодых. Клинико-эпидемиологические исследования показывают, что в пожилом и старческом возрасте на одного больного приходится в среднем от двух до четырех заболеваний [5]. Также у людей пожилого и старческого возраста имеются особенности развития и течения патологических процессов: малая выраженность и необычность клинических проявлений, склонность к вялотекущим патологическим процессам [1, 6]. Закономерным следствием инволюционных, структурных, метаболических и регуляторных изменений является гиподисфункция клеток, органов и систем, что неизбежно снижает их толерантность к действию повреждающих факторов внешней среды [7]. Это особенно актуально для оториноларингологии, в сферу изучения которой входит профилактика и лечение возрастных нарушений функций сенсорных систем, голоса и слизистой оболочки верхних дыхательных путей, особо подверженных влиянию внешних и внутренних факторов.

Возрастные нарушения слуха

Одним из частных проявлений возрастных изменений в организме является пресбиакузис (от греч. *presbys* — старейший, *acusis* — слух) — хроническая прогрессирующая тугоухость, возникающая вследствие инволюционных изменений в органе слуха.

Современное состояние проблемы возрастного снижения остроты слуха позволяет определить пресбиакузис как процесс возрастных изменений слухового анализатора, имеющих дебют в 30-летнем возрасте и быстро прогрессирующих после 50 лет; для людей старше 65 лет пресбиакузис — одно из трех наиболее распространенных хронических заболеваний. При этом известно, что частота нарушений слуха по мере старения организма увеличивается и коррелирует с вестибулярными нарушениями.

Принято считать, что возрастная тугоухость есть результат биологического процесса старения тканей звукового анализатора, постоянного действия на него внешнего шума и сопутствующих нарушений кровоснабжения в вертебробазилярном бассейне [8, 9]. На снижение слуха в пожилом возрасте влияют и другие причины, в частности, сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания. Не исключено, что пресбиакузис генетически детерминирован, а приобретенные в течение жизни заболевания, реологические изменения крови и другие факторы могут только способствовать прогрессированию возрастной тугоухости [9, 10].

На основании гистологического изучения строения височных костей и мозга людей, имевших при жизни старческую тугоухость и глухоту, А. Сахен полагает, что в основе пресбиакузиса лежат дистрофические и атрофические изменения, обнаруживаемые на протяжении всего звукового анализатора [11]. В результате таких процессов уменьшается число чувствительных клеток и нейронов в спиральном органе и улитковом узле, возникает некроз ядер, уменьшается число пучков и волокон в центрах и проводящих путях, вплоть до слуховой зоны коры полушарий. При этом количество нейронов в центральных отделах анализатора уменьшается намного быстрее, чем количество чувствительных клеток, эфферентных и афферентных волокон в спиральном органе и улитковом узле. Инволюционные структурные изменения происходят и в звукопроводящем аппарате: отмечаются вакуолизация в преддверной стенке улиткового протока, ригидность основной пластинки, ангиосклеротическая дегенерация сосудистой полоски, тугоподвижность суставов слуховых косточек в результате повышения вязкости синовиальной жидкости, атрофии связок и уменьшения массы мышц.

Поскольку перечисленные структурные изменения обычно симметричны, то возрастные нарушения слуховой функции характеризуются примерно одинаковым снижением слуха на оба уха. В такой ситуации важна реабилитация слуха — слу-

хопротезирование, а также использование дополнительных средств реабилитации, например наушников для телевизора.

Стоит отметить, что излечение пресбиакузиса невозможно, так как в результате инволюционных процессов происходят необратимые изменения в структурах органа слуха. Наиболее часто при нейросенсорных нарушениях слуха для замедления дезинтеграционных процессов применяют витамины группы В, обладающие нейротропным действием. Эти витамины входят в схему комплексного лечения больных с нейросенсорной тугоухостью [12]. Хороший эффект витамины группы В у таких больных оказывают в комплексе с магнием [13]. Также в комплексном лечении положительный эффект оказывают витамины-антиоксиданты А, Е и С [14, 15].

Возрастные вестибулярные расстройства

Ориентация человека в пространстве, его равновесие обеспечиваются взаимодействием комплекса сенсорных систем. Роль вестибулярного анализатора значительно увеличивается в пожилом и старческом возрасте в связи с возрастными дегенеративно-дистрофическими процессами в органе зрения и опорно-двигательном аппарате.

Вестибулярные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста получили название «пресбикинезис» [16]. Вестибулярная дисфункция у пациентов пожилого и старческого возраста проявляется головокружением и расстройством равновесия, вызывая у человека чувство неуверенности, страх перед самостоятельным передвижением. Расстройства равновесия обнаруживаются, главным образом, при вставании с кровати, ходьбе в темноте, вниз по лестнице, особенно при выключении зрительного контроля, что свидетельствует о возрастающей корригирующей роли зрительного анализатора в обеспечении статического равновесия у лиц старших возрастных групп [17].

Основная причина пресбикинезиса — это нарушение функций мозга, вызванное уменьшением кровоснабжения области, питаемой позвоночной и сонной артериями, в результате происходящих в них атеросклеротических процессов, а также морфологические изменения мозгового вещества, нередко вестибулярных ядер ствола, являющиеся последствием перенесенной церебральной ишемии. В связи с этим такие пациенты наблюдаются скорее у невролога, чем у оториноларинголога. Проводимое им лечение часто не имеет значительного эффекта.

Возрастные нарушения обоняния и вкуса

Чувствительность обонятельных и вкусовых рецепторов, как и других, снижается у пациентов пожилого и старческого возраста. Это происходит не только в результате атрофических, вазомоторных нарушений слизистой оболочки полости носа или уменьшения количества вкусовых рецепторов языка, но и из-за дегенеративных изменений в системе обоих анализаторов.

Обычно пациенты не придают нарушениям обоняния или вкуса особого значения по сравнению с нарушениями слуха или вестибулярной дисфункцией. Жалобы пожилого человека на плохой вкус во рту или полное отсутствие всякого вкуса часто приводят к отказу от еды или к выбору однообразной несбалансированной пищи, что, в свою очередь, приводит к метаболическим нарушениям и прогрессированию возрастных изменений.

Для лечения также применяют ноотропные препараты (Винпоцетин, Пирацетам, Глицин), витамины группы В [18] в комплексе с цинком и витамином А [19].

Возрастные нарушения голоса

Хриплый, с придыханием, «голос старика» (пресбифония), как правило, воспринимается врачами и пациентами как

возрастная норма. Но нарушения голоса часто сочетаются с нарушениями глотания, что приводит к ухудшению качества жизни и может проявляться депрессивными состояниями и социальными нарушениями.

По мнению М. Kume, М. А. Morales, основная проблема заключается в недостаточной информированности о возможной профилактике и лечении пресбифонии [20].

Одной из возможных причин при отсутствии органического поражения голосового аппарата является вертебробазилярная дисциркуляция, возникающая на фоне остеохондроза шейного отдела позвоночника, часто встречающегося у пациентов пожилого и старческого возраста.

Возрастные нарушения физиологических функций верхних дыхательных путей

На фоне общих инволюционных процессов происходят и изменения в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, проявляющиеся морфологическими и патофизиологическими симптомами, свойственными хроническому воспалению.

К снижению местного иммунитета верхних дыхательных путей у людей пожилого и старческого возраста приводят возрастные изменения в структуре глоточного кольца Пирогова—Вальдейера, все миндалины которого, по данным И. Б. Солдатов, у пожилых людей значительно уменьшены в размерах, в них резко сокращено число фолликулов, имеется атрофия лимфаденоидной ткани и замещение ее соединительной тканью [21].

Такие изменения повышают риск развития бактериальных инфекций верхних дыхательных путей, которые представляют серьезную проблему в пожилом возрасте, оказывают существенное влияние на течение хронических заболеваний, приводя к увеличению сроков госпитализации, ухудшению прогноза.

Учитывая вышесказанное, бесспорно, существует необходимость проведения профилактических мероприятий для предупреждения развития возрастных изменений сенсорных систем, голоса и слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

Профилактика и лечение возрастных нарушений сенсорных систем и голоса

Профилактика возрастных нарушений сенсорных систем и голоса основывается на принципах профилактики старения в целом: соблюдение правильного образа жизни, поддержание двигательной активности, рациональное питание, отказ от вредных привычек, защита от воздействия различного рода шумов, правильный режим труда и отдыха, профилактика и своевременное лечение церебрального атеросклероза, остеодистрофических изменений шейного отдела позвоночника, сахарного диабета и других хронических заболеваний.

Пациентам пожилого и старческого возраста с первыми признаками возрастных нарушений рекомендуют не менее раза в год проводить курсовое комплексное лечение: физиотерапия, бальнеотерапия, лечебная физкультура и фармакотерапия, включающая в себя ноотропные препараты, стимуляторы процессов тканевого обмена и витамины, предпочтительнее — витаминно-минеральные комплексы, в состав которых входят витамины А, группы В, цинк.

Известно, что предотвратить развитие нейросенсорной тугоухости способна диета с достаточным количеством витаминов А, С, Е [22] и железа [23], причем не только у здорового человека, но и у пациентов, болеющих сахарным диабетом 2-го типа [24], или с заболеваниями печени [25].

Для этой возрастной группы результатом инволюционных изменений является снижение уровня психической активности, изменение восприятия и адекватности реакции на реко-

мендации врача, что приводит к ухудшению комплаенса и снижает качество оказания медицинской помощи [26].

Если старение организма характеризуется постепенным снижением интенсивности обменных процессов, то сбалансированное в соответствии с возрастом питание является основным фактором, поддерживающим нормальное физиологическое состояние и работоспособность пожилого человека.

Различные нарушения в питании приводят к снижению показателей основного обмена, потребления кислорода, уменьшению интенсивности белкового обмена, накоплению липидных компонентов в тканях, снижению скорости утилизации глюкозы, падению активности ферментов биологического окисления в тканях печени, почек, сердца и других органов, приводя к склеротическим изменениям и способствуя преждевременному старению организма [27].

Поэтому питание является основным фактором, поддерживающим нормальное физиологическое состояние и работоспособность в пожилом и старческом возрасте. Учитывая снижение интенсивности обменных процессов при старении, необходимо обеспечение высокой биологической полноценности питания за счет включения достаточных количеств полиненасыщенных жирных кислот, незаменимых аминокислот, микронутриентов (витаминов и минералов).

Витамины и минералы являются одним из наиболее известных естественных факторов, регулирующих физиологические процессы в организме человека. Обладая высокой биологической активностью в очень малых дозах, витамины необходимы для нормального клеточного метаболизма и трофики тканей, пластического обмена, трансформации энергии, нормальной работоспособности всех органов и тканей, поддержания таких жизненно важных функций, как иммунитет, репродукция, рост и регенерация тканей [28].

Благодаря своим каталитическим свойствам именно витамины способны в известной степени тормозить процессы старения. Достаточный уровень витаминной обеспеченности дает возможность поддерживать интенсивность обмена веществ на нормальном уровне, не допуская развития в соединительной ткани склеротических изменений.

Недостаточная обеспеченность организма витаминами характерна для большинства пожилых людей, которых условно можно отнести к категории здоровых, и усугубляется при наличии любого заболевания, в первую очередь при болезнях желудочно-кишечного тракта, печени и почек, когда имеет место нарушение всасывания и утилизации витаминов.

Наряду с физиологическим снижением энергозатрат, неизбежным в пожилом и старческом возрасте и делающим необходимым уменьшение общего количества потребляемой пищи, существенная роль среди причин недостаточного потребления микронутриентов также принадлежит таким факторам, как однообразность рациона питания, увеличение потребления рафинированных, высококалорийных, но бедных витаминами и минеральными веществами продуктов питания, возрастание в рационе доли продуктов, подвергнутых консервированию, длительному хранению, интенсивной технологической обработке [29]. Нарастающий дефицит витаминов, нарушая обмен веществ, осложняет течение любых болезней, препятствует их успешному лечению.

В связи с этим профилактика развития возрастных нарушений сенсорных систем и голоса обязательно должна включать коррекцию имеющегося поливитаминового дефицита [30].

Обеспечить оптимальную профилактику и коррекцию недостаточности витаминов и минеральных веществ в организме возможно с использованием комплексов, формулы которых

всегда содержат полный набор витаминов и минералов, необходимых организму.

Современная фармацевтическая промышленность предлагает большое разнообразие витаминно-минеральных комплексов, созданных с учетом потребности пожилого человека в витаминах и минеральных веществах. Но, даже при условии специально подобранного состава витаминно-минерального комплекса, в нем должны учитываться и взаимодействия между основными его элементами, конкуренция за мишень которых может приводить как к синергизму, так и к антагонизму по конечному результату физиологического эффекта.

То есть в комплексной терапии предпочтительны те витаминно-минеральные комплексы, в которых содержатся суточные нормы потребления всех витаминов и большинства минералов, но при этом вещества-антагонисты разнесены по разным таблеткам, а синергисты объединены в одной. Разделение суточной дозы необходимых организму элементов на несколько таблеток, их прием в течение суток с соблюдением временного интервала позволяет избежать нежелательных взаимодействий и усилить благоприятные эффекты.

При этом существует мнение, что при назначении витаминно-минерального комплекса лучше отдавать предпочтение отечественным, так как при их разработке учтены потребности населения нашей страны. Одним из таких витаминно-минеральных комплексов является Алфавит 50+, в котором учтена суточная доза необходимых человеку пожилого и старческого возраста витаминов и минеральных веществ, а полезные вещества разделены на несколько таблеток с учетом их положительных и отрицательных взаимодействий.

Его состав соответствует установленным в РФ нормам потребления биологически активных веществ, а также учитывает рекомендации диетологов и геронтологов. Компоненты комплекса также эффективны в профилактике остеопороза, заболеваний суставов, глаз, сердечно-сосудистой системы и других возрастных нарушений.

С позиции профилактики возрастных нарушений сенсорных систем и голоса мы можем рекомендовать Алфавит 50+ пациентам пожилого и старческого возраста после перенесенных острых и обострений хронических заболеваний ЛОР-органов; в послеоперационном восстановительном периоде; в зимний период; в период эпидемии гриппа; периодически в течение года в составе поддерживающей терапии.

Назначение витаминно-минеральных комплексов пациентам старше 50 лет, например Алфавита 50+, позволит предупредить и поможет замедлить развитие возрастных изменений сенсорных систем, голоса и слизистой оболочки верхних дыхательных путей. А принцип разделения компонентов с учетом их взаимодействий, реализованный в Алфавите 50+, позволяет повысить эффективность этого витаминно-минерального комплекса и свести к минимуму риск развития аллергических реакций. ■

Литература

1. Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4 т. Под редакцией В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т. III. Клиническая гериатрия. 896 с.
2. Клиническая фармакология: Национальное руководство / Под ред. Ю. Б. Белоусова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 976 с.
3. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Вялков А. И. и др. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: руководство для практикующих врачей. М.: Бионика, 2002. 368 с.
4. Холодов Л. Е., Яковлев В. П. Возрастные особенности фармакокинетики. Фармакокинетика у лиц пожилого возраста. В кн.: Клиническая фармакокинетика. М.: Медицина, 1985. 464 с.

5. Медицинское обслуживание и лекарственное обеспечение лиц пожилого и старческого возраста в Республике Татарстан: Информ. материалы. М-во здравоохранения Респ. Татарстан. Сост.: Н. И. Галиуллин, А. К. Розенцвейг, Ф. Ф. Яржаева, В. Г. Шерпутовский. Казань: Медицина, 2002. 24 с.
6. Пожилой больной. Под редакцией Л. И. Дворецкого. М.: Русский врач. 2001. 144 с.
7. Чеботарев Д. Ф. Геронтология и современная медицина / Международный конгресс геронтологов. Киев. 1972. Т. 1. С. 14–21.
8. Сагалович Б. М. Тугоухость. М.: Медицина. 1971. С. 168–197.
9. Лопотко А. И., Плужников М. С., Атамуратов М. А. Старческая тугоухость. Ашхабад, 61 лым. 1986. 297 с.
10. White C. H. et al. Genome-wide screening for genetic loci associated with noise-induced hearing loss // Mamm Genome. 2009, № 20 (4), p. 207–213.
11. Saxen A. Inner ear in presbycusis // Acta Otolaryngol. 1972, vol. 1, p. 14–21.
12. Хакимов А. М., Арифов С. С., Туляганов А. А. Результаты комплексного лечения больных с приобретенной нейросенсорной тугоухостью // Российская оториноларингология. 2009, № 4, с. 136–137.
13. Quaranta A., Scaringi A., Bartoli R. et al. The effects of supra-physiological vitamin B₁₂ administration on temporary threshold shift // International Journal of Audiology. 2004, vol. 43, № 3, p. 162–165.
14. Bushmann G. J. Therapy of tinnitus with vitamin A // HNO. 1955, vol. 25, № 4 (11), p. 338–339.
15. Fischer I., Heinrich U. R., Brieger J. et al. Protection of the cochlea by ascorbic acid in noise trauma // HNO. 2009, vol. 57, № 4, p. 339–344.
16. Храпко Н. С. Классификация и клинико-патфизиологические аспекты периферических вестибулярных расстройств. Автореф. дис. докт. мед. наук. Самара. 1993. 49 с.
17. Патрин А. Ф. Возрастные особенности функционального состояния вестибулярного анализатора у здоровых людей и у больных хроническим гнойным средним отитом. Автореф. дис. канд. мед. наук. Л., 1986. 24 с.
18. Toth J., Temmel A. F. Drug therapy for disturbances of smelling // Laryngorhinootologie. 2004, vol. 83, № 2, p. 124–134.
19. Морозова С. В., Савватеева Д. М., Лопатин А. С. Расстройства обоняния и их коррекция // Вестник оториноларингологии. 2007, № 5, с. 66–70.
20. Kume M., Morales M. A. Study and Treatment of Voice Problems in Geriatric Population // Acta Medica. 2003, № 1 (1), p. 27–30.
21. Солдатов И. Б. Нервный аппарат миндалин в норме и патологии. Куйбышев. 1962. 250 с.
22. Le Prell C. G. et al. Nutrient-enhanced diet reduces noise-induced damage to the inner ear and hearing loss // Transl. Res. 2011, № 158 (1), p. 38–53.
23. Sun A. H. et al. Idiopathic sudden hearing loss and disturbance of iron metabolism. A clinical survey of 426 cases // ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 1992, № 54 (2), p. 66–70.
24. Aladag I. et al. Role of oxidative stress in hearing impairment in patients with type two diabetes mellitus // J. Laryngol. Otol. 2009, № 123 (9), p. 957–963.
25. Lohle E. et al. Vitamin A concentration in plasma and ability to hear in patients with chronic alcoholic liver diseases // HNO. 1982, № 30 (10), p. 375–380.
26. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А. П. Викторова, В. И. Мальцева, Ю. Б. Белоусова. К.: Морион, 2007. 240 с.
27. Воронина Л. П. Вопросы рационального питания у пожилых людей // Медицинские новости. 2007, № 6, с. 23–24.
28. Корниенко А. М., Корниенко Р. А. Применение витаминов и витаминно-минеральных комплексов в оториноларингологии // Российская оториноларингология. 2011, № 2, с. 149–153.
29. Лазебник Л. Б., Конев Ю. В. Практическая гериатрия. В гл. 19 «Гериатрическая гастроэнтерология». М., 2002. С. 379–409.
30. Фролова О. О. Восстановление функциональных резервов у работников машиностроительного предприятия путем коррекции элементного статуса. Автореф. дис. канд. мед. наук. 2007. 24 с.



АлфаВИТ® 50+

КОМПЛЕКС ВСЕХ НЕОБХОДИМЫХ ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛОВ
для людей старше 50 лет

- Состав разработан специально для людей старше 50 лет:
 - включены каротиноиды для профилактики возрастных заболеваний глаз;
 - повышено количество кальция для профилактики остеопороза, заболеваний суставов.
- В отличие от других комплексов разработан с учетом научных рекомендаций по отдельному и совместному приему полезных веществ. В результате:
 - витаминная профилактика эффективнее в среднем на 30–50 %;
 - вероятность аллергических реакций сведена к минимуму.
- Благодаря отдельному приему веществ учитываются как их фармацевтические, так и фармакокинетические взаимодействия.



Изображение используется в иллюстративных целях. Представленные в изображении лица являются моделями. СГР № RU.77.99.11.003.E.034562.08.11 от 19.08.2011 г. Не является лекарством. Реклама.

www.alphavit.ru



Перспективы использования пролонгированной формы метформина в лечении сахарного диабета 2-го типа

Е. А. Волкова, кандидат медицинских наук, доцент

В. А. Колосков, кандидат медицинских наук, доцент

А. В. Федорова, кандидат медицинских наук, доцент

С. Н. Фогт

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гликемия, липидный обмен, метаболический синдром, диспептические расстройства, комплаентность, гипотензивный эффект, пролонгированный препарат, инсулинорезистентность, сахароснижающая терапия.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа имеет большое социально-экономическое значение. Силы множества исследователей и организаций направлены на создание новых фармакологических агентов, позволяющих компенсировать заболевание. В настоящее время, несмотря на обилие новых разработанных сахароснижающих средств, для лечения СД 2-го типа наиболее часто используется метформин.

Можно считать, что история клинического применения препаратов класса бигуанидов началась в средневековой Европе. В те времена для лечения чумы, гельминтозов, укусов змей, дизурии использовали растение *Galega officinalis* (французская лилия). Есть основания полагать, что это средство применяли в народной медицине для лечения симптомов, которые в настоящее время связываются с развитием СД [8].

В начале 20 века было описано несколько экстрактов *Galega officinalis*, снижающих гликемию (гуанидин, галегин (изоамилен гуанидин)), а также синтетическим путем были получены синталины (А и В), использовавшиеся для лечения пациентов на протяжении десятилетия. Метформин впервые был описан в 1922 году Эмилем Вернером и Джеймсом Беллом. Слотта и Чеше в 1929 году обнаружили его сахароснижающее действие у кроликов. С открытием инсулина и его широким внедрением в клиническую практику исследования бигуанидов прекратились и были забыты. Не был информирован о результатах этих исследований и Жан Стерн, клинический фармаколог, работавший в Париже. Он, независимо от немецких исследователей, предпринял ряд опытов над одним из экстрактов французской лилии — галегинном. Стерн выделил метформин (диметилбигуанид) и предложил его в качестве фармакологического средства для лечения СД. Исследователь дал название препарату — «глюкофаг», что означало «пожирающий глюкозу». Результаты работы Ж. Стерна были

опубликованы в 1957 году. В этом же году Унгар предложил использовать фенформин, а в 1958 году Менерт доложил о буформине [8].

Фенформин и буформин вызывали более выраженное снижение гликемии, чем метформин, однако при применении этих средств часто развивался лактацидоз. Это привело к тому, что препараты перестали использоваться в клинической практике к концу 70-х годов. Наиболее безопасным представителем этого класса в отношении развития лактат-ацидоза является метформин. Оригинальным препаратом метформина является Глюкофаж®.

Сахароснижающий эффект метформина связан с уменьшением всасывания углеводов в кишечнике, снижением продукции глюкозы печенью из-за подавления глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, повышением чувствительности к инсулину периферических тканей и улучшением утилизации глюкозы в печеночных, мышечных, жировых клетках [2, 3]. Отмечено снижение повышенного систолического и диастолического давления у лиц с инсулинорезистентностью, как при наличии сахарного диабета, так и при его отсутствии [1, 9]. Снижение артериального давления при приеме метформина (Глюкофажа®) обусловлено нормализацией цикла сокращения/расслабления артериол и уменьшением проницаемости сосудистой стенки. Метформин прямо или косвенно воздействует на многие звенья липидного обмена, снижая проявления дислипидемии [5, 9]. Установлено, что препарат способствует снижению в крови триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, повышению липопротеидов высокой плотности, снижению уровня свободных жирных кислот, угнетению липолиза в жировых и мышечных клетках. Метформин обладает легким анорексигенным эффектом, обусловленным прямым контактом препарата со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта, что приводит к уменьшению аппетита и небольшому снижению массы тела. Не исключается его влияние на метаболизм глюкагоноподобного пептида-1 и воздействие на гипоталамические нейроны. В последнее время было установлено, что метформин повы-

Благоприятный эффект препарата на различные звенья метаболизма в организме позволил расширить показания к его применению у лиц с метаболическим синдромом с нарушением гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе для профилактики развития сахарного диабета и в качестве кардиопротективного средства [1, 7]. Препарат также можно применять больным с абдоминальным типом ожирения, если диетотерапия в течение 6 месяцев не привела к улучшению метаболических показателей [4], особенно у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе и у больных с мягкой артериальной гипертензией с проявлениями инсулинорезистентности. Максимальная доза метформина при лечении метаболического синдрома 1500–1700 мг/сут [7]. У детей с сахарным диабетом разрешено лечение препаратом Глюкофаж® с 10-летнего возраста. Назначение препарата женщинам с синдромом поликистозных яичников и гиперсутизмом приводит к снижению инсулинорезистентности, уровней тестостерона и андростендиона и повышению содержания глобулина, связывающего половые гормоны. Это способствует восстановлению нормального овуляторного менструального цикла и репродукции.

Механизм действия метформина в настоящее время хорошо изучен. Все ведущие мировые ассоциации по лечению СД (Американская диабетическая ассоциация (ADA), Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD), Британский национальный институт здоровья и качества медицинской помощи (NICE), Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ)) рекомендуют метформин в качестве препарата выбора при дебюте заболевания. В исследовании United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) по лечению СД 2-го типа было доказано, что раннее назначение метформина (Глюкофажа®) пациентам с СД 2-го типа приводит к уменьшению смертности от сердечно-сосудистых осложнений [10]. При этом у метформина были обнаружены дополнительные положительные pleiotropic эффекты.

ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ. АПРЕЛЬ 2012. № 4. www.lvrach.ru

На протяжении более полувека метформин используется в неизменном виде. Наиболее частым побочным эффектом препарата являются негативные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (до 25% пациентов). Побочные эффекты метформина включают тошноту, рвоту, «металлический» привкус во рту, диарею, кишечные колики и метеоризм. Расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта часто возникают в начале лечения или при повышении дозы препарата, но через несколько недель могут исчезать. Достаточно часто симптомы сохраняются длительно. Значительная доля больных с диспептическими расстройствами отказывается от приема метформина. Еще одной проблемой является необходимость приема препарата 2–3 раза в сутки, что снижает комплаентность. В случае хронических заболеваний, таких как СД 2-го типа, степень приверженности лечению у пациентов очень важна. Биодоступность обычных форм метформина при пероральном приеме составляет лишь 50–60% [6].

С целью преодоления этих барьеров и для оптимизации лечения пациентов с СД 2-го типа разработана инновационная форма метформина — Глюкофаж® Лонг — оригинальный препарат метформина в форме таблеток пролонгированного действия с возможностью применения один раз в сутки. Эта разработка является крайне актуальной для практической диабетологии и может стать новой вехой в истории препаратов класса бигуанидов.

Трудности разработки препарата метформина длительного действия связаны с тем, что активное вещество всасывается большей частью из верхних отделов кишечника. Кроме того, в тонкой кишке имеет место насыщаемость по отношению к метформину. Это означает, что при превышении определенного порогового значения концентрации в просвете кишки вещество перестает всасываться. Таким образом, традиционный подход, включающий разработку таблетки, из которой вещество будет высвобождаться на всем протяжении кишечника, в случае метформина не применим [6].

Таблетка Глюкофажа® Лонг создана благодаря уникальной запатентованной технологии — диффузионной системы ГельШилд (GelShield). Таблетка представляет собой двойную гелевую гидрофильную систему: внешний плотный аморфный полимер, не содержащий метформин, окружает расположенные в нем гранулы внутреннего полимера, содержащие метформин. После приема таблетки внешний полимер абсорбирует воду и набухает, вследствие чего таблетка в желудке превращается в гелеобразную массу. Метформин медленно проникает через внешний полимерный гель, высвобождаясь из таблетки, и попадает в кровоток. При этом таблетка дольше задерживается в желудке, обеспечивая контролируемое выделение метформина в желудочно-кишечный тракт посредством диффузии из гелевой таблетки. Таким образом система GelShield обеспечивает более медленное, ровное и длительное поступление Глюкофажа® без начального быстрого подъема концентрации препарата в плазме.

При исследовании фармакодинамики Глюкофажа® Лонг было доказано, что пиковая концентрация препарата в крови наступает позже (7 часов после приема таблетки Глюкофаж® Лонг и 2,5–3 часа при приеме метформина быстрого высвобождения), а также уменьшена по амплитуде по сравнению с таковой при приеме обычной формы метформина (при приеме Глюкофажа® Лонг она ниже на 25–30%). Площадь под кривой зависимости концен-

трация/время сравнима при приеме двух форм препарата. В клинических исследованиях было показано, что эффективность для компенсации СД 2-го типа при приеме обычной формы метформина, метформина с пролонгированным действием (Глюкофажа® Лонг) 1 раз в сутки, а также при двукратном приеме препарата пролонгированного действия одинакова. В исследованиях было показано, что риск развития любых нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, а также диареи у пациентов, принимающих Глюкофаж® Лонг, на 50% ниже, чем при приеме стандартной формы метформина. Однократный прием позволяет улучшить комплаентность пациентов [6].

Глюкофаж® Лонг применяется в дозе 500–2000 мг в сутки. Как правило, препарат назначают во время вечернего приема пищи один раз в день (стартовая доза — 500 мг). Титрация дозы осуществляется 1 раз в 10–15 дней до достижения целевых значений гликемии. Медленное повышение дозы метформина способствует снижению риска развития побочных эффектов. Перевод пациента с обычного метформина на пролонгированную форму можно осуществлять назначением пациенту дозы Глюкофажа® Лонг, идентичной суммарной дозе метформина быстрого высвобождения за сутки.

Применение метформина пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг) существенно оптимизирует лечение по сравнению с традиционной лекарственной формой метформина, так как позволяет значительно снизить выраженность гастроинтестинальных нежелательных явлений и сокращает частоту приема препарата до 1 раза в сутки. ■

Литература

1. Аметов А. С. Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 211–233.
2. Баранов В. Г., Оркодашвили Л. Ш. Болезни островкового аппарата поджелудочной железы. В кн.: Руководство по клинической эндокринологии. Под ред. В. Г. Баранова. Л.: Медицина, 1977. С. 103–106.
3. Благосклонная Я. В., Красильникова Е. И., Бабенко А. Ю. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 1999. Т. 1. № 7. С. 34–36.
4. Дедов И. И., Бутрова С. А., Мищенко Б. П., Дзгоева Ф. Х. Применение метформина (Сиофора) у больных с абдоминальным типом ожирения // Проблемы эндокринологии. 2000. № 5. Т. 46. С. 25–29.
5. Демидова И. Ю., Игнатова Н. Г., Рейдис И. М. Метформин (сиофор): механизм действия и клиническое применение // Клиническая эндокринология. 1998. № 1. С. 3–27.
6. Мкртумян А. М. Метформин с пролонгированным высвобождением (Глюкофаж Лонг) — высокоэффективный и безопасный препарат первой линии в лечении сахарного диабета 2 типа // Русский медицинский журнал. 2011. № 27.
7. Шубина А. Т., Демидова И. Ю., Чернова Н. А., Карпов Ю. А. Метаболический синдром: возможности применения метформина // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9. № 2. С. 77–81.
8. Bailey C. J., Day C. Metformin: its botanical background // Practical Diabetes Int. 2004. Vol. 21. № 3. P. 115–117.
9. Giugliano D., de Rosa N., Di Maro G. et al. Metformin improves glucose, lipid metabolism and reduces blood pressure in hypertensive, obese women // Diabetes care. 1993. T. 16. № 10. P. 1387–1390.
10. UK Prospective Diabetes study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 34) // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 854–865.

Современная клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций

А. А. Баранов*, **, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАМН

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

Л. С. Намазова-Баранова*, **, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН

* ФГБУ НЦЗД РАМН,

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

Ключевые слова: антропонозная болезнь, бактериальная инфекция, пневмококк, серотипы, инвазивные формы, персистенция, дыхательные пути, пневмония, микробиологическая диагностика, антибиотикорезистентность, эпидемиологический надзор, вакцинопрофилактика.

Пневмококковые инфекции — это группа широко распространенных антропонозных болезней, вызываемых *Streptococcus pneumoniae*, представляющих актуальную проблему для практического здравоохранения во всех странах мира. По мнению экспертов ВОЗ, это одна из наиболее часто возникающих бактериальных инфекций у человека.

Этиология

Пневмококки включены в род *Streptococcus* семейства Streptococcaceae на основании комплекса морфологических, биохимических и молекулярно-биологических свойств. Пневмококки растут в виде диплококков, но могут образовывать короткие цепочки. Овальные или ланцетоподобные клетки размером 0,5–1,2 мкм. Грампозитивные, но окрашиваются слабо и могут выглядеть как грамнегативные. Неподвижные, спор не образуют. Ферментируют глюкозу, галактозу, фруктозу, сахарозу, лактозу, мальтозу, раффинозу, гликоген и инулин; но не ферментируют дульцит или сорбит.

Пневмококки являются факультативными анаэробами, способны утилизировать широкий круг углеводов и замещенных соединений азота. Температурный оптимум 37 °С, оптимальный pH — 7,8. При первичном выделении клетки обычно окружены мощным типоспецифическим слоем полисахарида (капсулой), причисляемым к основным факторам вирулентности. Некапсулированные штаммы редко вызывают инфекцию. Кроме капсулы выраженными биологическими свойствами обладает С-субстанция — холинсодержащая тейхоевая кислота, входящая в состав клеточной стенки пневмококков. Пневмококки синтезируют множество биополимеров, преодолевающих разнообразие системы защиты человека.

Исходя из химического строения и антигенных свойств полисахаридной капсулы бактерии, выделяют 93 серотипа *S. pneumoniae*.

Распространенность и медицинское значение разных серотипов пневмококков существенно различаются. Вирулентность пневмококков разных серотипов варьирует. Пневмококки 1-го, 2-го, 3-го, 5-го, 7-го, 14-го, 16-го, 25-го, 28-го, 36-го, 43-го, 46-го и 47-го серотипов обладают более высокой вирулентностью (выделяются преимущественно при инвазивных инфекциях), серотипы 6, 18, 19 и 23 изолируются преимущественно от носителей. Частота встречаемости серотипов пневмококков,

вызывающих инфекцию, но не носительство, в разных регионах существенно варьирует.

Результаты исследований серотипового состава пневмококков в различных странах свидетельствуют, что на глобальном уровне более 80% наиболее тяжелых инвазивных заболеваний вызываются 20 серотипами, а 13 серотипов вызывают 70–75% заболеваний.

Диагностика

Золотым стандартом микробиологической диагностики пневмококковой инфекции является выделение пневмококка из стерильных жидкостей организма (спинномозговая жидкость, кровь) — при диагностике инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ) и других сред (мокрота, жидкость из полости среднего уха, задняя стенка носоглотки и др.) — при неинвазивных заболеваниях [1].

Для выделения культуры *S. pneumoniae* требуются специальные питательные среды с высоким содержанием аминного азота и нативного белка животного происхождения (дефибринированная кровь, сыворотка животных), pH среды 7,0–7,8 и инкубация в атмосфере с повышенным содержанием диоксида углерода при температуре 35–37 °С. Идентификация возбудителя проводится по характерному росту на средах с кровью (наличие альфа-гемолиза вокруг колоний), положительных тестов с оптохином и желчными кислотами.

Скорость получения результатов и чувствительность бактериологического метода являются сравнительно невысокими, в связи с чем разрабатываются и применяются новые диагностические подходы, включая полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и различные серологические тесты.

Серологическим методом идентификации пневмококков является реакция набухания капсулы микробной клетки при ее взаимодействии со специфической сывороткой, содержащей поликлональные антикапсулярные антитела (тест Нейльфида).

Для определения пневмококковых антигенов в крови и ликворе применяется метод латекс-агглютинации, который обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

Разработаны методики определения пневмококка в клиническом материале с помощью ПЦР, основанные на выявлении фрагментов специфических генов, кодирующих ферменты аутолизин (lytA), пневмолизин (ply), поверхностные белки клеточной стенки (PspA, PsaA) и др.

Высокой чувствительностью и специфичностью обладает иммунохроматографический тест для выявления антигена пневмококка в спинномозговой жидкости и моче — применяется у взрослых пациентов.

Патогенез

При развитии пневмококковых инфекций обычно выделяют 4 этапа: адгезию, инвазию, воспаление и шок. При инфицировании пневмококки обычно колонизируют носоглотку. Исходом колонизации могут быть элиминация бактерий, носительство (персистенция) в течение нескольких месяцев или развитие болезни. Исход колонизации зависит от вирулентности пневмококков и состояния иммунной системы.

Проникновению пневмококков из слизистых полости рта и верхних дыхательных путей в дистальные отделы препятствуют как анатомические барьеры (извилистость дыхательных путей, затрудняющая проникновение возбудителя в легкие; надгортанник, защищающий воздухоносные пути от аспирации, кашлевой рефлекс, липкий слой муцина, цилии респираторного эпителия), так и клеточные и гуморальные факторы иммунитета. Неспецифические механизмы местного иммунитета, в том числе присутствие других микроорганизмов в носоглотке, значительно ограничивают размножение пневмококка. Пневмококковые заболевания часто развиваются после вирусной инфекции дыхательных путей, при которой поражается реснитчатый эпителий и снижается его активность, а также подавляется активность альвеолярных макрофагов. Секрет дыхательных путей может задерживать процесс фагоцитоза.

В тканях пневмококки начинают размножаться и распространяться с током лимфы и крови или по контакту из места инфекции. Тяжесть заболевания определяется вирулентностью возбудителя, его количеством, особенно при bacteriemia, и состоянием реактивности макроорганизма. Наиболее неблагоприятен прогноз при массивной bacteriemia и высокой концентрации капсульного полисахарида в крови. Дефицит терминального компонента комплемента (C3–C9) ассоциируется у людей с склонностью к повторным гнойным инфекциям, среди которых свою неблагоприятную роль играют и пневмококки. Повышенная склонность к таким инфекциям у больных с удаленной селезенкой или врожденным отсутствием ее связана с недостаточностью опсонизации пневмококков, отсутствием фильтрующей функции селезенки при bacteriemia. Пневмококковая инфекция особенно часто развивается у больных с серповидно-клеточной анемией и другими формами гемоглобинопатии ввиду того, что у больных отсутствует способность активировать C3 другими способами и фиксировать этот опсонин к клеточной стенке пневмококков [2].

Эффективность фагоцитоза снижается при дефиците Т- и В-клеточного иммунитета в связи с недостаточностью опсонинных антикапсульных антител и неспособностью вызывать лизис и агглютинацию бактерий. Пневмококковая инфекция развивается у лиц с преходящим и ранее развившимся угнетением фактора В.

При нарушении одного или нескольких факторов защиты пневмококки могут заноситься в дистальные отделы дыхательных путей. При попадании в альвеолы бактерии первоначально прикрепляются к их стенке и распространяются не только бронхогенно, но и от альвеолы к альвеоле (через поры Кона). В последнее десятилетие, благодаря выявлению основных факторов вирулентности пневмококков, в значительной степени расшифрованы молекулярно-клеточные механизмы развития пневмонии.

Риск формирования bacteriemia при пневмококковой пневмонии в основном зависит от наличия антител к типоспецифическому полисахариду. Протективная активность антител к другим соединениям (полисахариду клеточной стенки, пневмоллизину, PspA и другим белкам, также образуемым в процессе колонизации или инфекции) описана ниже. В отсутствие типоспецифических антител элиминация пневмококков осуществляется ретикулоэндотелиальной системой, в частности, макрофагами селезенки и в меньшей степени — печени,

о чем убедительно свидетельствуют течение и исход пневмококковых инфекций у аспленических больных [3].

Клинические формы

По критерию тяжести течения пневмококковые инфекции можно разделить на инвазивные и неинвазивные. К инвазивным пневмококковым инфекциям традиционно относят bacteriemia, менингит, пневмонию и другие патологические состояния, при которых возбудитель выделяется из обычно стерильных органов и тканей (кровь, цереброспинальная жидкость, реже — синовиальная, плевральная или перикардиальная жидкость).

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 1 млн случаев гнойных бактериальных менингитов (ГБМ), из которых 200 тыс. заканчивается летально. Показатели летальности при ГБМ в зависимости от возраста, клинических форм болезни и от этиологического агента в развитых странах составляют в среднем 3–19%, а в развивающихся — от 37% до 69%. Этиологическими бактериальными агентами менингитов могут быть практически любые микроорганизмы, попавшие в оболочки мозга и спинномозговую жидкость, но ведущая роль принадлежит трем микроорганизмам (*Neisseria meningitidis*, *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*). Место пневмококков в этиологической структуре ГБМ в различных странах различается в зависимости от степени экономического развития, климатических особенностей, расовой и этнической принадлежности, масштабов проведения вакцинации. По данным А. Е. Платонова с соавт. [4] доля пневмококков в этиологической структуре менингитов у детей в разных городах России составляет от 5% до 20%, или в среднем 8 на 100 000 детей в возрасте 0–5 лет (с колебаниями от 2 до 15).

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что менингит пневмококковой этиологии сопровождается наиболее высоким уровнем летальности (до 15%) и инвалидности (до 60%). Кроме того, он вызывает задержку психического развития у каждого шестого ребенка, эпилепсию у каждого седьмого, глухоту — у каждого четвертого.

Хотя пневмонии могут вызывать более 100 видов микроорганизмов, только отдельные из них (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Legionella species*, вирусы гриппа) ответственны за большинство случаев этой инфекционной патологии. Среди указанного выше перечня микроорганизмов в этиологической структуре пневмонии лидируют пневмококки [5]. Они ответственны примерно за 25–35% всех внегоспитальных и 3–5% госпитальных пневмоний.

Хотя трудно судить о реальной распространенности пневмококковых пневмоний из-за возможности диагностических ошибок, полагают, что ежегодно в США ее переносят не менее 500 000 человек (в эпоху до введения вакцинации). В подавляющем числе случаев (до 97%) пневмония регистрируется как внегоспитальная инфекция [6].

Пневмококковая пневмония протекает по типу крупозной плевропневмонии либо очаговой бронхопневмонии. Крупозная пневмония — острое инфекционное заболевание, вызванное *S. pneumoniae*, при котором поражается одна или несколько долей легкого.

Среди неинвазивных форм болезни выделяют инфекции верхних дыхательных путей (средний отит, параназальный синусит), нижних дыхательных путей (бронхит), а также другие относительно редко регистрируемые инфекции (конъюнктивит, перитонит, артрит, полиартрит и др.).

Дифференциальный диагноз пневмококковой инфекции проводят со стафилококковой, менингококковой, стрептококковой, гемофильной и другими бактериальными инфекциями. Во многом он зависит от результатов бактериологического и серологического исследований.

Лечение

Антибиотики пенициллинового ряда являются препаратами выбора при пневмококковых инфекциях. Изучение чувствительности пневмококков в России показало, что устойчивыми к пенициллину и макролидам являются около 10% штаммов, циркулирующих среди населения; уровень устойчивости выше в детских коллективах. Пневмококки высоко устойчивы к тетрациклину и ко-тримоксазолу, тогда как наивысшую чувствительность они сохраняют к амоксициллину и цефалоспорином 2–3 поколений, которые и должны использоваться как препараты первого выбора. Среди макролидов более активны в отношении пневмококков 16-членные препараты — джозамицин, мидекамицин, спирамицин.

Лечение внегоспитальных пневмококковых инфекций верхних и нижних дыхательных путей обычно проводят амбулаторно. При этом исходят из того, что большинство, в т.ч. умеренно устойчивых к пенициллину штаммов, пневмококков чувствительны к амоксициллину, ампициллину, цефуроксиму, цефотаксиму или цефтриаксону. Устойчивые к этим препаратам штаммы пневмококков требуют назначения ванкомицина.

Аминопенициллины (амоксиклав, ампициллин) проявляют высокую активность (при приеме внутрь амоксициллин активнее ампициллина), их назначают взрослым в дозах 2–3 г/сут, детям — 50 мг/кг/сут; при подозрении на наличие устойчивости пневмококков доза аминопенициллинов может быть поднята до 100 мг/кг/сут. Эти препараты, как и амоксициллин/клавуланат, и цефуроксим аксетил включены в большинство международных и отечественных стандартов лечения внебольничных пневмоний.

Макролиды в комбинации с бета-лактамами рекомендуются для эмпирического лечения внегоспитальной пневмонии. Монотерапия макролидами, однако, не всегда эффективна при лечении инфекций, вызванных пневмококками с промежуточной и высокой устойчивостью к пенициллину. При инфекциях, вызванных резистентными к эритромицину пневмококками, часто терапевтическую активность проявляют 16-членные макролиды (джозамицин, спирамицин и мидекамицин). Значение макролидов при лечении внебольничной пневмонии пересматривается. Возможно, они будут рекомендованы только для лечения легких форм пневмонии. Существенным ограничением для использования макролидов при эмпирической терапии внегоспитальной пневмонии является и то, что устойчивость к ним пневмококков в ряде стран приобрела угрожающие масштабы.

Применение у взрослых ранних фторхинолонов для лечения внегоспитальной пневмококковой пневмонии, вызванной чувствительными и устойчивыми к пенициллину штаммами, ограничено из-за их слабой активности (МПК 4–8 мкг/мл, а концентрация в бронхолегочной ткани значительно ниже, чем это требуется для элиминации пневмококков) и быстрого формирования устойчивости. В Бруклине (США) с 1997 г. по 1999 г. частота штаммов пневмококков, чувствительных к ципрофлоксацину, снизилась с 47% до 16% [7].

Активность «новейших» фторхинолонов (левофлоксацина, спарфлоксацина) выше, к ним редко формируется устойчивость. Активность левофлоксацина, моксифлоксацина и спарфлоксацина превышает активность ципрофлоксацина и офлоксацина в 2–4 раза, к ним редко формируется устойчивость. Эти антибиотики активны в отношении пневмококков, устойчивых к пенициллину, макролидам и ранним фторхинолонам [8, 9]. Новейшие фторхинолоны, являясь препаратами резерва для лечения пневмококковой пневмонии, активны против почти всех возбудителей внегоспитальной пневмонии. В детском возрасте, однако, фторхинолоны не разрешены из-за опасности поражения суставов.

Анализ схем лечения показывает, что в целом тактика антибиотикотерапии пневмоний в амбулаторных и госпитальных условиях, рекомендуемая специалистами из разных стран, сходна и постоянно (примерно раз в три года) корректируется [10–12].

Прогноз

Исход заболевания зависит от возраста больного, состояния его защитных сил, вирулентности возбудителя, локализации инфекции, адекватности терапии.

Эпидемиологические проявления

Хотя значимость пневмококковых инфекций в патологии человека велика и продолжает увеличиваться, в отечественной литературе обобщения по их эпидемиологии практически отсутствуют. Среди развитых стран официальный учет пневмококковых инфекций проводят с 1994 г. в США. По данным, ежегодно публикуемым CDC (Центры по контролю и профилактике заболеваний США, Centers for Disease Control and Prevention), в стране ежегодно регистрируются 100 000–135 000 случаев госпитализаций больных с пневмококковой пневмонией, 6 млн случаев среднего отита, свыше 60 000 случаев инвазивной инфекции, включая 3300 случаев менингита.

В развивающихся странах от пневмонии, главным образом пневмококковой этиологии, ежегодно умирают около 3 млн детей младшего возраста. Пневмококки ответственны за 100–500 тыс. летальных исходов от менингита среди детей этой возрастной группы. Ежегодно от пневмококковых инфекций умирает около 1,6 млн человек, среди которых 0,7–1 млн — дети в возрасте до 5 лет жизни, преимущественно проживающие в развивающихся странах. В развитых странах доминирует заболеваемость среди детей менее 2 лет жизни и пожилых лиц, среди которых, в случае развития инвазивной пневмококковой инфекции, летальность может достигать 60%. Дополнительными группами риска являются больные ВИЧ-инфекцией и лица с дефектами иммунитета [2].

Что касается показателей заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями, то в целом ежегодно инцидентность бактериемий составляет 15–30 случаев на 100 000 жителей. Максимальная заболеваемость выявлена среди лиц старше 65 лет (45–90 на 100 000), а также среди детей младше 2 лет (более 150 на 100 000).

По данным отечественных специалистов, полученных в разных регионах России, и многочисленных материалов европейских и американских исследователей, опубликованных в течение последних двух десятилетий, у детей 0–2 лет показатели заболеваемости инвазивной пневмококковой пневмонией приближаются к 100 случаям на 100 000 жителей. Инцидентность пневмококкового менингита для этой категории детей примерно на порядок ниже. В целом полагают, что у детей 0–5 лет, которые являются основной группой риска, на 1 случай менингита приходится 11 случаев бактериемии, 110 — пневмонии и 1100–1300 — отитов [13–15]. Считают, что в индустриально развитых странах доля пневмококковых менингитов составляет примерно половину всех случаев бактериальных менингитов.

Эпидемический процесс при пневмококковых инфекциях проявляется спорадической и вспышечной заболеваемостью. Вспышки, вызванные как чувствительными, так и устойчивыми к антибиотикам пневмококками, возникают в детских учреждениях, среди военнослужащих, приютах для бездомных, исправительных учреждениях и стационарах различного профиля. В подавляющем большинстве (95%) пневмококковые инфекции имеют внегоспитальный характер. По мнению ряда авторов [16, 17] уровень заболеваемости внебольничной пневмонией может достигать 31,3 на 1000 населения в год. Носительство пневмокок-

ков в человеческой популяции достигает уровня 50–70%, особенно в закрытых коллективах, при длительности персистенции возбудителя от 1 до 40 мес. По удельному весу среди носителей доминируют дети дошкольного возраста (38–45%), дети начальной школы (29–35%) и младших классов высшей школы (9–25%), взрослые, проживающие совместно с детьми (18–29%), и взрослые без детей (6%) [17, 18].

Основной путь передачи инфекции — воздушно-капельный, иногда контактный. Отмечены случаи внутриутробного заражения плода от инфицированной матери. Наиболее примечательной характеристикой эпидемического процесса пневмококковых инфекций является высокая заболеваемость детей младшего возраста. Пик заболеваемости приходится на осенне-зимний период, которая носит спорадический характер. Мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины.

Другой проблемой, связанной с пневмококковыми инфекциями, является рост устойчивости возбудителей, выделенных от больных с инвазивными инфекциями к антибиотикам (пенициллину, цефалоспорином III поколения, макролидам, тетрациклинам, хинолонам и рифампицину) [14, 16, 17]. К настоящему времени проблема устойчивости пневмококков приобрела глобальные масштабы. Молекулярно-биологическими методами показано, что популяции устойчивых к пенициллину пневмококков и популяции пневмококков с множественной лекарственной устойчивостью высокодинамичны за счет сочетанных процессов распространения резистентных клонов, приобретения и потери генов конкретными клоновыми линиями. Популяции устойчивых к антибиотикам пневмококков в разных регионах мира поликлональны и имеют разное распространение. Такие процессы в первую очередь связаны с интенсификацией в последние десятилетия политических, экономических, культурных, туристических и других связей между государствами [2].

Эпидемиологический надзор

Эпидемиологический надзор за инвазивными пневмококковыми инфекциями — комплексное слежение за детерминантами эпидемического процесса на определенной территории и в конкретный период времени в целях организации профилактических, противоэпидемических и лечебных мероприятий. Эта работа осуществляется при совместном участии эпидемиологов, клиницистов, врачей-бактериологов, медицинских статистиков и организаторов здравоохранения.

В упрощенном виде основными задачами эпидемиологического надзора является анализ заболеваемости (и летальных исходов) инвазивными и неинвазивными пневмококковыми инфекциями на основании официальных учетных материалов учреждений Роспотребнадзора, детских дошкольных учреждений, поликлиник и др. [19]. К сожалению, до последнего времени регистрация пневмококковых инфекций на федеральном уровне в России не предусматривалась, что было скорректировано в 2006 г. Постановлением Федеральной службы государственной статистики от 21 сентября 2006 г. № 51, которым предписано проводить учет пневмококковой пневмонии (рубрика J13 по МКБ-10). Однако в нем не предусмотрена регистрация пневмококкового менингита и пневмококковой септицемии. Это упущение устранено в одном из субъектов федерации (Санкт-Петербург), где с 2007 года дополнительно учитывают пневмококковый менингит (рубрика G00.1) и пневмококковую септицемию (рубрика A40.3 по МКБ-10).

При оценке показателей заболеваемости, приведенных в соответствующих статистических материалах, следует иметь в виду, что представленные в них сведения, скорее всего, будут неполными. Это связано с трудностью диагностики инвазивных пневмококковых инфекций, в частности, идентификации возбудителя, полу-

чения материала для исследования при пневмонии, а также из-за широкого применения антибиотиков до обследования.

Основными задачами эпидемиологического надзора за инвазивными пневмококковыми инфекциями являются оценка эпидемической ситуации, ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ИПИ, создание условий для адекватного проспективного слежения за заболеваемостью пневмококковым менингитом и другими формами ИПИ; выработка рекомендаций для проведения наиболее рациональных мер борьбы с ИПИ [20]. Поскольку наиболее радикальной мерой борьбы с инвазивными и неинвазивными пневмококковыми инфекциями является вакцинопрофилактика, эпидемиологический надзор должен послужить основанием для решения вопроса о проведении вакцинопрофилактики, выборе места, времени и порядка ее проведения и, в случае принятия решения, должен позволить контролировать изменение эпидемической ситуации в результате выполнения программ вакцинации.

Вторым важным направлением надзора за пневмококковыми инфекциями для последующего обоснования целесообразности и тактики вакцинации является характеристика этиологического агента. С этой целью проводят определение серотипажа циркулирующих штаммов и их чувствительности к антибиотикам. Чрезвычайное разнообразие экологических условий, уровня социально-экономического развития в России не допускает механического перенесения результатов и выводов, полученных на одних территориях, на другие. Поэтому необходимо проведение специальных эпидемиологических и бактериологических исследований на территориях, контрастных по природно-климатическим, социально-экономическим условиям, демографическим и этническим характеристикам, что будет способствовать выявлению реального бремени пневмококковых инфекций в разных регионах России и определению тактики специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций в целом в стране.

Профилактика

Профилактика направлена на снижение заболеваемости пневмококковой инфекцией, предупреждение генерализованных форм заболевания, снижение показателей инвалидности и смертности среди детей раннего возраста и взрослых. Неспецифическая профилактика сводится к соблюдению правил личной гигиены и здорового образа жизни.

Самым эффективным и экономически выгодным профилактическим мероприятием от пневмококковой инфекции, известным современной медицине, является вакцинация. Согласно позиции ВОЗ «... вакцинация — единственный способ существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией. Повышение уровня антибиотикорезистентности особенно подчеркивает важность иммунопрофилактики». В настоящее время для профилактики пневмококковых инфекций сертифицированы принципиально отличающиеся по составу и тактике применения две вакцины — полисахаридная и конъюгированная. Во многих индустриальных странах Пневмо 23 (Pneumo 23) рекомендуется для вакцинации людей в возрасте 65 лет и старше, а также лиц в возрасте от 2 до 64 лет с повышенным риском приобретения пневмококковых инфекций. Вакцина Приказом Комитета здравоохранения Москвы включена в региональный календарь профилактических прививок детей в возрасте 24 месяцев.

В отличие от полисахаридных вакцин, конъюгированная полисахаридная вакцина, получившая название Превенар (Prevenar, PCV7), вызывает Т-зависимый иммунный ответ у детей младше 2 лет. Вакцина зарегистрирована в более чем 90 странах. ВОЗ рекомендует включить вакцинацию PCV7 в национальный календарь прививок в странах, в которых смертность среди детей в возрас-

те до 5 лет составляет 50 на 1000 новорожденных или где более 50000 детей умирают ежегодно.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирована 7-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина, проходят регистрацию 10- и 13-валентные конъюгированные пневмококковые вакцины. Исследования по безопасности и иммуногенности данных вакцин не выявили существенных различий. Регистрация конъюгированной вакцины в России открывает перспективы снижения заболеваемости не только инвазивными, но и неинвазивными пневмококковыми инфекциями, о чем свидетельствует опыт ее использования за рубежом и в некоторых регионах РФ [21]. В Свердловской области в рамках регионального календаря в течение последних лет проводят прививки детей конъюгированной вакциной, что привело к существенному снижению заболеваемости пневмококковой инфекцией как среди детей, так и взрослых.

Ранее для профилактики пневмококковых инфекций в группах риска в основном использовали пенициллин V, который назначали 2 раза в день по 125 мг на прием. Такая схема профилактики, используемая для младенцев и детей младшего возраста с серповидно-клеточной анемией, снижала вероятность развития пневмококковых бактериемий на 84% по сравнению с детьми, получавшими плацебо. Для профилактики детей с функциональной или анатомической аспленией, а также детей, находящихся на интенсивной химиотерапии или цитозамещающей терапии, используют пенициллин G или V. При пассивной иммунизации применяют внутримышечное или внутривенное введение иммуноглобулинов. Их назначают детям с врожденными или приобретенными иммунодефицитными состояниями (ВИЧ-инфекция) или тем из них, которые в течение года перенесли две или более серьезные инфекции (бактериемия, менингит, пневмония). Сейчас для защиты всех этих категорий пациентов с успехом используют пневмококковые вакцины.

Важнейшим направлением общей профилактики первичных пневмококковых пневмоний является адекватное лечение острых респираторных инфекций, ведение здорового образа жизни и адекватная тактика реабилитации посттравматических состояний и отравлений. Из числа других перспективных направлений профилактики следует выделить санацию носоглоточного носительства пневмококков с помощью литических ферментов бактериофагов *S. pneumoniae*. Такие бактериофаг-ассоциированные ферменты лизировали 15 наиболее распространенных серотипов пневмококков, включая штаммы, устойчивые к пенициллину, но не оказывали неблагоприятного воздействия на нормофлору ротоглотки.

Мероприятия в очаге пневмококковой инфекции

Госпитализация больного пневмококковой инфекцией осуществляется по клиническим показаниям. Больные с клиникой менингита или сепсиса должны быть немедленно госпитализированы в инфекционный стационар или специализированные отделения и боксы для назначения адекватного лечения и определения этиологии инфекционного агента, вызвавшего заболевание. Больные с пневмонией, воспалением придаточных пазух, острым отитом и другими клиническими формами с возможной пневмококковой этиологией заболевания госпитализируются в зависимости от тяжести состояния [1]. Эпидемиологическое расследование в очаге пневмококковой инфекции направлено на выявление источников возбудителя инфекции и определение круга лиц, подвергшихся риску заражения.

Контактные лица с клиническими проявлениями локальной гнойно-септической инфекции (бронхит, отит, синусит и другие), выявленные при медицинском осмотре в коллективе или по месту жительства заболевшего, направляются на лечение и наблюдение в лечебно-профилактические учреждения

по месту жительства или (по клиническим показаниям) госпитализируются в стационары.

Бактериологическое обследование лиц, контактных с больным любой формой пневмококковой инфекции, проводить не рекомендуется.

Лицам, отнесенным к группам риска (дети моложе 5 лет и взрослые старше 65 лет; пациенты с врожденными и приобретенными иммунодефицитами (включая ВИЧ-инфекцию); пациенты с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек; лица, страдающие ликвореей), рекомендуется проведение профилактических прививок. Детям и взрослым рекомендуется вакцинация пневмококковыми вакцинами в соответствии с инструкцией по их применению [1].

В детских дошкольных учреждениях и домах ребенка в группах, включающих детей моложе 5 лет, в течение десяти дней с момента изоляции больного пневмококковой инфекцией не рекомендуется прием новых или временно отсутствовавших детей, а также перевод детей и персонала в другие группы.

В очаге организуются дезинфекционные мероприятия, как и при других острых бактериальных респираторных инфекциях. ■

Литература

1. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Таточенко В. К., Брико Н. И. и др. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*. Методические рекомендации МР 3. 3. 1. 0027–11. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2011. 27 с.
2. Покровский В. И., Брико Н. И., Ряпис Л. А. Стрептококки и стрептококкозы. М.: Издательская группа «Гэотар-Медиа». 2006. С. 541.
3. Catterall J. R. *Streptococcus pneumoniae* // Thorax. 1999; 54: 929–937.
4. Платонов А. Е., Королева И. С., Платонова О. В. и др. Заболеваемость гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в Москве // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2006, № 4, с. 36–43.
5. Yoshikawa T. T. Community-acquired pneumonia in the elderly // Clinical Infect. Dis. 2000; 31: 1066–1078.
6. Венцель Р. П. Внутрибольничные инфекции. М., 1990.
7. Quale J., Landsman D., Ravishankar J. et al. *Streptococcus pneumoniae*, Brooklyn, New York: fluoroquinolone resistance at our doorstep // Emerg. Inf. Dis., 2002, v. 8, № 6, 594–597.
8. Яковлев С. В. Критический анализ антибактериальных препаратов для лечения инфекций в стационаре. Бактериальные инфекции в амбулаторной практике: выбор оптимального антибактериального препарата // Consilium medicum. 2002, т. 4, № 1, с. 22–30.
9. Сидоренко С. В. Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей // Consilium medicum. 2002, т. 4, № 1, с. 10–12.
10. Doern G. V. Antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States // Sem. Resp. Crit. Med., 2000; 21 (4): 273–284.
11. Doern G. V. Antimicrobial use and the emergence of antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States // Clin. Inf. Dis. 2001, s. 15; 33 Suppl. 3: p. 187–192.
12. Kaplan S. L., Mason E. O. Management of infections to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* // Clin. Microbiol. Rev. 1998; 11: 628–644.
13. Баранов А. А., Намазова Л. С., Таточенко В. К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания — серьезная проблема современного здравоохранения // Педиатрическая фармакология. 2008, т. 5, № 1, с. 7–13.
14. Козлов Р. С., Сивая О. В., Кречикова О. И., Иванчик Н. В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2010, т. 12, № 4, с. 329–330.
15. Таточенко В. К. Антибактериальная терапия пневмоний у детей // Фарматека. 2002, № 11, с. 24–26.
16. Страчунский Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлов С. Н. Антибактериальная терапия (Практическое руководство). М.: Фарммединформ, 2000, 192 с.
17. Козлов Р. С. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ. 2010. 128 с.
18. Ряпис Л. А., Брико Н. И. Проблема пневмококковых инфекций в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010, № 1, с. 4–8.
19. Брико Н. И. Распространенность и возможности профилактики пневмококковых инфекций в мире и в России // Вакцинация. 2009, 2 (58), с. 5–7.
20. Ряпис Л. А., Брико Н. И. Эпидемиологический надзор и тактика специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций в России // Ж. микробиологии. 2009, № 6, с. 112–118.
21. Баранов А. А., Таточенко В. К., Намазова Л. С. Нужно ли защищать детей от пневмококковой инфекции? // Вопросы современной педиатрии. 2008, т. 7, № 1, с. 13–17.

Синдром затруднения носового дыхания у детей

И. А. Тихомирова, доктор медицинских наук

Международная клиника «Медем», Санкт-Петербург

Ключевые слова: затруднение носового дыхания, заложенность носа, назальная обструкция, ринология, дети, аденоиды, вазомоторный ринит, деконгестанты, ирригационная терапия, хирургическая коррекция.

Затруднение носового дыхания, или «назальная обструкция», является ведущим синдромом в ринологии. Несмотря на многообразие причин, стереотипность мышления нередко ставит на первое место в структуре причин затруднения носового дыхания у детей аденоиды. В то же время перечень заболеваний, сопровождающихся заложенностью носа, неизмеримо шире (табл. 1).

Хроническое затруднение носового дыхания, являясь проявлением различных заболеваний, может вызывать в организме сходные изменения вне зависимости от своей причины. Затрудненное носовое дыхание может рассматриваться в контексте диагностики синдрома храпа, ночного апноэ, деформации прикуса и лицевого скелета, энуреза, дневной гиперсомнии.

Термин «аденоидное лицо» был введен в 1872 г. [1] С. V. Tomes для описания характерных челюстно-лицевых изменений, возникающих на фоне хронической назальной обструкции. До настоящего времени врачи-ортодонты рекомендуют своим пациентам пройти обследование у оториноларинголога для исключения ЛОР-патологии. В большинстве случаев с нормализацией носового дыхания отмечается восстановление некоторых изменений челюстно-лицевой области. Однако линейная связь не всегда характерна для медицины, что подчеркивал еще Kingsley в 1889 г. [2], описав нормальное формирование скелета лица у ребенка с тяжелым затруднением носового дыхания. По мнению других авторов, имеется некая индивидуальная восприимчивость к назальной обструкции с большей чувствительностью у долихоцефалов. Возможно, более корректным термином, чем «аденоидное лицо», для описания внешних изменений ребенка с постоянным затруднением носового дыхания является термин «синдром удлиненного лица», встречающийся в англоязычной литературе как long face syndrome. Последний включает в себя увеличение вертикального размера нижней трети лица, типичное апатичное выражение и улыбку, готическое нёбо.

К системным изменениям, сопровождающим назальную обструкцию, можно отнести легочное сердце — cor pulmonale.

С конца XIX века затруднение носового дыхания, связанное с аденоидами, трактовалось как причина энуреза, задержки развития. Этим фактам можно дать современную трактовку: после удаления аденоидов и восстановления носового дыхания ребенок начинал дышать носом, переставал храпеть, редко болел, набирал вес, улучшался аппетит. Нормальное носовое дыхание и отсутствие апноэ нормализовали структуру сна и контроль над мочеиспусканием. Улучшение слуха у детей после аденотомии давало возможность ребенку быстро развиваться.

Многообразие причин нарушения носового дыхания и вызванных им изменений требуют введения алгоритма обследования ребенка с подобными жалобами. Нередко при обследовании

Причины назальной обструкции у детей		Таблица 1
Врожденная патология	Врожденная окклюзия входа в нос Врожденная хоанальная атрезия Стеноз хоан Челюстно-лицевой дизостоз Синдром Тричера–Коллинза Синдром Крузона Расщелина нёба Врожденные кисты полости носа (дермоидные, одонтогенные) Менингоэнцефалоцеле Bursa pharynges (Tornvaldt) Гамартома Краниофарингеома Хондрома Тератома Врожденная плоскоклеточная карцинома носоглотки	
Воспалительная патология (ринит, риносинусит, аденоидит)	Бактерии Вирусы Спирохеты Простейшие (лейшманиоз) Грибы (аспергиллез, мукромикотоз) Паразиты	
Аллергическая патология	Аллергический ринит (персистирующий и интермиттирующий) Полипоз	
Токсическая патология	Ингаляционные токсины (СО, химические реактивы) Медикаменты (йодиды, бромиды, гормоны) Медикаментозный ринит (деконгестанты)	
Патология носоглотки	Гипертрофия глоточной миндалины	
Травма	Деформация наружная и внутренняя (приобретенная внутриутробно, интра- и постнатально) Гематома/абсцесс носовой перегородки	
Инородные тела	Инородное тело Ринолит	
Новообразования	Эктодермального генеза Мезодермального генеза Нейрогенного генеза Одонтогенные Идиопатические (ювенильная ангиофиброма)	
Метаболические нарушения	Кистозный фиброз Патология щитовидной железы (гипер- и гипотиреозидизм) Сахарный диабет Нарушения метаболизма кальция	
Прочая патология	Цилиарная дискинезия (синдром Картагенера) Атрофический ринит Гранулематозы и васкулиты (ревматоидный артрит, псориаз, склеродермия, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, срединная летальная гранулема, синдром Чарджа–Стросса, пемфигиод)	

выявляются заболевания, не входящие в компетенцию оториноларинголога.

Обследование ребенка с затрудненным носовым дыханием имеет целью не только установить причину («уровень пора-

жения»), но и уточнить степень обструкции и вызываемые сопряженные заболевания и проблемы.

Методы обследования ребенка с синдромом хронического затруднения носового дыхания

1. **Анамнез.** Подробная беседа и четко сформулированные вопросы всегда помогут сузить широкий перечень возможных причин назальной обструкции. Прежде всего необходимо уточнить, одно- или двустороннее затруднение носового дыхания преобладает в жалобах. Так, например, при наличии аденоидов, полипоза носа, гипертрофии носовых раковин нос будет дышать плохо с двух сторон. Одностороннее затруднение дыхания или постоянная асимметрия дыхания позволит заподозрить искривление носовой перегородки, инородное тело, новообразование. Очень характерно описывают пациенты затруднение носового дыхания при вазомоторном рините — чередование заложенности правой и левой половины носа и периодическую нормализацию дыхания. Не менее важны такие подробности, как наличие сезонного улучшения носового дыхания, ухудшения в период цветения растений, уборки комнаты, при контакте с животными.

Важно выяснить наличие сопутствующих симптомов, например, носовых кровотечений, характерных для такого новообразования, как ювенильная ангиофиброма носоглотки.

Беседа с родителями ребенка, важно уточнить семейный анамнез и наличие аллергических заболеваний у родственников. Пассивное курение, посещение бассейна с хлорированной водой могут быть причинами хронического отека слизистой оболочки носовых раковин и являться «функциональной», а не анатомической причиной назальной обструкции. Нередко родителям и врачу-педиатру известны соматические заболевания ребенка, но они не связывают плохое носовое дыхание с ними и лечат их по отдельности.

2. **Наружный осмотр.** Типичное лицо ребенка с затруднением носового дыхания говорит только о самом факте наличия обструкции, но никак не указывает на причину, если, конечно, это не деформация наружного носа.

3. **Передняя риноскопия** как наиболее доступный метод не всегда позволяет выявить анатомические изменения задних отделов полости носа и перегородки носа, изменения латеральной стенки полости носа.

4. **Задняя риноскопия** не всегда выполнима технически, так как ребенок может не позволить осматривать носоглоточным зеркалом, введенным через рот, задние отделы полости носа и носоглотку. Кроме того, даже у старших детей может быть повышен глоточный рефлекс, и осмотр не удастся.

5. **Не рекомендуется проводить пальцевое исследование носоглотки** из-за высокой травматичности метода и низкой информативности.

6. **Метод боковой рентгенографии носоглотки** хорошо зарекомендовал себя из-за относительно высокой информативности и высокой доступности на амбулаторном этапе при дифференциальной диагностике заболеваний носоглотки — аденоидов.

7. **Компьютерная томографии придаточных пазух носа** позволяет детально рассмотреть как саму полость носа и носоглотки, так и все стенки пазух носа и выявить полипоз, хронический синусит, новообразования, пороки развития носа и пазух.

8. **Эндоскопия**, безусловно, является золотым стандартом в диагностике заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся синдромом обструкции носового дыхания. У ребенка она выполнима с момента рождения фиброскопом 2,7 мм. У более старших детей используется также жесткая оптика. К преимуществам относится и возможность видеодокументации.

9. **Ринофлоуметрия** — количественная оценка затруднения носового дыхания.

10. **Полисомнография** — комплексный метод оценки нарушений дыхания во время сна. Особенно актуален в части диагностики сонного апноэ.

11. **Осмотр врачей-консультантов** — челюстно-лицевого хирурга, ортодонта, педиатра, невролога, аллерголога.

12. **Аллерготесты** (радиоаллергосорбентный тест (RAST), риноцитогамма, исследование уровня общего и специфических IgE).

Общие принципы терапии

Поскольку назальная обструкция не является заболеванием и имеет множество причин, то прежде всего нужно определиться с тактикой — консервативное лечение, операция или сочетанное лечение (например, терапия топическими кортикостероидами в сочетании с эндоскопическим удалением полипов при полипозном риносинусите). Также следует предостеречь от чрезмерного применения деконгестантов или сосудосуживающих капель в нос, которые являются симптоматическим средством и не решают проблему в глобальном масштабе. Кроме того, иногда наблюдается синдром отмены, «рикошета» после окончания приема деконгестантов, и нос перестает дышать.

Иными словами, достигнуть успеха в решении вопроса нормализации носового дыхания у ребенка можно, исходя из понимания причины или причин его нарушения, комплексно обследуя ребенка у оториноларинголога и педиатра.

Ирригационная терапия является исторически наиболее ранней в применении при заболеваниях носа и пазух. Традиционно применяемый физиологический раствор на современном этапе может быть заменен более удобными в использовании коммерческими растворами. Необходимо соблюдать несколько правил, обусловленных физиологией носа и мерцательного реснитчатого эпителия полости носа. Температура растворов для промывания полости носа должна соответствовать температуре тела — 36,6 °C, так как функция ресничек оптимальна при температуре слизистой оболочки носа 28–33 °C и прекращается при температуре 7–10 °C. Нормальный pH слизи носа составляет 5,5–6,5. Если pH больше 6,5, активность ресничек снижается. Среди положительных эффектов промывания полости носа необходимо отметить не только механическое удаление пыли, аллергенов, патогенов, но и положительное рефлекторное воздействие гидротерапии. Зачастую простое промывание и увлажнение слизистой оболочки полости носа при вазомоторном рините приводит к улучшению носового дыхания.

Деконгестанты (congestion — закупорка, застой) — группа препаратов, вызывающих вазоконстрикцию сосудов слизистой оболочки. Механизм действия связан со стимуляцией альфа-адреномиметических рецепторов гладкой мускулатуры сосудистой стенки с развитием обратимого спазма.

История применения данного класса препаратов уходит в далекое прошлое. Еще 5000 лет назад китайцы использовали травы, содержащие эфедрин, для лечения насморка. В 1887 г. был выделен алкалоид эфедрин из травы махуанг, в 1902 г. — получен фенилэфрин и в 1941 г. — его дериват, нафазолин. Таким образом, менее чем за 100 лет победное шествие капель, облегчающих носовое дыхание (табл. 2–4), привело к необходимости предупреждать врачей о том, что, как писал Кали в 1945 г. [4], «ни один класс лекарств не используется так широко и не представлен так обширно, как сосудосуживающие».

Современные деконгестанты должны отвечать следующим требованиям: быть эффективными, безопасными и не вызывать побочных эффектов. Этим требованиям полностью отве-

Таблица 2

Классификация деконгестантов по механизму действия [3]

Механизм действия	Генерическое название
Альфа-1-адреномиметики	Фенилэфрин
Альфа-2-адреномиметики	Инданазолин, ксилометазолин, нафазолин, оксиметазолин, тетризолин
Альфа-, бета-адреномиметики	Адреналина гидрохлорид
Способствующие выделению норадреналина	Эфедрин
Предотвращающие утилизацию норадреналина	Кокаин

Таблица 3

Классификация деконгестантов по продолжительности действия

Продолжительность действия	Генерическое название
Короткого действия (до 4–6 ч)	Нафазолин (Нафтизин, Санорин), тетризолин (Тизин)
Средней продолжительности действия (до 8–10 ч)	Ксилометазолин (Отривин, Длано, Ксимелин, Олинт, Галазолин)
Длительного действия (до 12 ч)	Оксиметазолин (Називин)

Таблица 4

Препараты комбинированного действия

Механизм действия	Генерическое название
Сосудосуживающий и противоаллергический эффект	Виброцил, Санорин-Аналергин
Сосудосуживающий и противомикробный эффект	Полидекса с фенилэфрином
Сосудосуживающий и муколитический эффект	Ринофлуимуцил

часть Отривин® — лекарственная форма ксилометазолина с увлажняющими компонентами.

Общеизвестно, что применение деконгестантов может сопровождаться сухостью слизистой оболочки носа, что снижает ее защитные свойства. Поэтому перспективным является использование тех средств, которые наряду с действующим веществом содержат увлажняющие компоненты.

Отривин® содержит сорбитол, который обладает свойствами увлажнителя, нормализует уровень жидкости в слизистой оболочке, не допуская ее пересыхания и раздражения, оказывает смягчающее действие, и метилгидроксипропилцеллюлозу, которая усиливает увлажняющий эффект за счет повышения вязкости раствора.

Преимуществами препарата Отривин® является высокая эффективность, продолжительное (до 10 ч) действие, наличие различных форм. Капли (0,05%) назначаются детям с грудного возраста до 6 лет. Применяются по 1–2 капли 2–3 раза в день в каждый носовой ход. Спрей дозированный (0,1%) рекомендуется использовать у взрослых и детей старше 6 лет. Применяется по одному дозированному впрыску 2–3 раза в день в каждый носовой ход. К преимуществам спрея относят равномерное орошение слизистой оболочки носа, возможность достигать верхних участков носовой полости, четкие дозировки количества лекарства, экономичность.

Одним из наиболее популярных комбинированных деконгестантов является Виброцил®. Благодаря комбинации в нем альфа-1-блокатора фенилэфрина и блокатора H1-рецепторов диметиндена малеата, Виброцил® обеспечивает противоотечное, сосудосуживающее и противоаллергическое действие. Виброцил® не вызывает уменьшения кровотока в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух и, следовательно, в меньшей степени нарушает ее функции. Благодаря уровню

pH, сопоставимому с pH слизистой оболочки носа, Виброцил® удовлетворяет основным требованиям физиологического лечения. Возможность применения до 10–14 дней и наличие различных форм (капли, спрей, гель) делает его удобным для применения оториноларингологами и педиатрами.

Топические кортикостероиды являются мощными противовоспалительными и противоаллергическими средствами, без которых немыслима современная ринология. Лечение аллергического ринита, полипозного синусита базируется на применении местных препаратов — кортикостероидов.

Хирургическая коррекция

Попытка решить проблему затруднения носового дыхания при наличии анатомической формы обструкции с помощью сосудосуживающих средств приводит к затягиванию сроков решения проблемы и усугубляет ситуацию появлением побочных эффектов от злоупотребления деконгестантами. В данном случае хирургическое восстановление нарушенного носового дыхания является оптимальным. К анатомическим вариантам синдрома назальной обструкции, требующим хирургического решения, относятся аденоиды, искривление носовой перегородки, гипертрофия носовых раковин, пороки развития (атрезия хоан), новообразования (хоанальный полип, ангиофиброма носоглотки), инородные тела носа (ринолиты). Современные ринологические операции у детей выполняются под наркозом при помощи эндоскопической техники.

По поводу возраста ребенка и его соотношения с операцией аденотомией: есть ли оптимум и возрастные ограничения? Нет. Возраст не может быть показанием или противопоказанием к операциям при затруднении носового дыхания.

Согласно сообщению коллег, были успешно прооперированы 24 ребенка в возрасте до 1 года с верифицированной гипертрофией глоточной миндалины, обструктивным апноэ, после выполнения эндоскопии носоглотки, полисомнографии, эхокардиографии и pH-метрии. Выздоровление сопровождалось исчезновением всех симптомов обструкции [5].

Искривление носовой перегородки долгое время считалось подлежащим хирургической коррекции у взрослых, успешно оперируется уже начиная с периода новорожденности, безусловно, по строгим показаниям [6]. Во многом успех операции и качество носового дыхания будет зависеть от правильного послеоперационного ухода за полостью носа. Удаление экссудата, корок, снятие послеоперационного отека в полости носа — все это важные составляющие лечебного процесса. Одним из наиболее популярных деконгестантов для использования в послеоперационном периоде является Виброцил® в форме геля. В заключение следует еще раз подчеркнуть важность применения унифицированного системного подхода в диагностике синдрома нарушения носового дыхания у детей и индивидуальной дифференцированной лечебной тактики. ■

Литература

1. *Tomes C. V.* On the developmental origin of the v-shaped contracted maxilla // *Tlie Monthly Review of Dental Surgery*. 1872, 1: 2–5.
2. *Kingsley N. W.* A treatise on oral deformities as a branch of mechanical surgery. D Appleton Co., New York, 1888, p. 10.
3. *Malm L., Anggard A.* Vasoconstrictors. *Mygind N., Naclerio R. M.*, editors. Allergic and Non-allergic Rhinitis: Clinical Aspects. W.B. Saunders Co, Philadelphia. 1993. 95–100.
4. *Hartsook J. L.* Mouth breathing as a primary etiologic factor in the production of malocclusion // *Journal of Dentistry for Children*. 1946, 13: 91–94.
5. *Schwartz A. R., Patil S. P., Laffan A. M., Polotsky V., Schneider H., Smith P. L.* Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches // *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008, 5: 185–192.
6. *Engstrom I., Karlberg P., Klackenborg G., Klackenborg-Larsson I., Lichtenstein H., Svennberg I., Taranger J.* Tillvaxtdiagram for langd, vikt och huvudomfang fran fodelsen till 18 ar // *Lakartidningen*. 1973, 70: 2960–2968.

Отривин®
Наслаждаясь дыханием.

Комплексный подход для борьбы с насморком

1. Использование сосудосуживающих средств
2. Использование ирригационной терапии

Клинически доказано, что комплексная терапия позволяет сократить длительность лечения ринита и уменьшить вероятность развития осложнений.

Отривин More 50мл, 100мл

Отривин More

Взрослым и детям

Морщинистый раствор морской воды для ежедневного гигиенического полоскания носа

Спрей для быстрого снятия заложенности носа

Морская вода

NOVARTIS



Промыть нос изотоническим
раствором **ОТРИВИН®** МОРЕ.

Применить сосудосуживающий
ОТРИВИН® спрей/капли.

Новартис Консьюмер Хелс, Швейцария

Симптоматическая терапия как важнейшее звено терапии кашля

Е. И. Ровкина, доктор медицинских наук

ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: кашель, рецепторы кашлевого рефлекса, дыхательные пути, заболевания респираторного тракта, раздражающие агенты, воспаление, инфекция, хронический процесс, продуктивность кашля, мокрота, симптоматическая терапия.

Симптоматическая терапия кашля является одной из актуальных проблем современной терапии и педиатрии, так как симптом кашля отличается распространенностью, значительной вариабельностью как при заболеваниях органов дыхания, так при и многочисленных заболеваниях других систем и органов. Кашель является пятой по частоте причиной обращения амбулаторных больных к врачу, а среди симптомов, обусловленных патологией респираторной системы, он занимает первое место.

С физиологической точки зрения кашель — это защитно-приспособительная реакция, обеспечивающая удаление из дыхательных путей раздражающих агентов эндогенного (слизь, мокрота, гной) или экзогенного (инородные тела, частицы пыли и др.) происхождения.

Рецепторы кашлевого рефлекса относятся к окончаниям разветвления языкоглоточного, блуждающего и тройничного нервов. Они расположены в носовой полости и околоносовых пазухах, наружном слуховом проходе, на задней стенке глотки, в области трахеи, бронхов, плевры, диафрагмы, перикарда, пищевода. Наиболее чувствительными зонами являются гортань, бифуркация трахеи и места отхождения долевых бронхов, причем по мере уменьшения диаметра бронхов плотность кашлевых рецепторов уменьшается. В легочной ткани кашлевые рецепторы отсутствуют, что объясняет отсутствие кашля в определенные периоды течения некоторых разновидностей пневмонии.

Внешние и внутренние факторы, такие как колебания температуры и влажности воздуха, табачный дым, назальная слизь, мокрота, воспалительные медиаторы в слизистой дыхательных путей и т.д., возбуждают кашлевые рецепторы, подразделяющиеся на ирритантные, быстро реагирующие на механические, термические, химические раздражители, и С-рецепторы, преимущественно стимулирующиеся медиаторами воспаления (простагландинами, брадикининами, субстанцией Р и др.). Возникающий при этом импульс передается через афферентные волокна блуждающего нерва в кашлевую центр, расположенный в продолговатом мозге [13]. Рефлекторная дуга замыкается эфферентными волокнами блуждающего, диафрагмального и спинальных нервов, идущих к мышцам грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса, координированное сокращение которых приводит к развитию кашлевого акта. Кашель может быть вызван и подавлен произвольно путем регулирующего действия импульсов, исходящих из высших центров коры головного мозга.

В целом ряде случаев кашель теряет свою физиологическую роль и становится симптомом того или иного заболевания, способствуя прогрессированию патологического процесса и возникнове-

нию осложнений [4, 11]. Эпизодический легкий кашель может не сказываться на общем состоянии больного. Однако мучительный приступообразный или постоянный кашель ухудшает качество жизни пациента, нарушает сон, снижает физическую и интеллектуальную активность и может явиться причиной осложнений, таких как спонтанный пневмоторакс, кровохарканье, ларингит, миалгии в области грудной клетки и брюшного пресса, рвота, недержание мочи, кровоизлияние под конъюнктиву.

Хронический кашель повышает внутригрудное давление, способствует формированию диафрагмальной и увеличению паховых грыж, может приводить к снижению артериального и повышению венозного давления. Возможны нарушения ритма сердца. У некоторых пациентов развивается беттолепсия (кратковременная потеря сознания и судороги на фоне приступа кашля), которая связана с нарушением кровоснабжения головного мозга в результате повышения внутригрудного давления.

Для правильной диагностики и подбора адекватной терапии необходимо определить причину возникновения кашля, оценить все его характеристики, что требует тщательного сбора анамнеза и объективного обследования.

Причиной возникновения кашля может быть:

- непосредственное раздражение рецепторов дыхательных путей под влиянием инфекции при воспалительных заболеваниях трахеи и бронхов, возникновении аллергических реакций, интоксикации, попадании инородного тела, вазомоторных расстройств, внешнем давлении на блуждающий нерв;
- рефлекторное раздражение;
- первичное возбуждение ЦНС.

Острый кашель (продолжительностью до 3 недель) чаще всего имеет инфекционную природу (острые респираторные вирусные инфекции, острый бронхит, пневмония, плеврит, коклюш), а также может иметь токсическое (при воздействии боевых отравляющих веществ, табачного дыма, аммиака, поллютантов — сернистый газ, бурый газ, озон) и механическое (при попадании инородного тела) происхождение. При отсутствии адекватной терапии основного заболевания он может принимать затяжной характер (продолжительностью от 3 недель до 3 месяцев).

Хронический кашель (продолжительностью более 3 месяцев) бронхолегочного генеза является одним из симптомов хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, интерстициальных заболеваний легких, опухоли бронха. Возможно внелегочное происхождение длительного кашля при опухоли средостения, митральном стенозе, аневризме аорты, левожелудочковой сердечной недостаточности, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Следует обратить внимание на синдром постназального затекания слизи в глотку вследствие ринита или синусита, который часто не диагностируется, а кашель

при данном состоянии трактуется как проявление хронического бронхита.

Важной характеристикой кашля для оценки подхода к симптоматической терапии является его продуктивность.

Сухой кашель (кашель раздражения, непродуктивный) теряет свою физиологическую роль очистки дыхательных путей и требует проведения противокашлевой терапии. Часто встречается при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей, коклюше, поражениях плевры, сдавлении бронха, милиарном туберкулезе легких или возникает рефлекторно в послеоперационном периоде на органах брюшной полости, малого таза и др.

Продуктивный кашель обусловлен накоплением секрета при поражении бронхиального дерева, сопровождающегося развитием воспаления и гиперсекрецией слизи, а также при попадании в бронхи продуктов воспаления или некроза. Является симптомом острого и хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, бронхоэктазов, пневмонии, туберкулеза легких, хронического легочного абсцесса и других бронхолегочных заболеваний.

Существует три основных подхода к лечению кашля, учитывающих его этиологию, течение и характер.

1. Этиотропная терапия, как наиболее эффективный метод, предполагает элиминацию причины кашля (отмена лекарственных препаратов, вызывающих кашель, отказ от курения, устранение контакта с аллергеном и т. д.).
2. Патогенетическая терапия — ликвидация патологического процесса, приведшего к кашлю (антибактериальная терапия, лечение гастроэзофагеального рефлюкса и др.).
3. Симптоматическая терапия используется как дополнительный метод при невозможности проведения или недостаточной эффективности этиотропной и патогенетической терапии.

Общепринятой классификации лекарственных средств, используемых для лечения кашля, не существует.

При сухом навязчивом кашле используется группа противокашлевых препаратов. Выделяют лекарственные средства центрального и периферического действия. Наркотические противокашлевые препараты центрального действия (группа кодеина: Коделак, Терпинкод, Нео-Кодион), уменьшающие порог чувствительности кашлевого центра продолговатого мозга, обладают выраженным противокашлевым эффектом, однако наличие побочных действий, таких как угнетение дыхательного центра, возникновение привыкания и пристрастия, усиление сухости слизистых, угнетение моторики кишечника, значительно ограничивают возможность их применения.

Данного недостатка лишены ненаркотические противокашлевые препараты (бутамирата цитрат (Синекод), окселадин (Тусупрекс), ледин, глауцин (Глаувент), декстрометорфан (Алекс Плюс)), которые не уступают по силе воздействия на кашлевой центр первой группе, но не оказывают влияния на дыхательный центр, не вызывают привыкания, не угнетают перистальтику кишечника. Некоторые противокашлевые лекарственные средства имеют дополнительные эффекты: бутамирата цитрат (Синекод) обладает бронхолитическим и противовоспалительным эффектами, кроме того, слабым антихолинэстеразным действием по отношению к слизистым железам, окселадин — бронхолитическим. Кроме того, некоторые препараты данной группы обладают неповторимым свойством — способностью подавлять кашель уже после однократного применения (такие препараты, как бутамирата цитрат).

Лекарственные вещества данной группы входят в состав комбинированных препаратов, широко используемых в амбулаторной практике, таких как Солподен, Колдрекс Найт, Стоптуссин, Бронхолитин.

Препараты периферического действия, влияющие на афферентный путь кашлевого рефлекса (преноксдиазин (Либексин), леводро-пропизин, местные анестетики) снижают чувствительность кашле-

вых рецепторов, уменьшают образование и вязкость секрета, расслабляют гладкую мускулатуру бронхов. Влияние их на различные рецепторные зоны неодинаково. В эту группу входят также обволакивающие лекарственные средства (растительные сборы, сиропы, чай, таблетки, содержащие эвкалипт, белую акацию, лакрицу, мед и др.), аэрозоли и паровые ингаляции.

Продуктивный кашель является частым симптомом воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей. Одним из существенных факторов патогенеза воспалительных заболеваний респираторного тракта является нарушение механизма мукоцилиарного транспорта (клиренса), что связано чаще всего с избыточным образованием и/или повышением вязкости бронхиального секрета.

Образование трахеобронхиального секрета является важным защитным механизмом, который нарушается при повреждении слизистой оболочки респираторного тракта различными факторами [6]. Источником образования трахеобронхиальной слизи являются бронхиальные железы, бокаловидные клетки, эпителий терминальных бронхиол и альвеол [2, 19].

При разных патологических состояниях вязкость и эластичность секрета могут меняться, что требует индивидуального подбора для каждого пациента мукоактивной терапии. При малопродуктивном влажном кашле рекомендуется использовать препараты, разжижающие мокроту, а при большом количестве мокроты — муко-регуляторы, нормализующие слизеобразование и состав секрета.

Все воздействующие на мокроту препараты в настоящее время можно классифицировать следующим образом [18].

- I. Мукоактивные средства, изменяющие свойства геля-слоя мокроты. Среди них выделяют препараты прямого (собственно муколитики, включающие тиолики и протеолитические ферменты) и непрямого действия (секретолитики и мукорегуляторы).
- II. Отхаркивающие средства, влияющие на реологические свойства мокроты и облегчающие ее отделение путем воздействия на золь-слой мокроты. Среди них можно выделить препараты рефлекторного действия, бронхоройки, мукогидратанты и стимуляторы бронхиальных желез.
- III. Комбинированные препараты из средств различных групп.
- IV. Другие препараты, сопутствующим эффектом которых является определенное мукорегулирующее действие [18].

Муколитики прямого действия

Высокой эффективностью отличаются тиолики — производные цистеина со свободной тиоловой группой [19]. Механизм действия препаратов основан на разрыве дисульфидных связей белков мокроты за счет свободной SH-группы. При этом макромолекулы становятся менее полимеризованными, а мокрота менее вязкой. Препараты оказывают отхаркивающее, секретомоторное, муколитическое действие, стимулируют выработку сурфактанта. Однако действие этих муколитиков не зависит от первоначального состояния секрета, поэтому они могут сделать секрет излишне жидким, и, как следствие, привести к нарушению мукоцилиарного транспорта и возникновению опасности бронхоэктазов [5, 6, 15]. Таким образом, муколитики могут быть применены только при значительно повышенных показателях вязкости и эластичности мокроты и противопоказаны при снижении этих параметров.

Основным представителем этой группы является ацетилцистеин. Лечение следует начинать с небольших доз, так как использование больших доз может привести к выраженной гиперсекреции [19]. Не следует забывать о возможности ацетилцистеина вызывать бронхоспазм [18].

Ферменты — трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, относящиеся к группе прямых муколитиков, в настоящее время не используются в широкой терапевтической практике.

Мукоактивные средства непрямого действия

К секретолитическим препаратам относят производные алкалоида вазинина, из которых наиболее популярными являются Бромгексин и Амброксол. Эти препараты снижают адгезию секрета, обладают муколитическим эффектом, связанным с деполимеризацией мукопротеиновых и мукополисахаридовых волокон. Важной особенностью препаратов, особенно амброксола, является их способность увеличивать синтез легочного сурфактанта. Препараты оказывают отчетливый секретолитический и секретомоторный эффекты. При этом важно, что разжижение мокроты практически не сопровождается увеличением ее объема [15].

Амброксол — является биологически активным метаболитом бромгексина, в связи с чем более эффективен, дает более быстрый и выраженный отхаркивающий эффект, восстанавливает нарушенное соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты, активизирует гидролизующие ферменты и усиливает высвобождение лизосом из слизеообразующих клеток, усиливает движение ресничек мерцательного эпителия, увеличивает мукоцилиарный клиренс, успокаивает кашель [19]. Усиливает проникновение антибиотиков в бронхиальный секрет и слизистую оболочку бронхов, повышая эффективность антибактериальной терапии и сокращая ее необходимую длительность.

Мукорегуляторные препараты, действуя непосредственно на железистые клетки, восстанавливают их секреторную функцию независимо от исходного патологического состояния [5, 19], нормализуют реологические параметры секрета (вязкость и эластичность), ускоряют мукоцилиарный транспорт, восстанавливают структуру дыхательного эпителия. Среди препаратов этой группы наиболее широко известны лекарственные средства на основе карбоцистеина. Основной механизм действия карбоцистеина заключается в нормализации соотношения сиаломуцинов и фукумуцинов. Карбоцистеин обладает прямой (кинин-ингибирующая активность сиаломуцинов) и не прямой (улучшение капиллярной перфузии) противовоспалительной активностью, увеличивает концентрацию секреторного IgA. Однако карбоцистеин малоэффективен при аэрозольном применении. Следует также учитывать возможность негативного воздействия карбоцистеина на слизистую оболочку желудка вследствие его высокой кислотности (рН = 3,0) [5, 19].

Мукогидратанты способствуют гидратации секрета и тем самым разжижают мокроту (увлажняющие ингаляции через небулайзер, щелочное питье).

По-прежнему используются в практической медицине, хотя и менее активно, препараты эфферентного звена, стимулирующие отхаркивание (секретомоторные). По механизму действия они могут быть разделены на две группы.

Препараты рефлекторного действия, активирующие гастропульмональный мукокинетический рефлекс [1, 5]. Они оказывают слабое раздражающее влияние на рецепторы слизистой оболочки желудка с последующей рефлекторной стимуляцией секреции бронхиальных и слюнных желез. Усиливается перистальтика бронхиальной мускулатуры, уменьшаются вязкость, адгезивные свойства мокроты и улучшается эскалаторная функция мерцательного эпителия. Группа включает препараты растительного происхождения: корни ипекакуаны, истода, солодки, алтея, девясила, траву термопсиса, чабреца, мяты, листья подорожника, эвкалипта, плоды аниса и др. [1, 5]. Рекомендуется частый прием этих препаратов в небольших дозах (через каждые 2—4 ч) в комбинации с обильным питьем.

Использование отхаркивающих средств рефлекторного действия наиболее эффективно при острых воспалительных процессах в дыхательных путях, когда еще нет выраженных структурных изменений в бокаловидных клетках и мерцательном эпителии [1]. Весьма эффективно их сочетание с секретолитиками и мукорегуляторами. Их следует с осторожностью применять у больных с аллергической гиперчувствительностью к пыльце растений. Гвайфенезин, относящийся к данной группе, усиливает кашлевой рефлекс и функцию

реснитчатого эпителия, кроме того, он увеличивает водный компонент в бронхиальном секрете, поэтому противопоказан при влажном кашле с обильно отделяемой мокротой.

Препараты резорбтивного действия (натрия и калия йодид, аммония хлорид, терпингидрат) после приема внутрь и абсорбции в системный кровоток выделяются слизистой оболочкой бронхов, стимулируя бронхиальную секрецию и частично разжижая мокроту. Применение этой группы имеет ряд ограничений и в последнее время используется редко.

В целом представители обеих групп усиливают физиологическую активность мерцательного эпителия, несколько усиливают секрецию бронхиальных желез, незначительно уменьшают вязкость и адгезивные свойства мокроты.

Поиск новых препаратов для лечения кашля идет по направлению создания комбинированных препаратов, позволяющих добиться высокой комплаентности, свести к минимуму количество и кратность приема лекарственных средств, а следовательно, и риск побочных реакций. Широко применяемый в течение последних лет препарат Аскорил [20], содержащий сальбутамол, бромгексин и гвайфенезин, хорошо зарекомендовал себя в практической медицине. Однако неконтролируемый прием данного препарата привел к учащению случаев побочного действия бета-2-адреномиметика, входящего в его состав, в виде тахикардии и тремора рук.

Несмотря на многообразие средств для симптоматического лечения кашля, поиск новых, эффективных и безопасных препаратов остается весьма актуальным. Использование симптоматической терапии при лечении заболеваний, сопровождающихся этим симптомом, приводит к более быстрому и качественному эффекту. ■

Литература

1. Белоусов Ю. Б., Омеляновский В. В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М.: Универсум Паблишинг, 1996. 176 с.
2. Беркоу Р., Флетчер Э. Руководство по медицине. В 2 т. (пер. с англ.). М.: Мир, 1997.
3. Болезни органов дыхания. Клиника и лечение. Избранные лекции / Под ред. А. Н. Кокосова. СПб: Лань, 1999. 256 с.
4. Даниляк И. Г. Кашель: этиология, патофизиология, диагностика, лечение // Пульмонология. 2001, № 3. С. 33—37.
5. Делягин В. М., Быстрова Н. Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты. М.: Алтус, 1999.
6. Заматаев И. П. Фармакотерапия в пульмонологии. М., 1993.
7. Захарова И. Н., Коровина Н. А., Заплатников А. А. Тактика выбора особенности применения противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств в педиатрической практике // РМЖ. 2004. Т. 12, № 1.
8. Зюженков М. В., Лемешев А. Ф. Кашель в практике врача-терапевта // Медицинские новости. 2001, № 10. С. 22—26.
9. Игнатьева Е. П., Макарова О. В., Нонинов В. Е. Современные отхаркивающие средства // В мире лекарств. 1998, № 1.
10. Клиническая фармакология. Под ред. В. Г. Кукеса. М.: 1991.
11. Крылов А. А., Крылова Г. Е. Кашель: физиологические, клинические и психологические аспекты // Клиническая медицина. 2001, № 4. С. 59—62.
12. Лекманов А. Кашель: если лечить, то чем? Материалы VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» // Учебные вести. 2001, № 19.
13. Любимов Г. А. Механика кашля // Физиология человека. 1999. Т. 25, № 6. С. 80—87.
14. Овчинников А. Ю., Деточка Я. В., Ровкина Е. И. Кашель. М.: Эталон, 2006. 12 с.
15. Орлова А. В., Гембицкая Т. Е. Бронхиальный секрет: образование, выведение, изменение под влиянием лекарств // Аллергия. 1999, № 4.
16. Самсыгина Г. А. Противокашлевые препараты в педиатрии // Consilium medicum. 2001, № 2. С. 18—22.
17. Самсыгина Г. А. Длительный кашель у детей: причины, патогенез и принципы терапии // Педиатрия. 2005, № 5. С. 85—91.
18. Таточенко В. К. Практическая пульмонология детского возраста (справочник). М., 2000.
19. Федосеев Г. Б., Жихарев С. С. Основные механизмы защиты бронхолегочной системы. В кн.: Болезни органов дыхания (под ред. Н. В. Путова). Т. 1. М.: Медицина. 1989. С. 112—143.
20. Федосеев Г. Б., Орлова Н. Ю., Шалюга Л. В. Применение препарата «Аскорил» в амбулаторной практике // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2002, № 1 (19), с. 68—70.
21. Чучалин А. Г., Абрисов В. Н. Кашель. Рязань, 2000.
22. Эрвин Р. С., Мейдисон М. М. Диагностика и лечение причин кашля // Международный медицинский журнал. 2000, № 7. С. 72—29.

Возможности использования комплексных гомеопатических препаратов в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций

Г. Н. Никифорова, доктор медицинских наук, доцент

В. М. Свистушкин, доктор медицинских наук, профессор

ГУ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского Минздрава России, Москва

Ключевые слова: острое респираторное заболевание, инфекции дыхательных путей, вирусная инфекция, ринит, аденоидит, кашель, ларингит, восстановление голосовой функции, лечение, профилактика, гомеопатия.

Оптимизация лечебной тактики у больных ОРЗ — важная задача практического здравоохранения. Существует ошибочное мнение, что «простуду» можно не лечить, организм сам справится с болезненным состоянием, однако в этом случае заболевание часто принимает затяжное, осложненное или хроническое течение, провоцирует обострение хронической патологии у данного больного. Иногда доминирует прямо противоположная точка зрения — необоснованное назначение большого количества различных лекарственных средств, в том числе и системных антибиотиков, что не только не приводит к улучшению состояния больного, но и способствует развитию многих нежелательных явлений. Антибактериальные препараты не оказывают влияния на течение вирусной инфекции, а возможность предотвращения бактериальных осложнений на фоне их использования не находит подтверждения в клинике [2].

Несомненно, лечение ОРЗ должно быть рациональным — обоснованным, комплексным, безопасным и назначаться индивидуально в каждом конкретном случае. Адекватная и вовремя начатая терапия позволяет избежать развития неблагоприятных последствий, сократить сроки лечения и возможные экономические потери, улучшить качество жизни пациентов в период заболевания. Однако, несмотря на длительные и серьезные исследования по проблеме респираторных инфекций, вопросы их профилактики и лечения по-прежнему остаются дискуссионными и сложными. Растущий с каждым годом арсенал используемых лекарственных средств, разнообразно воздействующих на инфекционный процесс, в том числе и противовирусных вакцин и иммунопрепаратов, не гарантирует значительных успехов в решении данных задач. Рост резистентности вирусов, использование препаратов без учета их механизма действия, показаний, фармакодинамики, невозможность специфической профилактики (кроме гриппа) приводят к дальнейшему усугублению проблемы лечения и профилактики ОРВИ [5, 7].

В этом аспекте определенный интерес представляют гомеопатические лекарственные средства, появившиеся в арсенале врачей около двух веков назад. Несмотря на определенное недоверие к данному виду препаратов в связи с отсутствием полного представления о механизме действия, накопленный многолетний опыт использования в лечении и профилактике многих заболеваний свидетельствует об их высокой эффективности и безопасности. Как и любое другое направление медицины, гомеопатия также имеет свои ограничения.

Вне сомнений, гомеопатия не должна быть ведущей в терапии заболеваний с серьезными патологическими изменениями или терминальными состояниями, а также при лечении онкологических больных, хотя в таких случаях она в качестве дополнения может улучшить качество жизни пациентов.

Лечение гомеопатическими средствами практически не имеет противопоказаний и не вызывает привыкания. Несомненным преимуществом гомеопатии является возможность лечения на фоне длительной сопутствующей терапии и отсутствие побочных эффектов [24]. Развитие данного метода лечения обусловило отход от традиции отказа использования параллельно аллопатических препаратов и создание комплексных гомеопатических лекарств. Эти препараты являются безрецептурными, их могут применять врачи любых специальностей, не владеющие основами гомеопатии. Различные формы таких препаратов — таблетки, гранулы, сиропы, мази — не вызывают сложностей в определении дозировки и сроков лечения и широко используются во всех возрастных группах без ограничения, в том числе и в период эпидемических подъемов ОРВИ, особенно гриппа [23, 24].

К таким препаратам относится гомеопатическое лекарственное средство Оциллококцинум («Лаборатория Буарон», Франция). Оциллококцинум был изобретен французом Жозефом Руа, служившим военным врачом во время эпидемии «испанки» — тяжелой формы гриппа, бушевавшей в Европе в 20-е годы прошлого столетия. Руа обратил внимание на интересный факт: фермеры, разводившие уток, практически не заболевали «испанкой». Ученый приступил к разработке лекарственного средства на основе печени и сердца утки. Современное лекарство готовится методом разбавления по Корсакову экстракта сердца и печени барбарийской утки (*Anas Barbariae Hepatis et Cordis Extractum*, 200 СК в 0,01 мл). По представлению разработчиков выбор действующего начала обусловлен тем фактом, что вещества из органов водоплавающей птицы — основного хозяина вирусов гриппа в природе, будучи разведенными до бесконечно малых пропорций, будут эффективны против самого гриппа, то есть подобное лечится подобным. В качестве вспомогательных компонентов используются углеводы — сахароза и лактоза до 1 г на 1 дозу. Показания к применению определены как грипп и простудные заболевания, противопоказанием является только повышенная индивидуальная чувствительность к отдельным компонентам препарата. Оциллококцинум рекомендовано принимать за 15 мин до приема пищи или через 1 час после, средство необходимо держать во рту до полного растворения. В начальной стадии заболевания следует как можно раньше

принять 1 дозу препарата, затем при необходимости повторить 2–3 раза с интервалом 6 часов, в более поздние сроки рекомендован прием по 1 дозе утром и вечером в течение 1–3 дней. Желательно начинать лечение как можно раньше, при появлении первых проявлений простуды, в этом случае использование препарата наиболее эффективно. При нарастании симптомов в течение суток на фоне использования Оциллококцинума и при значительно выраженной интоксикации следует обратиться к врачу. Препарат может быть использован без ограничения возраста, а также у беременных и кормящих женщин. Дозировка Оциллококцинума определяется только стадией заболевания и целью назначения. Оциллококцинум может применяться для профилактики в период распространения ОРВИ и гриппа: в этом случае рекомендуется принимать 1 дозу в неделю.

Эффективность Оциллококцинума в лечении гриппа и ОРВИ известна на протяжении более полувека. Препарат продается в более чем 50 странах, особенно он популярен во Франции, где производится около 70 лет и является самым продаваемым в стране безрецептурным средством против гриппа. В США продажи лекарства достигают 15 млн долларов в год. В России Оциллококцинум рекомендован в качестве лекарственного средства для профилактики и лечения гриппа и вирусных респираторных заболеваний [17–21].

По результатам ряда исследований за рубежом было отмечено, что применение Оциллококцинума приводит к более быстрому исчезновению симптомов, то есть сокращает сроки заболевания [5, 24]. В России клиническая эффективность, высокая безопасность и хорошая переносимость были подтверждены контролируемыми эпидемиологическими наблюдениями среди населения Москвы и Калуги в периоды эпидемического подъема респираторных инфекций 2005–2008 гг. с соблюдением всех требований доказательной медицины. Полученные результаты данных наблюдений свидетельствуют о высокой эффективности препарата Оциллококцинум при лечении гриппа и ОРВИ, сопоставимы с официально рекомендованными препаратами — Тамифлю и Арбидолом. Ни в одном из проведенных исследований побочных действий и нежелательных явлений при приеме Оциллококцинума у больных не отмечалось. Все пациенты отмечали значительное улучшение самочувствия уже на второй день приема препарата [17–19].

Оценка профилактической эффективности Оциллококцинума в отношении гриппа и ОРВИ также проводилась у детей, находившихся на длительном лечении в психоневрологическом интернате и имевших иммунодефицитные состояния различной степени. На фоне использования препарата показатель защищенности составил 57%, индекс эффективности — 2,4 [20]. В другом исследовании также установлена высокая профилактическая эффективность препарата Оциллококцинум среди детей организованных коллективов — на фоне его приема в период сезонного подъема заболеваемости респираторными инфекциями риск заболевания был снижен в 1,76 раза, коэффициент эффективности составил 1,6, длительность течения ОРВИ была в 2 раза ниже по сравнению с группой контроля. При приеме препарата не было зарегистрировано никаких побочных реакций и осложнений [21].

Изучение безопасности Оциллококцинума *in vitro* показало его существенно более низкую цитотоксичность по сравнению со многими известными противогриппозными препаратами. В культуре клеток почек собаки MDCK (Madin-Darby Canine Kidney cell line) Оциллококцинум специфически ингибирует репродукцию вирусов гриппа А, в частности, ремантадин-резистентного штамма, а также вируса гриппа В [25].

Таким образом, высокая эффективность и безопасность Оциллококцинума в лечении и профилактике респираторных

вирусных инфекций подтверждена в многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях.

«Лаборатория Буарон» производит несколько видов комплексных гомеопатических препаратов против простудного действия — кроме Оциллококцинума в линейке средств для лечения вирусных респираторных инфекций представлены Коризалия, Стодаль, Гомеовокс.

Таблетированный препарат Коризалия предназначен для лечения насморка, в качестве активных компонентов содержит *Allium cepa*, *Belladonna*, *Sabadilla*, *Kalium bichromicum*, *Gelsemium*, *Pulsatilla* в соответствующем разведении. Курс лечения составляет 5 дней. Коризалия эффективно уменьшает отек слизистой оболочки полости носа и устраняет назальную обструкцию. Отмечена высокая эффективность данного лекарственного средства при любом рините и аденоидите, также доказана безопасность препарата и отсутствие побочных эффектов при его применении, в том числе у детей [3, 4]. Комплексный гомеопатический сироп Стодаль назначается для симптоматического лечения кашля различной этиологии, длительность лечения определяется врачом в зависимости от клинических проявлений. Препарат содержит *Pulsatilla*, *Rumex crispus*, *Bryonia*, *Ipeca*, *Spongia tosta*, *Sticta pulmonaria*, *Antimonium tartaricum*, *Myocarde*, *Coccus cacti*, *Drosera*, толуанский сироп, сироп Полигала в 6 и 3 разведении по Ганеману. Несомненным его достоинством является возможность применения как при сухом, так и влажном кашле. Эффективность и безопасность сиропа Стодаль была продемонстрирована результатами многоцентрового контролируемого двойного слепого исследования, проведенного во Франции. Было показано, что его эффективность не отличается от эффективности широко используемого в медицине эталонного вещества, содержащего кодеин в количестве, соответствующем 40 мг в день. Другие многочисленные исследования результатов воздействия на различные виды кашля сиропа Стодаль в комплексной терапии в России и за рубежом также подтверждают эффективность данного вида лечения [14, 15]. Таким образом, использование препаратов Коризалия и Стодаль в комплексном лечении инфекций дыхательных путей обеспечивает более ранние сроки устранения насморка и кашля по сравнению с традиционной терапией.

Особое место среди респираторных препаратов занимает Гомеовокс. Активные компоненты препарата представлены *Aconitum napellus*, *Arum triphyllum*, *Ferrum phosphoricum*, *Calendula officinalis*, *Spongia tosta*, *Belladonna*, *Mercurius solubilis*, *Hepar sulphur*, *Kalium bichromicum*, *Populus candicans* и *Bryonia* в разведениях С3 и С6. Данное гомеопатическое средство предназначено не только для купирования острого воспаления, но и для лечения и профилактики других вариантов нарушения голоса у взрослых и детей. Длительность лечения Гомеовоксом определяется врачом. Препарат разрешен к применению с одного года, после консультации с врачом возможно использование Гомеовокса в период беременности и лактации. На фоне приема препарата Гомеовокс отмечаются более ранние сроки устранения симптомов ларингита и восстановление голосовой функции по сравнению со стандартной терапией. Эффективность препарата при лечении различной патологии гортани и его безопасность подтверждена целым рядом исследований в клинике оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ имени Н. И. Пирогова, Москва [1, 13].

Таким образом, несмотря на множество вопросов о противовирусном механизме действия гомеопатических препаратов, эффективность ряда из них показана в клинических исследованиях, в том числе и с использованием плацебо. Комплекс простудных препаратов «Лаборатории Буарон» Оциллококцинум, Коризалия, Гомеовокс, Стодаль позволяет

эффективно и безопасно устранить симптомы ОРВИ в период заболевания, снизить риск развития осложнений и улучшить качество жизни пациентов. В настоящее время в арсенале врачей имеются эффективные и безопасные лекарственные средства, некоторые из которых могут быть использованы также с профилактической целью. Дальнейшее исследование свойств и механизма действия гомеопатических противовирусных препаратов производства «Лаборатории Буарон» и их клинической и профилактической эффективности представляет значительный практический и научный интерес. ■

Литература

1. Гаращенко Т. И., Радциг Е. Ю., Астахова Е. С. Наш опыт лечения функциональных дисфоний у детей // Российская оториноларингология. 2002, № 1: 25–26.
2. Дворецкий Л. И., Яковлев С. В. Ошибки антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике // Инфекции и анти-микробная терапия. 2001, т. 3, № 2, с. 49–54.
3. Карпова Е. П., Тулупов Д. А. Хронический аденоидит у детей. Пособие для врачей. М., 2009.
4. Карпова Е. П. Противовоспалительная терапия: коризалия против ринитов // Вестник семейной медицины. 2011, № 4, с. 58.
5. Карпухин Г. И. Грипп. Л.: Медицина, 1996. 345 с.
6. Карпухин Г. И., Карпухина О. Г. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. СПб: Гиппократ. 2000, 180 с.
7. Киселев О. И. с соавт. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРВИ. СПб, 2000.
8. Коровина Н. А., Заплатников А. Л., Захарова И. Н. ОРВИ у детей. М., 2006. 61 с.
9. Лыткина И. Н., Малышев Н. А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения // Лечащий Врач. 2010, № 10, с. 65–69.
10. Островский Н. Н., Белова Е. Г. Острые респираторные заболевания // Лечащий Врач. 2001, № 8, с. 26–28.
11. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. Под ред. акад. РАМН А. А. Баранова. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 69 с.
12. Почивалов А. В., Погорелова Е. И. Лечение острой респираторной вирусной инфекции у детей с atopическим дерматитом // Педиатрия. 2010, № 4, 69–71.
13. Радциг Е. Ю., Богомилский М. Р. Возможности консервативной терапии нарушений голоса у детей // Вестник оториноларингологии. 2007, № 5, с. 35–37.
14. Радциг Е. Ю. Комплексные гомеопатические препараты в практике врача поликлинического звена // Consilium Medicum. Педиатрия. 2007, № 9, 64–66.
15. Радциг Е. Ю., Лобеева Н. А., Ермилова Е. В. Хронический кашель у детей // Русский медицинский журнал. 2008, т. 16, № 2, с. 1–5.
16. Сборник научных статей по основам гомеопатии и гомеопатическим препаратам. М., 2001.
17. Селькова Е. П., Семенов Т. А., Горбачев И. А. Применение Оциллококцинума для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ // Инфекционные болезни. 2005, т. 3, № 4, с. 74–78.
18. Селькова Е. П. Гомеопатические препараты в профилактике и лечении гриппа // Фарматека. 2006, № 5, с. 55–60.
19. Селькова Е. П. с соавт. Новые технологии в профилактике и лечении острой респираторной инфекции // Consilium Medicum. Педиатрия. 2007, № 1, 66–69.
20. Селькова Е. П., Алешина Е. Н., Штундер И. П., Ларусси Ж., Лапцкая А. С. Современные препараты в лечении гриппа и ОРВИ. Оциллококцинум // Русский медицинский журнал. 2008, т. 16, № 22, с. 1516–1520.
21. Селькова Е. П., Волчецкий А. Л., Лапцкая А. С., Радциг Е. Ю., Ермилова Н. В. Влияние Оциллококцинума на интерферонообразование у часто болеющих детей // Consilium Medicum. Педиатрия. 2009, № 4, 42–47.
22. Учайкин В. Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М.: Гэотар Медицина, 2002. 809 с.
23. Dorr R. T. Interferon, In malignant and viral diseases: a review // Drugs. 1993; 45.
24. Kazanova P., Gherar P. // Proposta homeopatica. 1998, 3, Anno IV, Octobre.
25. Leneva I., Roberts N., Govorkova E. et al. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza virus // Antiviral Research. 2000, v. 48, p. 101–115.
26. Wilson R., Dowling R. B., Jackson A. D. The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa // Eur Respir J. 1996; 30: 289–299.



ТАК ПРОСТО БЫТЬ ЗДОРОВЫМ!



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

Рег. удостоверение П № 014236/01

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

107078, г. Москва, Орликов пер., д. 2

ЛАБОРАТОРИЯ
БУАРОН®
www.boiron.ru

Сравнительное исследование эффективности терапии острых инфекционных ринитов с использованием солевых растворов

G. Montanari

Ассоциация FIMP административного региона Фриули-Венеция-Джулия, провинция Пордедоне, Италия

Ключевые слова: дети, верхние дыхательные пути, полость носа, неспецифическая защитная система, воспаление слизистой оболочки, острый риносинусит, острый средний отит, патогенные микроорганизмы, профилактика заболеваний, клиническая оценка.

Носовая полость — комплексная анатомическая и функциональная структура, которая обеспечивает увлажнение, согревание и фильтрацию вдыхаемого воздуха. Эффективная работа данной структуры необходима для обеспечения оптимальной деятельности дыхательных путей. Черепные пазухи представляют собой комплексные костные структуры, соединенные реснитчатым псевдомногослойным кубическим эпителием, который простирается на всю синоназальную систему. Микротурбулентность при прохождении воздуха через носовую полость повышает его контакт со слизистой. Эта неспецифическая защитная система, в которой мукоцилиарный клиренс играет основную роль. Истинно слизистые, бокаловидные клетки и серозные железы продуцируют слизь (нижний солевой слой и верхний гелевый слой), которая захватывает поступающие с воздухом частицы (вирусы, бактерии, пыль и пр.). Цилиарный транспорт обеспечивает постепенное движение этих элементов со скоростью примерно 1 см/мин в носоглотку, откуда они выводятся или проглатываются. Для деятельности этой системы клиренса характерно тонкое равновесие. Накопление секрета или воспаление слизистой могут нарушать мукоцилиарный транспорт, особенно у маленьких детей, способствуя развитию вирулентности и росту патогенных микроорганизмов [1, 2]. На качественный и количественный состав бактерий носа и глотки могут влиять разные факторы: возраст, социальный статус, географический регион, сезон, вакцинация, общественные отношения и применение антибиотиков [3–7]. Правильное очищение носа, особенно в первые годы жизни, может играть важную роль в отношении бактериального носительства и сопутствующих болезней. При большинстве вирусных инфекций верхних дыхательных путей в патологический процесс вовлекается носовая полость и околоносовые пазухи, что может привести к возникновению двух главных осложнений: острому риносинуситу (ОРС) и острому среднему отиту (ОСО). Инфекция верхних дыхательных путей (ИВДП) — заболевание, вызываемое различными вирусами, — очень широко распространено. Чаще подвержены ИВДП дети младшего возраста, особенно те дети, которые посещают ясли и детский сад. У детей младшего возраста ИВДП часто осложняется средним отитом (СО). Из-за высокой распространенности ИВДП СО стал одним из наиболее частых заболеваний в практике педиатров и врачей неотложной помощи. По классификации СО разделяют на две формы: острый СО (ОСО) — острое заболевание с выраженными клиническими проявлениями — и хронический СО. ИВДП и ОСО тесно взаимосвязаны; от 29% до 50% всех случаев ИВДП приводят к возникновению ОСО, при этом в образцах выделений из носоглотки и среднего уха, полученных у детей с ОСО, было выявлено большое

количество разных вирусов [1]. Дети в возрасте от 6 до 11 месяцев являются группой наибольшего риска развития ОСО после ИВДП [2].

Риносинусит — это очень распространенная в практике педиатров патология. В большинстве случаев данное заболевание проявляется в острой форме после остро возникшего вирусного ринита и является следствием бактериальной суперинфекции. Если данная патология умеренной тяжести, то она характеризуется персистенцией признаков и симптомов патологии верхних дыхательных путей более 10 дней, если же заболевание тяжелое, то оно сопровождается лихорадкой и истечением гнойно-слизистых выделений из носа, что может привести к ухудшению общего состояния пациента [1].

Новорожденные и грудные дети инстинктивно дышат через нос, что, наряду с неспособностью самостоятельно удалить выделения из носа при сморкании, может приводить к затруднению дыхания даже у здоровых детей. Кроме того, при заложенности носа нарушается цикл сна, возрастает риск возникновения обструктивного апноэ и возникают трудности при кормлении (из-за слабого сосания). Правильное очищение носовой полости, особенно в первые годы жизни, может играть важную роль в отношении бактериального носительства и сопутствующих патологий [3, 4].

Наилучшей профилактикой повторного возникновения ИВДП и их хронизации является правильное лечение острого синусита. Для предотвращения рецидивов рекомендуется ежедневно проводить орошение носовой полости солевым раствором, чтобы облегчить удаление выделений и способствовать восстановлению мукоцилиарного транспорта, что приводит к увеличению дренирования околоносовых пазух и улучшению вентиляции. Данный подход широко распространен и рекомендован экспертами [1] также для профилактики аллергического ринита [5–7], хотя исследований для изучения отдаленного благоприятного воздействия у маленьких детей не проводилось.

Принимая во внимание все данные, полученные в клинической практике и из медицинской литературы, а также учитывая постановление итальянских органов здравоохранения, согласно которому противопоказано применять назальные деконгестанты у детей младше 12 лет, целью данного наблюдательного исследования ассоциации FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri) было изучить применение комплекса Отривин Бэби® (назальный аспиратор и солевой раствор) в зимнее время года у детей в возрасте от двух месяцев до двух лет, чтобы оценить его эффективность для профилактики повторного возникновения вирусного ринита и любых сопутствующих осложнений, в особенности ОСО и ОРС. Фактически сочетание орошения полости носа солевым раствором и аккуратной аспирации с помощью назального аспиратора Отривин Бэби® приводит к более полному очищению полости носа как в случае ринореи, так и при обтурации носовых ходов слизью.

Таблица

Возраст (в месяцах) пациентов в лечебных группах						
	N	Среднее значение	Стандартное отклонение	Мин.	Макс.	P
Комплекс Отривин Бэби®	238	8,92	5,33	1,90	24,20	0,001
Отривин Бэби® спрей	197	11,39	5,99	1,90	24,60	
Всего	435	10,04	5,76	1,90	24,60	

Пациенты и методы

Всего в исследовании проводилось наблюдение за 444 пациентами. В соответствии с рекомендациями проведения наблюдательных исследований пациентам были назначены стандартные методы лечения, и, таким образом, в протокол не было включено каких-либо экспериментальных вмешательств, а существующие методы лечения, использованные в протоколе, не были модифицированы. Изучаемыми методами были применение назального аспиратора Отривин Бэби® вместе с промываниями солевым раствором Отривин Бэби® и отдельное применение промываний солевым раствором Отривин Бэби® в форме спрея.

Всего эффективность метода оценивалась у 435 пациентов: девять пациентов были исключены по причине наличия серьезных отклонений от протокола (к примеру, дети в возрасте более двух лет). Группы были сформированы следующим образом: 238 пациентов проходили лечение по методу Отривин Бэби® (назальный аспиратор и промывания солевым раствором), а 197 пациентам проводили только промывания солевым раствором.

Независимые данные оценивались с помощью t-критерия Стьюдента.

В момент набора больных и на первом амбулаторном приеме педиатр объяснял родителям, как следует проводить лечебные процедуры согласно обычной практике ассоциации FIMP: как минимум три раза в день и всегда перед кормлением; при этом такой же распорядок проведения процедур должен был соблюдаться и в группе пациентов, которых лечили только промываниями солевым раствором. Проводить процедуры следовало до полного исчезновения симптоматики и как минимум в течение семи дней. В группе пациентов, лечившихся по методу Отривин Бэби®, применялась следующая схема: проводилась аспирация с использованием одноразовой насадки, затем проводилась инстилляционная солевого раствора Отривин Бэби® и последующее наблюдение.

В наблюдаемой выборке пациентов между группами наблюдалась статистически значимая разница в возрасте детей ($p < 0,01$): в группе с использованием комплекса Отривин Бэби® средний возраст составил 8,9 месяца (меньше, чем в другой группе), а в группе пациентов, лечившихся солевым раствором — 11,4 месяца (таблица).

Из-за такой разницы в возрасте рост и масса тела наблюдаемых пациентов также статистически значимо различались.

Результаты

Нежелательные явления фиксировались в специальных разделах дневников родителей в течение пяти месяцев. В обеих группах регистрировались такие явления, как носовое кровотечение и плач, но чаще они выявлялись в группе с применением комплекса Отривин Бэби® (эти данные не были статистически значимыми). Были зарегистрированы легкие и быстро разрешившиеся побочные эффекты, которые исследователи сочли клинически незначимыми и не связанными напрямую с лечением.

Анализ эффективности

Эффективность медицинских устройств, таких как назальный аспиратор Отривин Бэби® и капли для проведения промывания солевым раствором Отривин Бэби® (и то, и другое зарегистрированы как медицинские устройства), оценивалась посредством анализа данных из регистрационных карт пациентов и дневников родителей.

При клинической оценке анализировали каждый эпизод возникновения острого вирусного ринита, а также возникновение ОСО и ОРС в обеих группах.

Вирусный ринит

Клиническая оценка при начальном амбулаторном приеме и через 10 дней после начала проведения лечения. Проводилась клиническая оценка таких признаков, как передняя ринорея, задняя ринорея, заложенность носа, дыхание через рот, шумное дыхание и дыхательные шумы в грудной клетке.

Через неделю после начала проведения лечения во время контрольного приема не было выявлено статистически значимых различий между группами. При этом было показано, что в обеих группах симптоматика значительно уменьшилась (статистически значимо) по сравнению с начальным амбулаторным приемом.

Частота назначения парацетамола (Ацетаминофена*), а также местных нестероидных противовоспалительных препаратов и других лекарственных средств в обеих группах оказалась очень схожей.

Между обеими группами не было выявлено статистически значимых отличий в отношении назначения антибиотиков (ни при начальном приеме, ни во время контрольного приема через 10 дней после начала лечения). Однако при проведении контрольного приема было отмечено снижение частоты назначения антибиотиков (статистически значимое) в обеих группах. При проведении сравнения данных двух групп степень снижения частоты назначения антибиотиков статистически значимо не различалась.

Ежемесячные амбулаторные приемы (M1-M5). Статистически значимых различий между данными обеих групп выявлено не было. Однако в обеих группах отмечалось снижение частоты эпизодов вирусного ринита при приемах M3–M5 по сравнению с приемом M1 ($p < 0,01$).

Анализ выживаемости, проведенный с учетом всех эпизодов вирусного ринита, не показал статистически значимых отличий между группами.

Острый средний отит

Между двумя группами не было выявлено статистически значимых отличий в ежемесячной частоте возникновения ОСО.

Полученное распределение количества эпизодов на пациента (при учете пациентов, посетивших все приемы от M1 до M5) показало статистически значимое различие между изучаемыми методами лечения ($p < 0,05$).

Кроме того, во время приема M5 (через 2 недели) в группе с использованием назального аспиратора Отривин Бэби® наблюдалось снижение частоты эпизодов заболевания ($p < 0,05$).

При длительном наблюдении мы выявили значительное снижение частоты возникновения эпизодов ОСО и улучшение контроля этого состояния в группе с использованием аспиратора Отривин Бэби®. Частота появления сопутствующих симптомов (оторрея, лихорадка, повышенная чувствительность и болезненность) не различалась статистически значимо между группами. Распределение количества эпизодов ОСО в обеих группах статистически значимо различалось ($p < 0,05$). В группе с применением аспиратора Отривин Бэби® доля пациентов, у которых был зарегистрирован один эпизод возникновения ОСО, составила 6,5% по сравнению с 14,8% пациентов в группе, которую лечили только промываниями солевым раствором; доля пациентов с двумя эпизодами ОСО составила 5,6% в группе с применением аспиратора Отривин Бэби® и 2,1% в группе, лечившейся только промываниями солевым раствором ($p = 0,01$).

* В настоящее время препарат на территории РФ не зарегистрирован.

Острый риносинусит

Не отмечалось статистически значимых различий в частоте возникновения этого осложнения (при оценке ежемесячного и суммарного количества эпизодов заболевания). Во время приемов М4 и М5 в обеих группах было выявлено статистически значимое снижение количества эпизодов возникновения заболевания ($p < 0,01$).

Частота возникновения сопутствующих симптомов (ринорея, дневной кашель и отек мягких тканей орбит глаз) статистически значимо различалась в группах.

Назначение фармакологической терапии

Назначения препаратов были одинаковыми в двух группах, за исключением назначения парацетамола (Ацетаминофена). Во время контрольного приема М2 зарегистрировано статистически значимое различие в назначении парацетамола (Ацетаминофена) в двух группах (24,0% в группе аспиратора Отривин Бэби® по сравнению с 15,0% в группе, получающей промывания солевым раствором). При остро возникшем вирусном рините качество сна пациентов повышалось более значительно в группе аспиратора Отривин Бэби®.

Анализ удовлетворенности родителей результатами лечения

Анализ удовлетворенности родителей лечением проводился с помощью оценки ответов на анкету, состоящую из пяти пунктов. Степень удовлетворенности лечением 96% родителей детей из группы пациентов, лечившихся по методу Отривин Бэби®, была средней и высокой.

Частота высокой степени удовлетворенности родителей чаще встречалась в группе применения аспиратора Отривин Бэби® (59,6%) по сравнению с группой, получающей промывания солевым раствором (44,4%). Это очень важный результат, особенно если учитывать, что более 50% родителей детей, набранных в исследование, никогда раньше не использовали таких устройств.

Обсуждение

Наилучшим методом профилактики возникновения как ОСО, так и ОРС, а также хронизации этих состояний является адекватное лечение острых эпизодов заболеваний, начиная с остро возникшего вирусного ринита, который часто лежит в основе прогрессирования ИВДП, особенно в холодное время года. Некоторые авторы считают, что развитие хронического риносинусита является значимым патогенетическим фактором для пациентов с бронхиальной астмой. Таким образом, очень важно корректно подбирать лечение остро возникших эпизодов заболеваний.

Следует учитывать, что дети переносят по 6–8 эпизодов ИВДП в год, от 5% до 10% которых осложняются возникновением риносинусита, а дети, живущие в особых условиях (посещение яслей или детского сада, курящие родители), заболевают еще чаще. Посещение детских дошкольных учреждений повышает риск развития синусита, отита и респираторных инфекций, а также повышает восприимчивость к действию табачного дыма, что приводит к ухудшению мукоцилиарного транспорта [13–15].

В нашей выборке были практически исключены факторы риска окружающей среды, такие как курение родителей и загрязнение воздуха [13]. Этого удалось добиться благодаря тому, что дети в выборке проживали в зеленых районах рядом с горами.

Учитывая данные, полученные в нашем наблюдательном исследовании, мы можем сделать вывод, что у пациентов, которых лечили по методу Отривин Бэби®, риск развития хотя бы одного эпизода ОСО на 20% ниже, а риск развития хотя бы одного эпизода ОРС на 5% ниже по сравнению с группой пациентов, которых лечили только с помощью промываний солевым раствором. В обеих группах частота возникновения осложнений ОСО оказалась ниже ожидае-

мой величины — 29–50% [1]. Кроме того, в обеих группах отмечено значительное снижение частоты назначения антибиотиков.

Заключение

Применение альтернативных методов фармакотерапии лечения обструкции носовых ходов у новорожденных является обычной педиатрической практикой. Комбинирование орошений носовой полости солевыми растворами и удаление секрета с помощью простых назальных аспираторов при лечении на дому составляют основную часть назначений семейных педиатров. Это определяет необходимость систематического изучения безопасности и эффективности назальных аспираторов с целью получения объективных доказательств их положительного действия и данных против широкого клинического применения назальных деконгестантов, которые основываются на материалах определения эффективности и отягощенной безопасности. В данной работе показана высокая эффективность и безопасность исследуемого устройства даже при его использовании родителями без специального обучения профессионалами здравоохранения.

Согласно результатам нашего исследования, применение комплекса Отривин Бэби® позволяет более эффективно уменьшать симптоматику при остро возникшем вирусном рините, чем применение только промываний солевым раствором. В отношении ОРС оба метода лечения одинаково эффективны для предотвращения эпизодов заболевания. Метод Отривин Бэби® позволяет более эффективно предотвращать возникновение ОСО, снижая частоту эпизодов возникновения заболевания при использовании в холодное время года. ■

Литература

- Chonmaitree T, Revai K, Grady J.J., Clos A., Patel J.A., Nair S. et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children // Clin Infect Dis. 2008; 46: 815–823.
- Revai K., Dobbs L.A., Nair S., Patel J.A., Grady J.J., Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis. Complicating upper respiratory tract infection: the effect of age // Pediatrics. 2007; 119: e1408–412.
- Casati M., Picca M., Marinello R., Quartarone G. Safety of use, efficacy and degree of parental satisfaction with nasal aspirator Отривин Бэби in the treatment of nasal congestion in babies // Minerva Pediatr. 2007; 59: 315–326.
- Principi N., Esposito S. New insights into pediatric rhino-sinusitis // Pediatr Allergy Immunol. 2007; 18 (Suppl 18): 7–9.
- Tosca M.A., Cosentino C., Palleschini E., Riccio A.M., Milanese M., Canonica G.W. et al. Medical treatment reverses cytokine pattern in allergic and nonallergic chronic rhinosinusitis in asthmatic children // Pediatr Allergy Immunol. 2003; 14: 238–241.
- Garavito W., Romagnoli M., Sordo L., Gaini R.M., Di Berardino C., Angrisano A. Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: a randomized study // Pediatr Allergy Immunol. 2003; 14: 140–143.
- Friedman M., Vidyasagar R., Joseph N. A randomized, prospective, double-blind study on the efficacy of dead sea salt nasal irrigations // Laryngoscope. 2006; 116: 878–882.
- Kerschner J.E. Otitis Media. In: Kliegman R.M., Behrman R.E., Jenson H.B., Stanton B.F. Nelson Textbook of Pediatrics. 18 th edition. New York, NY: Elsevier; 2007.
- The Italian Journal of Pediatrics. 2008, April; 33: S1.
- Steel R.G. D., Torrie J.H., Dickey D.A. Principles and procedures of statistics — A biometrical approach. 3 rd edition. London: McGraw-Hill International Book Company; 1997.
- Armitage P., Berry G., Matthews J.N.S. Statistical methods in medical research. 4 th edition. Oxford, England: Blackwell Scientific Publications; 2002.
- Siegel S., Castellan N.J. Jr. Statistica non parametrica. 2 a edizione. Milano: McGraw-Hill Libri Italia; 1992.
- Biagini J.M., LeMasters G.K., Ryan P.H., Levin L., Reponen T., Bernstein D.I. et al. Environmental risk factors of rhinitis in early infancy // Pediatr Allergy Immunol. 2006; 17: 278–284.
- Goldsmith A., Rosenfeld R. Treatment of pediatric sinusitis // Pediatr Clin North Am 2003; 50: 413–26.
- Slavin R.G., Spector S.L., Bernstein I.L., Kaliner M.A., Kennedy D.W., Virant F.S. et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology // J Allergy Clin Immunol. 2005; 116: S13–47.

Макси-польза для мини-носов

Спрей Отривин Бэби для профилактики и лечения насморка

Отривин Бэби спрей — единственный стерильный изотонический раствор морской соли. Этот спрей создан специально для детских носиков и не вызывает аллергии. Он поможет быстрее справиться с простудой и избежать осложнений, а при регулярном использовании предотвратить развитие ОРЗ.

Спрей может использоваться как самостоятельно, так и в составе комплекса Отривин Бэби.

Комплекс Отривин Бэби включает:

- Спрей
- Капли
- Назальный аспиратор
- Сменные насадки для аспиратора



Отривин Бэби

Наслаждаясь дыханием

www.Otrivinbaby.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Роль нейропротекции в терапии гипертонической энцефалопатии

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

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

Е. А. Бручкус*

М. К. Зинакова*, кандидат медицинских наук

С. В. Щенникова**

*** ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздравсоцразвития России,**

**** ООО «Герофарм», Санкт-Петербург**

Ключевые слова: нейропротекция, гипертоническая энцефалопатия, хроническая сердечная недостаточность, нейропсихологические нарушения, психометрические шкалы, когнитивные процессы, функция памяти, оценка качества жизни, оценка неврологического статуса, анализ периферической крови, анализ корреляционных связей.

Роль нейропротекции в терапии гипертонической энцефалопатии не исчерпывается только эффективностью в отношении улучшения качества жизни подобных больных, но также заключается, что не менее важно, и в возможности осуществлять превентивную нейропротекторную терапию, которая предупреждает и отодвигает нежелательные неврологические проявления хронической ишемии головного мозга [1]. Отметим, что в практике интернистов Кортексин применяется гораздо реже, хотя проблема гипертонической энцефалопатии по понятным причинам является междисциплинарной [2].

Лечебные возможности нейропротекции в терапии гипертонической энцефалопатии с помощью одного 10-дневного курса Кортексина рассмотрены нами ранее [3]. Учитывая, что обычно эффект от любого препарата при лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения ожидается не ранее 2 месяцев [4], нами было решено изучить отсроченную эффективность (через 1 месяц после окончания одного курса) влияния Кортексина на функции памяти, когнитивные процессы и качество жизни пациентов у больных с гипертонической энцефалопатией, а также эффективность второго курса препарата (через 3 месяца после окончания первого курса).

Цель исследования: изучить влияние Кортексина на функции памяти, когнитивные процессы и оценить качество жизни пациентов у больных с гипертонической энцефалопатией через 1 месяц после окончания первого курса и после окончания второго курса.

Материалы и методы

Тип исследования — открытое сравнительное контролируемое исследование. Общее

количество больных гипертонической болезнью, находящихся на лечении в кардиологическом отделении, — 77 человек; из них: 49 человек — основная группа (пациенты, принимающие Кортексин 10 мг/сут — 21 человек, пациенты, принимающие Кортексин 20 мг/сут — 28 человек). Второй курс лечения (10 дней) проводили через 3 месяца после окончания первого курса.

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

Критерии включения (обследованы те же пациенты, что и при применении Кортексина при первом курсе [3]): пациенты с гипертонической болезнью и признаками гипертонической энцефалопатии; мужчины и женщины в возрасте от 50 до 70 лет; пациенты на протяжении всего исследования и на протяжении одного месяца до включения в исследование получали стандартную терапию гипертонической болезни в неизменных дозах; пациенты, способные заполнять психометрические анкеты, шкалы, опросники и, по мнению исследователя, способные пройти весь период исследования.

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

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

Клиническое обследование включало: сбор анамнеза, объективное обследование, оценку индекса массы тела, лабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования (билирубин

общий, непрямо́й, прямо́й; аланинаминотрансфераза, калий, натрий, глюкоза, креатинин, общий белок, холестерин общий, у отдельных больных — липидограмма с определением коэффициента атерогенности). Проводили ЭКГ-исследование.

Все пациенты осматривались неврологом, который принимал решение о включении в комплексную терапию препарата Кортексин.

Для статистической обработки полученных данных применяли компьютерную программу SPSS (Statistical Package for the Social Science) [5].

Результаты и обсуждение

Вначале рассмотрим данные по отсроченной эффективности Кортексина по показателям психометрических тестов — эффективность через 1 месяц после окончания первого курса.

Через 1 месяц после окончания первого курса Кортексина по показателям психометрических тестов сохраняются статистически значимые эффекты препарата в основном только в отношении группы больных, получающих 20 мг/сут, а именно: улучшение самочувствия (тест CAH) и концентрации внимания (тест связи чисел). Подчеркнем, что упомянутые показатели тесно связаны друг с другом и отражают важные характеристики оцениваемого субъективного и объективного статуса организма: функциональное психоэмоциональное состояние и когнитивные нарушения.

Что касается личностной и ситуационной тревожности (тест Спилберга), то через 1 месяц после окончания первого курса Кортексина не отмечено статистически значимых изменений в сравнении с исходным уровнем, даже в группе больных, получающих 20 мг/сут препарата, наблюдаемый положительный эффект к концу первого курса не сохраняется.

Через 1 месяц после окончания первого курса Кортексина также, как и сразу после окончания его [3], не отмечено статистически значимых изменений по шкале Цунга в отно-

шении депрессии (сохраняется лишь некоторая тенденция к ее снижению в группе больных, получающих 20 мг/сут препарата, причем средние значения шкалы Цунга по-прежнему лежали в пределах нормальных значений).

Наиболее существенный интерес представлял эффект второго курса Кортексина.

К окончанию второго курса Кортексина отмечается статистически достоверное улучшение самочувствия (тест САН) не только у больных, получающих 20 мг/сут препарата, как это наблюдалось при первом курсе, но и у больных контрольной группы и больных, получающих 10 мг/сут. При этом не наблюдалось статистически достоверного улучшения активности (тест САН), хотя все же активность несколько нарастала к окончанию второго курса во всех обследованных группах.

Что касается динамики настроения (тест САН), то выявлено статистически достоверное улучшение настроения только у больных, получающих Кортексин как в дозе 10 мг/сут, так и в дозе 20 мг/сут.

При проведении теста Спилберга к окончанию второго курса Кортексина отмечалась некоторая тенденция к улучшению как личной, так ситуационной тревожности, но значения этих показателей не достигали статистически значимого уровня достоверности. Любопытно, что противоположная тенденция (некоторое нарастание личной и ситуационной тревожности) отмечена у больных контрольной группы.

Обращают особое внимание данные, полученные к окончанию второго курса Кортексина при оценке шкалы Цунга (динамика депрессивных расстройств) и теста связи чисел (оценка скорости познавательной деятельности, способности к совершению когнитивных движений) — статистически достоверная положительная динамика показателей указанных психометрических тестов отмечается только у больных, получающих 20 мг/сут препарата.

Необходимо подчеркнуть, что положительный когнитивный эффект Кортексина, отмеченный во всех обследованных группах после первого курса лечения, сохраняется после второго курса только у больных, получающих 20 мг/сут препарата.

Представляли интерес корреляционные связи изучаемых психометрических показателей и клинических показателей на фоне применения Кортексина. При этом обращено внимание на те интересные феномены, которые были обнаружены при анализе корреляционных связей на фоне применения Кортексина при первом курсе [3].

Во-первых, в целом при анализе корреляционных связей между собственно различными параметрами психометрических исследований имеются достоверные данные во всех обследованных группах, что вполне понятно, учитывая интегративность функционирования головного мозга. Эта же закономерность наблюдалась и при анализе данных на первом курсе Кортексина.

Удивительным исключением, требующим дополнительного анализа, являются показатели теста Спилберга (личностная и ситуационная тревожность), которые ни с одним из других психометрических показателей не имели статистической корреляционной связи.

Что касается корреляционных связей между параметрами психометрических исследований и клиническими показателями на фоне применения Кортексина на втором курсе, то представлял несомненный интерес вопрос, сохраняются ли выявленные ранее (на первом курсе [3]) феномены.

Один из них — это отсутствие корреляционной связи психометрических показателей с возрастом у больных, принимающих Кортексин.

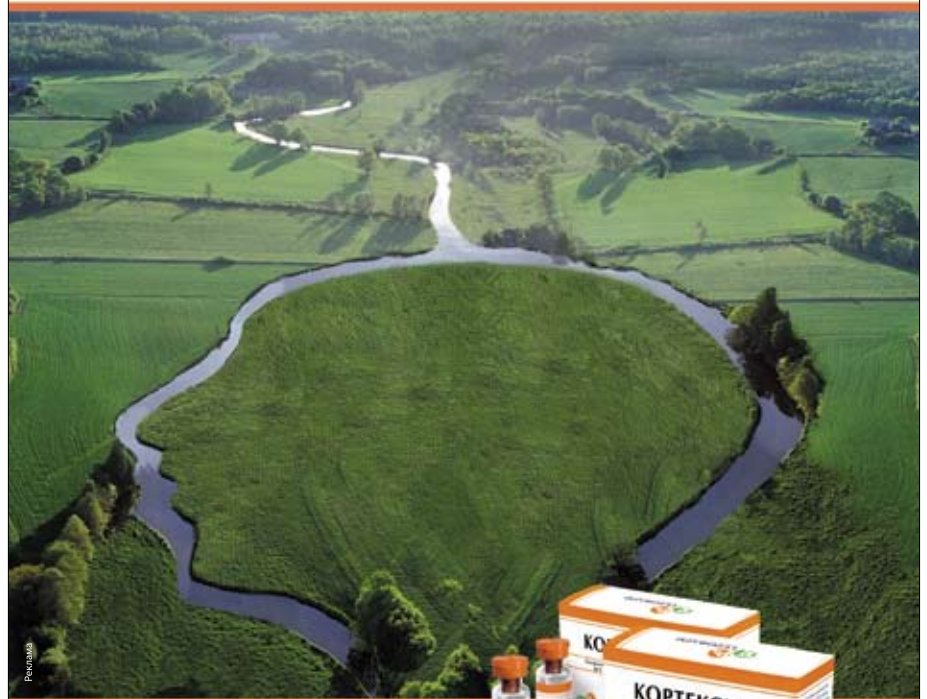
Судя по данным, полученным на втором курсе Кортексина, упомянутый феномен также четко выявляется. Так, в контрольной группе

больных имеется высокая достоверная связь с возрастом. Это касается таких показателей, как самочувствие ($\tau = -0,401$, $p = 0,003$), активность ($\tau = -0,433$, $p = 0,002$) (тест САН), и показателей депрессии (шкала Цунга) ($\tau = 0,488$, $p = 0,001$) и показателей концентрации внимания (тест связи чисел) ($\tau = 0,527$, $p = 0,001$). При этом обратим внимание на то, что выявлен обратный (отрицательный) характер корреляционных связей показателей в тесте САН и прямой (положительный) — по шкале Цунга и в тесте связи чисел. У больных, получающих Кортексин, ни в одной дозе, ни по одному из психометрических показателей подобной связи не выявлено.

Хотя по-прежнему убедительных объяснений этому интересному феномену (отсутствие корреляционной связи психометрических показателей с возрастом у больных, принимающих

КОРТЕКСИН®

Работу мозга —
в здоровое русло



Показания к применению

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



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

www.geropharm.ru

gPh
ГЕРОФАРМ
НАПРАВЛЕНИЕ ТРУДА И ЗДОРОВЬЯ

Рег. номер ЛПС-503190/09 от 27.04.2009

Кортексин) пока нет, тем не менее, напрашивается представление о том, что существует такое влияние Кортексина на функции головного мозга, когда можно феноменологически заключить, что больные, получающие препарат, «не подвластны времени». Думается, что уместно в данном случае упоминание о таком известном эффекте Кортексина, как его антиапоптотическое влияние на нейроны [6].

В указанном феномене может скрываться воистину протективное, в частности нейропротективное, действие препарата. Полученные данные на втором курсе лечения Кортексином подтверждают существование обсуждаемого статистического явления, за которым, несомненно, скрывается определенный смысл. В любом случае при всей условности вывода проходить мимо обсуждаемого феномена нельзя.

Еще один возможный сходный «протективный» эффект Кортексина можно выявить, анализируя данные корреляционного анализа на втором курсе препарата, хотя он касается лишь показателей, характеризующих наличие и выраженность депрессии (шкала Цунга) и показателей концентрации внимания (тест связи чисел). Так, если наличие и выраженность хронической сердечной недостаточности (ХСН) (важный фактор повреждения мозга при дисциркуляторной энцефалопатии) тесно коррелировали с указанными параметрами психометрических исследований в контрольной группе, то в группах больных, получающих 10 и 20 мг/сут Кортексина, подобные связи не обнаруживаются. Так, в контрольной группе выраженность ХСН достоверно коррелирует с показателями, характеризующими наличие и выраженность депрессии (шкала Цунга) ($\tau = 0,339$, $p = 0,024$), и показателями концентрации внимания (тест связи чисел) ($\tau = 0,361$, $p = 0,016$).

Таким образом, на фоне применения Кортексина на втором курсе меняются статистические взаимосвязи между психометрическими показателями и наличием и выраженностью хронической сердечной недостаточности.

Бесспорный интерес на втором курсе Кортексина представлял анализ корреляционных связей между параметрами психометрических исследований и показателями лабораторных исследований, в частности, с рядом гематологических показателей. Некоторые связи представляли, на наш взгляд, несомненный теоретический интерес с точки зрения дополнительных механизмов, лежащих в основе формирования нейропсихологических нарушений при гипертонической энцефалопатии.

Так, например, любопытно следующее. Вновь (на втором курсе Кортексина) выявляется обратная корреляционная связь между количеством лейкоцитов периферической крови и такими параметрами психометрического исследования (тест САН), как настроение ($\tau = -0,182$, $p = 0,022$) и активность ($\tau = -0,210$, $p = 0,008$).

При повторном курсе Кортексина подобная связь с содержанием лейкоцитов не обнаружена, что может быть связано с влиянием того комплекса целенаправленных лечебных мероприятий, который был применен к наблюдаемым больным в специализированной кардиологической клинике и далее при выписке на амбулаторном этапе при выполнении больными рекомендаций по лечению. Тем более, что больные были консультированы своими врачами и через 1 месяц после выписки. Кстати, косвенным указанием на эффективность лечебных мероприятий с точки зрения содержания лейкоцитов периферической крови как прогностического критерия развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда и его осложнений [3] может быть тот факт, что на втором курсе Кортексина содержание лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) достоверно снизилось по сравнению с таковым на первом курсе ($6,73 \pm 0,21$; $6,01 \pm 0,14$, $n = 76$, $p < 0,001$). Уместно еще раз вспомнить, что атеросклероз, сопутствующий артериальной гипертензии, в настоящее время рассматривают как хроническое воспалительное заболевание артериальной стенки.

При этом лейкоцитам отводят ключевую роль в таких процессах, как возникновение и прогрессирующий рост атеросклеротической бляшки, ее повреждение, формирование внутрисосудистого тромба. Полагают поэтому, что определение количества лейкоцитов в крови может служить как прогностический критерий развития ИБС, инфаркта миокарда и его осложнений.

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

Так, содержание моноцитов периферической крови достоверно коррелирует со всеми параметрами теста САН (самочувствием — $\tau = 0,246$, $p < 0,01$; активностью — $\tau = 0,165$, $p < 0,05$; настроением — $\tau = 0,183$, $p < 0,05$), а также с показателями шкалы Цунга ($\tau = -0,195$, $p < 0,05$). Подобный вывод был сделан и при анализе аналогичных данных на первом курсе Кортексина [3].

Несомненно, что выявленные связи отражают феномен участия моноцитов в функционировании высших нервных процессов. Как известно, нервная и иммунная системы имеют некоторые общие черты в принципах функционирования, только эти системы способны распознавать и запоминать объект, то есть мозг и иммунная система — две организменные структуры, обладающие памятью. Известно, что развитие иммунного ответа в ЦНС инициируется клетками эндогенного происхождения — микроглией, астроцитами, клетками эндотелия и клетками экзогенного происхождения — дендритными клетками, Т- и В-лимфоцитами, а также клетками системы мононуклеарных фагоцитов, в том числе моноцитами.

Выводы

1. Через 1 месяц после окончания первого курса Кортексина по показателям психометрических тестов сохраняются статистически значимые отсроченные эффекты препарата в основном только в отношении группы больных, получающих 20 мг/сут: улучшение самочувствия (тест САН) и концентрации внимания (тест связи чисел).
2. К окончанию второго курса Кортексина выявлено статистически достоверное улучшение настроения (тест САН) у больных, получающих Кортексин как в дозе 10 мг/сут, так и в дозе 20 мг/сут.
3. К окончанию второго курса Кортексина при оценке шкалы Цунга (динамика депрессивных расстройств) и теста связи чисел (оценка быстроты познавательной деятельности, способности к совершению когнитивных движений) статистически достоверная положительная динамика показателей указанных психометрических тестов отмечается только у больных, получающих 20 мг/сут препарата.
4. Содержание моноцитов периферической крови достоверно коррелирует со всеми параметрами теста САН (самочувствием, активностью, настроением), а также с показателями шкалы Цунга.
5. Исходя как из результатов анализа применения Кортексина на первом курсе [3], так и на втором курсе, создается четкое представление о большей эффективности препарата в дозе 20 мг/сут.
6. При применении Кортексина в обеих дозах не выявлено никаких побочных эффектов и нежелательных явлений. ■

Литература

1. Коноплева О.П., Шоломов И.И., Волженин В.Е., Шуковский Н.В. Перфузия мозгового кровотока и нейропротекторная терапия при хронической церебральной ишемии вследствие артериальной гипертензии. В кн.: Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. СПб: Наука, 2007. С. 115–119.
2. Минеев В.Н. Кортексин как отражение тенденции современной медицины к междисциплинарному подходу к совместному лечению // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2009, № 1. С. 70–73.
3. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Бручкус Е.А., Зинакова М.К., Щенникова С.В. Роль нейропротекции в терапии гипертонической энцефалопатии // Лечащий Врач. 2011. № 9. С. 28–31.
4. Мельникова Е.В., Поздняков А.В., Скоромец А.А. Нейропротекция при хронической недостаточности мозгового кровообращения // Трудный пациент. 2009. № 3. С. 16–20.
5. Наследов А.Д. SPSS: Компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. СПб: Питер, 2005. 416 с.
6. Бронников В.А., Щенникова С.В. Практика применения Кортексина в нейрореабилитации: реальная возможность и перспективы // Terra Medica. 2007. № 5 (49). С. 40–44.

Опыт использования этанерцепта в лечении активного ювенильного идиопатического артрита

О. Ю. Конопелько

Е. С. Жолобова, доктор медицинских наук, профессор

О. С. Розвадовская

В. Я. Ельяшевич

М. Н. Николаева

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

Ключевые слова: дети, поражение суставов, ювенильный идиопатический артрит, системная форма, суставная форма, степень активности заболевания, ювенильный спондилоартрит, иммуносупрессор, генно-инженерный препарат, критерии эффективности терапии.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это хроническое, тяжелое прогрессирующее заболевание детей и подростков с преимущественным поражением суставов неясной этиологии и сложным, аутоиммунным патогенезом, которое приводит к постепенной деструкции суставов, нередко сопровождается внесуставными проявлениями, нарушает рост и развитие ребенка, негативно влияет на качество всей жизни [1, 2]. До конца XX века прогноз ЮИА оставался мало предсказуемым, до 40% детей становились инвалидами, а системные, тяжелые формы заболевания иногда заканчивались летальным исходом. Лечение ЮИА зависит от формы и характера течения заболевания. Однако в любом случае сохраняется основной принцип: использование быстродействующих нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и базисных препаратов длительного действия. Особое место в лечении ЮИА занимают глюкокортикоиды (ГК), применяемые в настоящее время при системных формах заболевания преимущественно в виде парентерального введения. Согласно классификации, принятой Международной лигой по борьбе с ревматизмом ВОЗ в 1993 г., все противоревматические препараты подразделяются на симптом-модифицирующие, болезнь-модифицирующие и болезнь-контролирующие. К симптом-модифици-

рующим средствам относятся НПВП и глюкокортикоиды. К болезнь-модифицирующим средствам относятся базисные препараты: цитотоксические — метотрексат, циклофосфамид, хлорамбуцил; нецитотоксические — антималярийные препараты (Делагил, Плаквенил), сульфасалазин, Д-пеницилламин, соли золота [2, 3].

Полностью контролирующим болезнь препаратов до настоящего времени нет. Однако с 1994 года успешно используются биологические агенты, направленные на ключевые механизмы прогрессирования ревматоидного артрита (РА) — провоспалительные цитокины, в частности, на фактор некроза опухоли (ФНО-альфа). Преимуществом биологической терапии является максимальная избирательность воздействия, позволяющая нейтрализовать необходимое звено в патогенетической цепи, не затрагивая клетки других органов и систем. Появление генно-инженерных биологических препаратов существенно изменило прогноз и перспективы жизни больных с ревматическими заболеваниями [4]. Первым препаратом, зарегистрированным для лечения детей с ювенильным идиопатическим артритом, является этанерцепт (Энбрел). Препарат с 1998 года используется в США и в странах Европы для лечения РА, а с 1999 года — для лечения ЮИА. В нашей стране препарат зарегистрирован для лечения ювенильного идиопатического (ревматоидного) артрита у детей с 4-летнего возраста в 2009 году [1, 4]. Этанерцепт (Энбрел) — представляет собой синтезированный генно-инженерным

методом растворимый рецептор к ФНО-альфа (содержит человеческий белок) и является конкурентным ингибитором ФНО-альфа и ФНО-бета. При проведении клинических испытаний препарат показал высокую эффективность и редкость возникновения побочных эффектов [5–10]. Этанерцепт отличается удобством введения — подкожно 1–2 раза в неделю, возможностью точного дозирования, редким развитием нежелательных явлений. Этанерцепт, в отличие от других ингибиторов ФНО-альфа, характеризуется отсутствием вторичной резистентности, что позволяет возобновлять терапию после прерывания, без увеличения риска побочных эффектов. Отмечен низкий риск активации туберкулеза на фоне длительного использования препарата этанерцепт. Высокая эффективность препарата у детей и практически отсутствие серьезных нежелательных явлений доказана в ходе рандомизационных клинических исследований и длительной реальной практики [5–10].

Целью настоящего исследования является оценка эффективности и безопасности лечения этанерцептом активного ЮИА.

Дизайн исследования: открытое нерандомизированное проспективное исследование.

Характеристика группы пациентов

К настоящему времени в детском ревматологическом отделении УДКБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва) этанерцепт был назначен 57 пациентам, в том числе 18 пациентам с системной формой заболевания и 36 больным с преимущественно

суставной формой, а также 3 больным с ювенильным спондилоартритом (ЮСА). Все дети до назначения этанерцепта получали иммуносупрессивные препараты. Метотрексат в дозе 10–15 мг/м² в неделю получали все 100% детей, Сандиммун Неорал в качестве монотерапии или в сочетании с метотрексатом получали 20% пациентов, лефлуномид — 30%. Два и более препарата иммуносупрессивного действия последовательно получали в анамнезе 86%. У 34% использовались пероральные ГК. 100% детей в анамнезе получали пульс-терапию метилпреднизолоном и внутрисуставные введения ГК.

Назначение препарата этанерцепт проводилось после констатации неэффективности предшествующей стандартной противоревматической терапии по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) для педиатрических пациентов — ACR pedi и/или при сохранении высокой клинико-лабораторной активности. Подготовка к началу биологической терапии включала выявление и лечение хронических очагов инфекции, проведение реакции Манту и/или Диаскинтеста, компьютерной томографии грудной клетки, консультации фтизиатра о возможности использования ингибиторов ФНО-альфа. Первые 2–4 введения проводились в условиях отделения, в дальнейшем рекомендовалось продолжить лечение по месту жительства.

На момент настоящего анализа 30 детей получали терапию этанерцептом меньше 6 месяцев. В связи с этим оценку эффективности и безопасности лечения этанерцептом удалось провести у 27 больных.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе второго ревматологического отделения УДКБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Изучению была подвергнута информация о формах и вариантах течения ЮИА, возрасте, половой принадлежности больных, фармакологическом анамнезе.

Для оценки эффективности проводимой терапии использовались «педиатрические» критерии ACR 30%, 50%, 70% и 80% ответа на терапию — ACR pedi-30, 50, 70, 80. Критерии включают 6 показателей:

- 1) число «активных» суставов (из 75 суставов);
- 2) число суставов с ограничением функции (из 75 суставов);
- 3) значение СОЭ и/или С-реактивного белка (СРБ);
- 4) общая оценка активности болезни, по мнению врача (Визуально-аналоговая шкала — ВАШ);
- 5) оценка общего самочувствия (активности болезни), по мнению пациента или

его родителей (Визуально-аналоговая шкала — ВАШ);

б) оценка функциональной способности с помощью Опросника по оценке общего состояния здоровья для педиатрических пациентов (Childhood Health Assessment Questionnaire — CHAQ).

При достижении ACR pedi-30 правомерно говорить об умеренно положительном результате проводимой терапии, ACR pedi-50 — о хорошем результате; ACR pedi-70 и 80 — об очень хорошем результате.

Критерии ACR pedi-30, 50, 70, 80 оценивались спустя 6 и 12 месяцев от начала терапии этанерцептом.

Препарат использовался в стандартной дозировке — 0,4 мг/кг массы тела дважды в неделю (доза вводилась дважды в неделю с интервалом 72–96 часов; максимальная доза на введение составляла 25 мг).

Оценка безопасности этанерцепта проводилась по клиническим признакам непереносимости (тошнота, головная боль, рвота, боли в животе, увеличение размеров печени); по лабораторным данным (изменения в клиническом анализе крови, клиническом анализе мочи, биохимическом анализе крови). Для исключения тубинфицирования проводилась рентгенография и/или компьютерная томография органов грудной клетки, реакция Манту и/или Диаскинтест.

Оценка эффективности и безопасности этанерцепта проводилась у 27 детей с ювенильным идиопатическим артритом. Из них 11 детей (40,7%) с системной формой ЮИА и 16 (59,3%) — с суставной.

Эффективность терапии в группе пациентов с системной формой ЮИА

В группе детей с системной формой ЮИА из 11 детей было 8 девочек, 3 мальчика, средний возраст составил 11,1 ± 3,3 года, дебют заболевания приходился на 3,2 ± 2,0 года, средняя продолжительность заболевания до назначения этанерцепта — 8,0 ± 3,1 года. В дебюте или в разгаре заболевания системные проявления, такие как лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, сыпь, наблюдались у всех пациентов, реже — у 5 больных (45%) — выявлялся миокардит. К моменту назначения терапии гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, субфебрильная лихорадка наблюдались только у 2 (18%) пациентов. У остальных 9 пациентов (82%) внесуставные проявления отмечены не были. До назначения этанерцепта все дети были с высокой (III) степенью активности заболевания. СОЭ в среднем составляла 34 ± 14 мм/ч, СРБ — 6,0 ± 4,8 мг/дл (при норме до 0,8 мг/дл).

Количество активных суставов до терапии в среднем составляло 24,2 ± 15,6 сустава с ограничением подвижности — 32,5 ± 14.

Все дети до назначения этанерцепта получали массивную базисную иммуносупрессивную терапию двумя и более препаратами. Из них 9 детей (82%) в анамнезе получали ГК перорально, 11 (100%) — повторные курсы пульс-терапии метилпреднизолоном, внутрисуставные инъекции с введением ГК. Все дети (100%) получали метотрексат в дозе 10–15 мг/м² в неделю, 3 ребенка (27%) комбинацию метотрексата с лефлуномидом (Арава), 2 (18%) — комбинацию метотрексата с циклоспорином А (Сандиммун Неорал). У 6 детей (54,5%) с тяжелым течением системной формы ЮИА, по решению этического комитета, ранее был опыт использования инфликлимаба в течение 1–1,5 лет. У 2 детей препарат оказался неэффективным, у 4 развилась вторичная резистентность к проводимой терапии.

Учитывая неэффективность стандартной противоревматической терапии, а также отсутствие выраженных системных проявлений, наличие активного артрита и высокой лабораторной активности, было решено назначить терапию этанерцептом.

Спустя 6 месяцев от начала терапии этанерцептом в группе отмечалось значительное снижение количества активных суставов с 24,0 ± 15,6 до 13,5 ± 15,7 и суставов с ограничением функции с 32,5 ± 12 до 28,9 ± 19 (табл. 1).

Также отмечалось снижение гуморальной активности у 4 пациентов, у остальных активность заболевания оставалась довольно высокой. Средние показатели СОЭ в динамике — 29,6 ± 13,8 (до терапии 34,4 ± 14) мм/ч, СРБ 4,0 ± 5,8 мг/дл (до терапии 6,0 ± 4,8).

При комплексной оценке эффективности этанерцепта у детей с системной формой ЮИА, рефрактерной к стандартной противоревматической терапии, ACR pedi-30 был достигнут у 8 детей (73%), ACR pedi-50 — у 7 (64%), ACR pedi-70 — у 3 (27,3%).

Терапия этанерцептом оказалась неэффективной у 3 пациентов (36,5%). Эти пациенты с классической системной формой ЮИА ранее оказались «неответчиками» на терапию инфликсимабом (Ремикейд). В дальнейшем дети были переведены на терапию тоцилизумабом (Актемпра).

Спустя 12 месяцев от начала терапии оценить эффективность проводимого лечения представляется возможным у 7 больных. Снижение гуморальной активности было выявлено у 5 детей. Средние показатели СОЭ снизились с 34 ± 14 до 19,2 ± 10,3 мм/ч (0 и 12 мес), СРБ — с 6,0 ± 4,8 до 0,15 ± 0,36 мг/дл (0 и 12 мес). Также отмечается снижение числа активных суставов с 24,0 ± 15,6 до 3,6 ± 6,2 (0 и 12 мес) и суставов с ограничением подвижности с 32,5 ± 14 до 19,6 ± 21,5 (0 и 12 мес).

У всех детей отмечено отсутствие прогрессирования эрозивных изменений в суставах

Таблица 1

Динамика показателей активности заболевания по критериям ACR pedi через 6, 12 месяцев наблюдения за пациентами с системной формой ЮИА, получающими терапию этанерцептом

	Системная форма ЮИА (n = 11)		
	0 мес	6 мес	12 мес
Количество активных суставов	24,2 ± 15,6	13,5 ± 15,7*	3,6 ± 6,2*
Количество суставов с ограничением подвижности	32,5 ± 14	28,9 ± 19,2**	19,6 ± 21,5**
ВАШ врача	80,5 ± 15	48,5 ± 32,2**	46 ± 35,1**
ВАШ пациента	68,8 ± 13,3	47,6 ± 19,1**	21,4 ± 8,0*
СНАQ	2,0 ± 0,7	1,3 ± 0,8**	0,8 ± 0,7*
СРБ, мг/дл	6,0 ± 4,8	3,9 ± 5,8**	0,15 ± 0,36*
СОЭ, мм/с	34 ± 14	29,6 ± 13,8**	19,2 ± 10,3**

* $p \leq 0,05$, ** $p \geq 0,05$.

по данным рентгенологического обследования, у одного ребенка отмечено исчезновение ранее выявленных эрозий.

При комплексной оценке спустя 12 месяцев в группе больных с системной формой ЮИА ACR pedi-50 достигнут у всех детей (100%), ACR pedi-70 — у 5 (57,1%), у одного ребенка — ACR pedi-80 (14%) (рис. 1).

У двоих детей прерывание терапии этанерцептом по месту жительства спровоцировало обострение заболевания, сопровождающееся внесуставными проявлениями. Возобновление терапии привело к стабилизации и улучшению состояния больных.

Эффективность терапии в группе с суставной формой ЮИА

В группе пациентов с суставной формой ЮИА из 16 детей 15 были девочки, 1 — мальчик, средний возраст составил $10,5 \pm 4,1$ года, дебют заболевания приходился на $4,3 \pm 2,7$ года, средняя продолжительность заболевания до назначения этанерцепта — $6,3 \pm 3,8$ года. Все дети были с высокой (III) степенью активности заболевания. Средняя величина СОЭ составила $28,3 \pm 17,8$ мм/ч, СРБ — $1,6 \pm 2,5$ мг/дл. Количество активных суставов до терапии в среднем составляло $10,5 \pm 5,8$ сустава с ограничением подвижности — $12,9 \pm 14,6$. Также как и в группе детей с системной формой ЮИА, все дети до назначения этанерцепта, в анамнезе получали 2 и более иммуносупрессивных препарата: 2 ребенка (15%) получали ГК перорально, все 16 детей (100%) — повторные курсы пульс-терапии метилпреднизолоном и/или внутрисуставные пункции с введением ГК, 100% получали метотрексат в дозе $10\text{--}15$ мг/м² в нед, 4 ребенка (31%) комбинацию метотрексата с лефлуномидом (Арава), 2 (15%) комбинацию с циклоспорином А (Сандиммун Неорал).

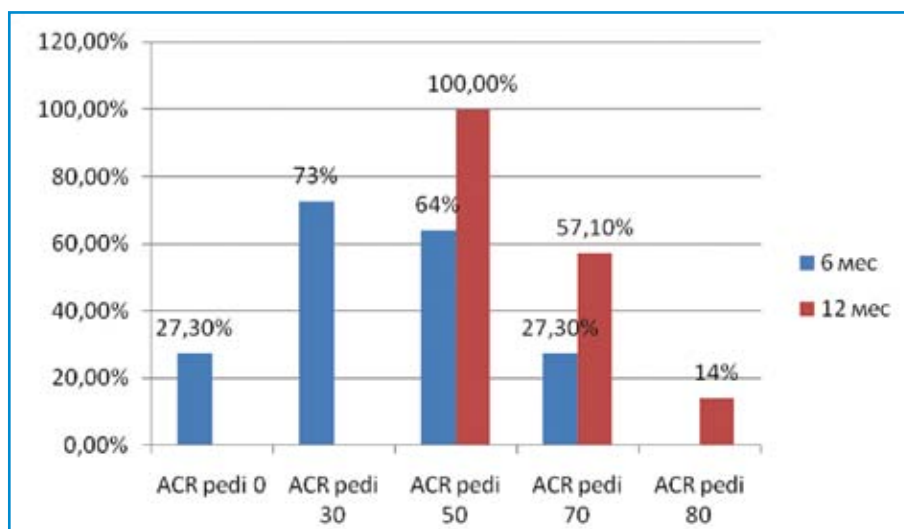


Рис. 1. Эффективность терапии этанерцептом у больных с системной формой ЮИА по критериям ACR pedi через 6 и 12 месяцев

В связи с неэффективностью стандартной противоревматической терапии, наличием активного артрита и высокой лабораторной активности был назначен этанерцепт.

В группе с суставной формой ЮИА спустя 6 месяцев от начала проводимой терапии количество активных суставов уменьшилось с $10,5 \pm 5,8$ до $4,5 \pm 4,7$, а суставов с ограничением подвижности с $12,9 \pm 14,6$ до $7,3 \pm 9,3$. Снижение гуморальной активности зарегистрировано у 13 пациентов. Средний показатель уровня СОЭ и СРБ достоверно снизился: СОЭ с $28,3 \pm 17,8$ мм/ч до $12,6 \pm 5,9$ мм/ч, СРБ — с $1,6 \pm 2,5$ мг/дл до $0,06 \pm 0,23$ мг/дл ($p \leq 0,05$) (табл. 2).

При комплексной оценке ACR pedi-30 был достигнут у 100% больных, ACR pedi-50 — у 10 (62,5%), ACR pedi-70 — у 7 (43,8%).

Спустя 12 месяцев от начала терапии оценить эффективность проводимого лечения представляется возможным только у 4 детей (завершили 12 месяцев лече-

ния на данный момент). Число активных суставов снизилось с $10,5 \pm 5,8$ до $5,8 \pm 7,2$ (0 и 12 мес) и суставов с ограничением подвижности с $12,9 \pm 14,6$ до $10,3 \pm 10,2$ (0 и 12 мес). Средние показатели СОЭ снизились с $28,3 \pm 17,8$ до $12,6 \pm 8,4$ мм/ч (0 и 12 мес), СРБ — с $1,6 \pm 2,5$ до 0 мг/дл (0 и 12 мес).

В трех случаях, на фоне терапии этанерцептом, был достигнут очень хороший результат — активность заболевания снизилась до I–0 степени, у этих больных достигнуто 70% улучшение (ACR pedi-70) (рис. 2).

Введение препарата не вызывало побочных эффектов в виде серьезных бактериальных или вирусных инфекционных заболеваний. У двух отмечалась активация хронической герпетической инфекции. У трех детей введение этанерцепта сопровождалось кратковременной местной реакцией в виде гиперемии и небольшой отечности в месте введения.

Таблица 2

Динамика показателей активности заболевания по критериям ACR pedi через 6, 12 месяцев наблюдения за пациентами с суставной формой ЮИА, получающими терапию этанерцептом

	Суставная форма ЮИА (n = 16)		
	0 мес	6 мес	12 мес
Количество активных суставов	10,5 ± 5,8	4,5 ± 4,7*	5,8 ± 7,2**
Количество суставов с ограничением подвижности	12,9 ± 14,6	7,3 ± 9,3**	10,3 ± 10,2**
ВАШ врача	75,3 ± 11,7	33,4 ± 16,1*	26,4 ± 16,5*
ВАШ пациента	64,3 ± 28,2	26,6 ± 16,1*	15,8 ± 2,5*
СНАQ	2,0 ± 0,6	0,75 ± 0,5*	0,5 ± 0,25*
СРБ, мг/дл	1,6 ± 2,5	0,06 ± 0,2*	0 ± 0*
СОЭ, мм/с	28,3 ± 17,8	12,6 ± 5,9*	12,6 ± 8,4*

*p ≤ 0,05, **p ≥ 0,05.

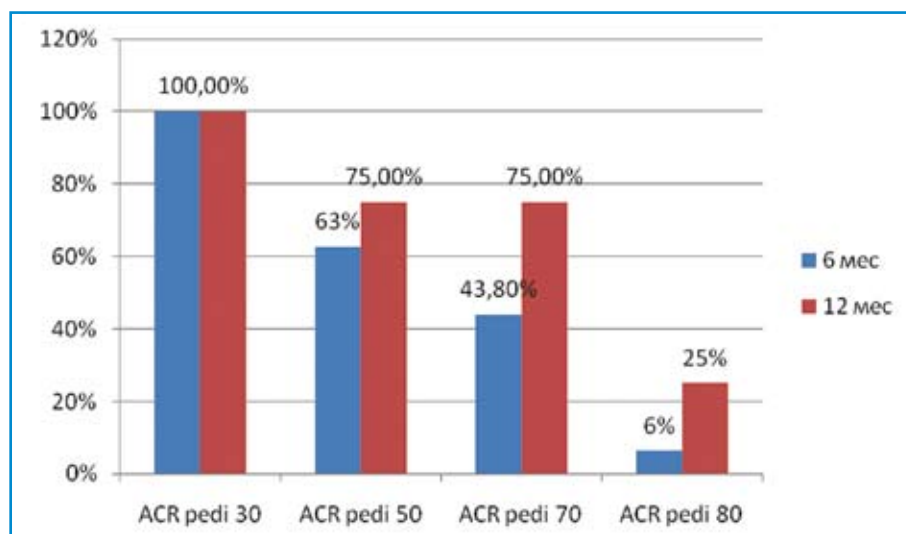


Рис. 2. Эффективность терапии этанерцептом больных с суставной формой ЮИА по критериям ACR pedi через 6 и 12 месяцев

Заключение

Таким образом, лечение препаратом этанерцепт (Энбрел) оказалось эффективным у большинства больных с длительным стажем заболевания, высокой клинико-лабораторной активностью и торпидностью к стандартной противоревматической терапии. Наиболее эффективна терапия была у больных с суставной формой заболевания, где к 6-му месяцу лечения у всех 100% пациентов достигнуто улучшение как минимум по ACR pedi-30.

Эффективность терапии этанерцептом у больных с системными формами заболевания была менее выраженной. У 3 пациентов с системной формой ЮИА, ранее получавших терапию всеми возможными противоревматическими препаратами и их комбинациями, в том числе инфликсимабом (Ремикейд) без существенного эффекта, терапия этанерцептом также оказалась безуспешной. У больных с длительным течением системного ЮИА, преобладанием суставного синдро-

ма к моменту назначения этанерцепта, был достигнут хороший эффект.

Прерывание терапии этанерцептом у больных с системной формой ЮИА угрожает развитием обострения, в том числе и с внесуставными проявлениями. При этом не увеличивается риск развития побочных эффектов при возобновлении терапии.

Лечение этанерцептом (Энбрел) не вызывает развития выраженных побочных эффектов, что позволяет подтвердить рекомендации по использованию этого препарата в случае ювенильного идиопатического артрита, торпидного к стандартной противоревматической терапии. ■

Литература

- Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Васильева С.И. и др. Безопасность применения ингибиторов факторов некроза опухоли альфа во взрослой и детской ревматологической практике // Вопросы

современной педиатрии. 2010; 9 (1): 2–15.

- Жолобова Е.С., Чебышева С.Н., Геппе Н.А., Ельяшевич В.Я. и др. Клинико-рентгенологическая динамика у пациента с системной формой ювенильного ревматоидного артрита на терапии этанерцептом // Лечащий Врач. 2011; 4: 83–85.
- Никишина И.П. Растворимые рецепторы к фактору некроза опухоли (этанерцепт) в терапии ювенильного артрита // Русский медицинский журнал. 2009; 17 (3): 2–7.
- Beutler B. A. The role of tumor necrosis factor in health and disease // J Rheumatol Suppl. 1999; 57: 16–21.
- Lovell D. J., Giannini E. H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. 2000; 16, 342 (11): 763–769.
- Kietz D. A., Pepmueller P. H., Moore T. L. Clinical response to etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 2001; 28: 360–362.
- Otten M., Prince F., Twilt M. et al. Delayed clinical response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept // J. Rheumatol. 2010; 37: 665–667.
- Lovell D. J., Giannini E. H., Reiff A., Jones O. Y., Schneider R., Olson J. C. et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial // Arthritis Rheum. 2003; 48: 218–226.
- Lovell D. J., Reiff A., Jones O. Y., Schneider R. et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2006; 54: 1987–1994.
- Lovell D. J., Reiff A., Ilowite N. T., Wallace C. A. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous Etanercept therapy in patients with Juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2008; 58; 5: 1496–1504.

Комплексная терапия гонартроза с включением экстрактов босвеллиевой кислоты

Н. Г. Бадалов*, доктор медицинских наук

Л. И. Дергачева**

М. Т. Эфендиева*, доктор медицинских наук

О. А. Роган*, кандидат медицинских наук

Н. Б. Луферова*, кандидат медицинских наук

***ФГБУ РНЦ МРиК Минздравсоцразвития России,**

****ОАО «ДИОД», Москва**

Ключевые слова: остеоартроз, болевой синдром, воспаление, дегенеративные заболевания, скованность коленного сустава, гонартроз, функциональная недостаточность, оценка качества жизни, сочетанное воздействие, комплексная терапия, босвеллиевые кислоты, ацетил-бета-босвеллиевая кислота, ацетил-кето-босвеллиевая кислота, куркумин.

Основной целью лечения остеоартроза (ОА) остается уменьшение боли и улучшение качества жизни больных. Препаратами выбора при лечении ОА являются нестероидные противовоспалительные средства. Однако подход при их назначении должен быть строго индивидуальным, учитывающим тяжесть и распространенность поражения суставов, наличие сопутствующих заболеваний и возраст больного. В этой ситуации все большую актуальность приобретают альтернативные и безопасные методы лечения, способные, с одной стороны, улучшить клиническую симптоматику ОА, а с другой — уменьшить медикаментозную нагрузку на организм [1, 2].

Одним из таких средств являются босвеллиевые кислоты, входящие в состав Артро-Актив (капсулы и масляный бальзам). Капсулы Артро-Актив в качестве активных веществ содержат: экстракты босвеллии, куркумы и семян сибирской кедровой сосны.

Главным действующим началом смолы ладанного дерева (*Boswellia serrata*) являются пентациклические тритерпеновые кислоты: босвеллиевая, ацетил-кето-босвеллиевая, ацетил-11-бета-босвеллиевая. Показано, что в основе противовоспалительного действия босвеллиевых кислот лежит ингибирование активности ядерного фактора транскрипции NF-каппа-би и, соответственно, торможение продукции зависящих от его работы белков (молекул клеточной адгезии VCAM-1, ICAM-1, матриксных металлопротеиназ — MMP3, MMP10, MMP12 и т. д.), подавление активности нейтрофильной эластазы — основной протеазы, обеспечивающей деградацию матрикса и повышающей проницаемость эндотелия для клеток — участников воспаления. В низких дозах (300–350 мг) босвеллиевые кислоты способны снизить активность 5-липоксигеназы [4, 6].

Действующими компонентами куркумы (*Curcuma longa* L.) считаются куркуминоиды, в частности, куркумин (диферулоилметан), ингибирующий активацию ядерного фактора транскрипции NF-каппа-би на 34% и подавляющий активность IL-1-рецептор-ассоциированной киназы (IRAK), проводящей сигнал как от интерлейкина-1 (IL-1), так и от липополисахарида (ЛПС), фактора некроза опухоли (TNF), IL-18 и флагелина. Известно, что куркумин также снижает синтез простагландинов (PGs) и лейкотриенов (LTs) [5, 7].

Лечебное действие экстракта семян сибирской кедровой сосны (СКС) обусловлено наличием в его составе токоферолов, флавоноидов и фосфолипидов, оказывающих влияние на синтез медиаторов воспаления и определяющих антиоксидантные свойства экстракта (возможность влияния на один из важнейших механизмов воспаления — интенсификацию процессов перекисного окисления липидов) [8]. Результаты многоцентровых экспериментальных и фармакологических исследований доказали возможность взаимопотенцирования действий вышеперечисленных субстанций, входящих в состав капсул Артро-Актив.

Согревающий масляный бальзам Артро-Актив содержит капсаицин кайенского перца и экстракт ладана, потенцирующие действие друг друга. Капсаицин влияет на серотонинергические механизмы антиноцицептивной системы, способствует снижению тактильной чувствительности нервных окончаний, оказывая анальгезирующий и согревающий эффекты [2, 3].

Целью работы явилось изучение эффективности капсул и бальзама Артро-Актив и разработка дифференцированных показаний к их назначению у больных с ОА коленных суставов (гонартрозом — ГА).

Под наблюдением находились 55 больных с достоверным диагнозом ГА. При наборе групп учитывались критерии исключения: боль при ходьбе < 30 мм по ВАШ; рентгенологическое поражение IV стадии; необходимость внутрисуставных инъекций или хирургического лечения; тяжелые сопутствующие соматические заболевания (хроническая почечная, печеночная недостаточность и др.); наличие ревматических заболеваний (ревматоидного артрита, системной красной волчанки и др.).

Для объективной оценки ключевых клинических симптомов пользовались 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкалой (ВАШ) (от 0 до 100 баллов) — в движении и покое. Для определения функциональной способности суставов измеряли время прохождения 15 метров в секундах.

Оценку исхода заболевания и эффективности терапии проводили с помощью индекса ОА — WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) по динамике боли и скованности в суставах, функциональной недостаточности. Для определения функционального статуса больных ГА пользовались альгофункциональным индексом LEQUESNE. Для определения рентгенологической стадии ГА пользовались классификацией I. Kellgren и I. Lawrens. О сте-

Таблица 1

Динамика клинических показателей ГА под влиянием курса лечения ($M \pm m$) ($n = 55$)

Показатель (до/после курса лечения)	I группа (основная) $n = 30$	II группа (контрольная) $n = 25$
Боль в покое (по ВАШ)	30,11 $\pm$ 1,64 19,61 $\pm$ 1,35*	33,43 $\pm$ 3,67 29,18 $\pm$ 2,73*
Боль при движении (по ВАШ)	58,23 $\pm$ 1,66 40,01 $\pm$ 1,30*	50,31 $\pm$ 5,52 51,18 $\pm$ 6,05
Время прохождения 15 м (сек)	25,61 $\pm$ 0,73 17,34 $\pm$ 0,57*	25,68 $\pm$ 1,75 23,04 $\pm$ 1,80*
Боль по Womac (по ВАШ)	232,35 $\pm$ 5,34 151,19 $\pm$ 4,43*	227,53 $\pm$ 21,55 203,75 $\pm$ 20,17*
УС по Womac (по ВАШ)	71,54 $\pm$ 2,87 45,19 $\pm$ 2,32*	69,37 $\pm$ 6,22 68,81 $\pm$ 5,20
ФН по Womac (по ВАШ)	733,84 $\pm$ 18,51 529,61 $\pm$ 13,58*	718,75 $\pm$ 57,35 714,37 $\pm$ 51,98
Суммарный Womac (по ВАШ)	1051,15 $\pm$ 25,74 661,16 $\pm$ 17,83*	1018,75 $\pm$ 88,05 1006,56 $\pm$ 78,04

* $p < 0,05$; ** $0,1 > p > 0,05$. Достоверность различия рассчитана с помощью критериев Стьюдента и Манна–Уитни. Критерии Стьюдента рассчитаны для связанных выборок (разностный критерий Стьюдента).

Таблица 2

Динамика показателей функционального статуса, качества жизни, потребности в НПВП и активности воспаления под влиянием курса реабилитации ($M \pm m$) ($n = 55$)

Показатель (до/после курса лечения)	I группа (основная) $n = 30$	II группа (контрольная) $n = 25$
Индекс Lequesne (баллы)	6,19 $\pm$ 0,30 4,03 $\pm$ 0,24*	7,02 $\pm$ 0,35 6,97 $\pm$ 0,28
Индекс HAQ (баллы)	1,88 $\pm$ 0,14 1,26 $\pm$ 0,14*	1,71 $\pm$ 0,26 1,69 $\pm$ 0,21
Потребность в НПВП (мг/сут)	86,63 $\pm$ 7,62 72,36 $\pm$ 6,63*	89,06 $\pm$ 10,68 92,18 $\pm$ 10,85
СОЭ (мм/час)	18,15 $\pm$ 1,10 15,38 $\pm$ 0,89*	18,62 $\pm$ 1,56 19 $\pm$ 0,96
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	7,87 $\pm$ 0,25 6,29 $\pm$ 0,19*	7,02 $\pm$ 0,35 6,97 $\pm$ 0,28
СРБ (мг%)	1,63 $\pm$ 0,19 1,39 $\pm$ 0,15*	1,34 $\pm$ 0,23 1,37 $\pm$ 0,19

* $p < 0,05$; ** $0,1 > p > 0,05$. Достоверность различия рассчитана с помощью критериев Стьюдента и Манна–Уитни. Критерии Стьюдента рассчитаны для связанных выборок (разностный критерий Стьюдента).

пени воспалительной активности судили по значениям СОЭ и числа лейкоцитов в периферической крови и концентрации С-реактивного белка (СРБ).

Качество жизни (КЖ) оценивали по открытому опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire), которая позволяет дать количественную оценку нарушений жизнедеятельности пациента. При оценке эффективности терапии пользовались значениями индекса HAQ.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Больные были рандомизированно распределены методом случайных чисел в две группы.

Больные ГА I группы (основной) ($n = 30$) на фоне базового медикаментозного лечения в течение 20 дней получали капсулы Артро-Актив в дозе по 3 капсулы 3 раза в день и согревающий бальзам Артро-Актив 2 раза в день — локально на пораженные суставы.

Во II группе (контрольной) ($n = 25$) пациенты ГА получали только базовую медикаментозную терапию.

Среди пациентов ГА в общей группе исследования преобладали женщины. Соотношение мужчин и женщин составляло 1:8. Возраст у 19 (34,5%) больных колебался в пределах от 45 до 55 лет, у 32 (58,2%) — от 55 до 65 лет, у 4 (7,3%) пациентов превышал 65 лет. В целом средний возраст обследуемых составил $56,67 \pm 0,65$ года.

У 15 (27,3%) больных давность заболевания не превосходила 5 лет, у 29 (52,7%) составила от 5 до 10 лет, а у 11 (20%) пациентов — свыше 10 лет. Средний показатель продолжительности ОА среди общего числа исследуемых равнялся $6,56 \pm 0,33$ года.

Исследование показало, что у 17 (30,9%) пациентов индекс массы тела (ИМТ) варьировал в пределах 25–29 кг/м², у 23 (41,8%) колебался в пределах 30–34 кг/м², а у 15 (27,3%) больных превышал 35 кг/м². В целом средний показатель ИМТ среди всех пациентов, включенных в настоящее испытание, составил $34,4 \pm 0,47$ кг/м².

При оценке рентгенологической картины в 6 случаях (10,9%) была зарегистрирована I стадия ГА, у 27 пациентов (49,1%) — II стадия, у 22 больных (40%) — III рентгенологическая стадия заболевания. При оценке характера суставного поражения было отмечено, что у 38 (69,1%) больных дегенеративный процесс охватывал оба коленных сустава, у 13 (23,7%) пациентов наблюдалось правостороннее поражение и в 4 (7,2%) случаях был отмечен левосторонний ГА.

Исследование клинической картины ГА до проведения курса лечения показало, что величина боли по ВАШ в общей группе в покое составила $30,96 \pm 1,90$ мм, при движении — $50,32 \pm 2,14$ мм, время прохождения 15 м — $24,64 \pm 0,72$ с. Изучение боли и скованности в суставах, а также функциональной недостаточности с помощью опросника WOMAC обнаружило, что интенсивность боли по субшкале «оценка боли» — $223,9 \pm 10,51$ мм по ВАШ. Продолжительность скованности по субшкале «оценка скованности» — как утром, так и в течение всего дня — $65,74 \pm 2,66$ мм, а выраженность функциональных нарушений по субшкале «оценка функциональной недостаточности» — $778,56 \pm 22,55$ мм. В итоге суммарный индекс WOMAC в общей группе наблюдения достиг $1067,5 \pm 36,01$ мм.

Изучение функционального статуса больных в общей группе обследования до лечения показало, что величина индекса Lequesne составила $6,2 \pm 0,24$ балла, что соответствует средней степени тяжести ГА.

При исследовании качества жизни пациентов по открытому опроснику HAQ среднее значение индекса HAQ в целом по общей группе до курса лечения составило $1,63 \pm 0,10$ балла, что соответствовало умеренной степени функциональных нарушений. Изучение неспецифических показателей воспалительной активности в крови продемонстрировало, что у 24 (43,6%) больных уровень СОЭ варьировал от 15 до 25 мм/час, что свидетельствовало о наличии воспалительной активности. На это указывало и повышенное содержание в крови СРБ ($1,46 \pm 0,09$ мг%) у 21 (38,2%) пациента общей группы. У этих больных отмечалось увеличение периода утренней скованности в пораженном суставе, определялись воспалительные признаки в периартикулярных тканях.

Проведение клинического исследования показало, что лучшие результаты были достигнуты в I группе наблюдения. Под влиянием сочетанного воздействия капсул и бальзама доминирующие признаки суставного синдрома, такие как боль в покое и при движении (по ВАШ), время прохождения 15 м, подверглись достоверной позитивной динамике уже в середине курса лечения. Эта тенденция становилась еще более отчетливой к концу лечебного курса, достигнув соответственно 34,5%, 31,0% и 32,3% ($p < 0,05$) (табл. 1). Спустя как 1 месяц, так и 3 месяца после выписки из стационара сохранялось достоверное улучшение этих показателей относительно их первоначальных уровней, хотя степень выраженности положи-

тельной динамики была менее значимой по сравнению с данными, полученными сразу после выписки.

Положительные изменения таких показателей, как боль, скованность и функциональная недостаточность, определяемых по субшкалам Womac, после курса реабилитации в I группе составили соответственно: 35%, 37%, 28% ($p < 0,05$). Суммарным выражением перемен вышеперечисленных признаков стало существенное улучшение индекса Womac, которое достигло пикового значения за весь период наблюдения — 37% (табл. 1). Полученные результаты сохранялись в отдаленные сроки: как через месяц после завершения курса комбинированного лечения, так и спустя 3 месяца ($p < 0,05$).

Сочетанное влияние капсул и бальзама Артро-Актив вызвало улучшение функциональной способности суставов, по данным альгофункционального теста Lequesne. Динамика индекса Lequesne к концу 2-недельного курса составила 33% ($p < 0,05$), а спустя месяц после его окончания 15,5% ($p < 0,05$) (табл. 2).

Повышение на 34% после 20-дневного курса лечения индекса НАQ ($p < 0,05$) свидетельствовало об улучшении качества жизни пациентов I группы, которое оставалось приблизительно на таком же уровне и в отдаленные сроки: спустя месяц ($p < 0,05$) и 3 месяца ($p < 0,05$) после выписки.

Важно отметить, что потребность в приеме НПВП у больных I группы после курса лечения уменьшилась на 17% ($p < 0,05$), и эта тенденция продолжалась и после выписки из стационара. Спустя месяц после выписки доза фоновой терапии снизилась еще на 14,5% ($p < 0,05$). К завершению третьего месяца наблюдений такая тенденция сохранялась.

Сочетанное воздействие капсул и бальзама Артро-Актив способствовало уменьшению активности воспалительного процесса. Клинически это проявлялось сокращением утренней скованности

на 37%, уменьшением выраженности воспалительных явлений в периартикулярных тканях. К концу лечения отмечалось снижение СОЭ на 15% ($p < 0,05$), СРБ на 14,7% ($p < 0,05$). Эта картина наблюдалась и через месяц после выписки.

С целью подтверждения эффективности используемых методик были обследованы больные, получавшие только базовое медикаментозное лечение (контрольная группа). После 20-дневного наблюдения было выявлено, что значение боли в покое к концу курса, оцениваемое по ВАШ, сократилось на 12,7%. Величина боли при движении существенным переменам не подверглась. Вместе с тем измерение времени прохождения 15 м у больных контрольной группы обнаружило достоверное сокращение этого показателя (на 10,4%) к концу курса лечения ($p < 0,05$) (табл. 1).

Изучение динамики показателей опросника Womac в контрольной группе выявило положительную динамику величины субшкалы боли на 10,5% ($p < 0,05$). Однако динамика показателей утренней скованности в суставах, функциональной недостаточности, а также суммарного индекса Womac была недостоверной. Эта тенденция продолжалась и после выписки, спустя 1 и 3 месяца. При определении функционального статуса больных контрольной группы с помощью опросника Lequesne отмечено, что динамика индекса Lequesne в период проведения наблюдения, а также в месячный и трехмесячный срок после его завершения была недостоверной. Исследование КЖ по опроснику НАQ у больных контрольной группы выявило отсутствие существенной динамики индекса НАQ как после курса наблюдения, так и в отдаленные сроки. Что же касается дозировки поддерживающей терапии НПВП у пациентов контрольной группы, то за время 20-дневного контроля она не менялась. Такая же тенденция наблюдалась и в отдаленные сроки (табл. 2).

У пациентов контрольной группы достоверных изменений лабораторных показателей воспалительной активности не выявлено.

АРТРО-АКТИВ®

СОВРЕМЕННОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ОСТЕОАРТРОЗА

Линия АРТРО-АКТИВ®:

- частично блокирует 5-липоксигеназу;
- помогает регулировать активность индукторов воспаления: подавляет активацию ядерного фактора NF-κB, MAP-киназ, снижает продукцию провоспалительных цитокинов, образование простагландина E2, лейкотриена B4 и ФНО-α;
- не имеет побочных эффектов, характерных для блокаторов ЦОГ.

АРТРО-АКТИВ® следует применять при:

- остеоартрозе (остеоартрите), в том числе гоноартрозе;
- остеохондрозе позвоночника.

Включение линии АРТРО-АКТИВ® в комплекс восстановительного лечения позволяет:

- уменьшить болевые ощущения и скованность в суставах;
- увеличить объем движений в суставах;
- уменьшить воспалительные изменения в суставах;
- повысить качество жизни больных с дегенеративными заболеваниями суставов и позвоночника.



Открытое акционерное общество Завод экологической техники и экопитания «ДИОД», Россия, 115114, г. Москва, ул. Дербеневская, д. 11А, тел.: (495) 258-9995 www.diod.ru

БАД. Не является лекарством. СРП № 77.99.11.3.Y.2332.3.09 СРП № RU.77.99.32.001.E.019078.06.11

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

АПРЕЛЬ VI МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ

12–13 апреля, Ярославль
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru. www.nc-i.ru

ДИТЯ И МАМА 2012

7-я специализированная выставка-форум
по вопросам акушерства, гинекологии и педиатрии
18–20 апреля, Самара, ВЦ им. П. Алабина
RTE-Групп
Тел./факс : (495) 921-44-07 - Москва,
(846) 270-41-00 - Самара
www.md.rte-expo.ru

XIX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

23–27 апреля, Москва, проспект Вернадского, д. 84
(здание РАГС)
Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования и
науки РФ, РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»
Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09
www.medlife.ru

МАЙ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРО-2012»

14-й международный Славяно-Балтийский
научный форум
14–16 мая, Санкт-Петербург, конгресс-центр
«Московский» отеля Holiday Inn «Московские Ворота»
(Московский пр., 97а, ст. м. «Московские Ворота»)
www.gastroforum.ru, www.gastroenterology.ru

«ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ»

IX Научно-практическая конференция
24–25 мая, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
www.infomedfarmdialog.ru

I СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ

СЕВЕРО-КАВКАЗСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА
24–25 мая, Ставрополь
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru. www.nc-i.ru

ИЮНЬ VII МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ

7–8 июня, Курск
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru. www.nc-i.ru

ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2012

Всероссийский Конгресс
4–5 июня, Москва
ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии»,
Минздравсоцразвития России
Тел.: (495) 483-21-01
E-mail: metod@pedklin.ru; rpac@pedklin.ru
www.cardio-rus.ru

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

реклама

После курса реабилитации был проведен дифференцированный анализ эффективности лечения в группах. У 76% больных I группы после 20-дневного курса лечения было отмечено «улучшение», при отсутствии случаев «ухудшения». Этот результат сохранялся у 56% пациентов спустя месяц и у 40% — спустя 3 месяца после выписки. Кроме того, курс сочетанного лечения способствовал снижению степени тяжести ГА, измеряемой по динамике индекса Lequesne. В I группе после 20-дневного курса реабилитации у 46,7% больных было отмечено уменьшение степени тяжести ГА. После курса сочетанного применения капсул и бальзама было отмечено улучшение степени функциональных нарушений у обследуемых больных по индексу NAQ: у 43,3% больных степень функциональных нарушений уменьшилась на одну степень. Наряду с этим определение эффективности терапии по индексу NAQ в I группе выявило «удовлетворительный» эффект. Важно отметить, что у пациентов I группы в конце курса лечения было отмечено снижение суточной дозировки НПВП на 17% ($p < 0,05$).

В контрольной группе после 20-дневного наблюдения у 40% больных было зарегистрировано «улучшение». Состояние остальных можно было оценить как «без перемен». При этом «улучшение» сохранялось только через 1 месяц после завершения исследования и лишь у 20% пациентов. После 2 недель наблюдения в этой группе позитивные изменения в соотношении больных по степени тяжести ГА (по индексу Lequesne) составили 16%. Количество больных с положительной динамикой степени функциональной недостаточности (по индексу NAQ) сократилось на 12%. В то же время эффективность реабилитации, определяемая с использованием индекса NAQ, во II группе не достигла минимальных клинических значений.

Таким образом, Артро-Актив вызывал реальные клинические эффекты у больных ГА и выступал синергистом основной терапии. Это проявлялось анальгетическим и противовоспалительным действием при отсутствии побочных эффектов. Результаты лечения в основной группе были достоверно выше, чем в контрольной. Это дает основание утверждать, что Артро-Актив является эффективным средством комплексной терапии ОА, может быть включен в программы лечения и реабилитации больных с дегенеративными заболеваниями суставов и позвоночника. ■

Литература

1. Ревматология. Клинические рекомендации под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 99–112.
2. Остеоартрит. Клинические рекомендации под ред. проф. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 176 с.
3. Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis Report or a task Force of Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // Ann. Rheum. Dis. 2003, 62: 1145–1155.
4. Sailer E., Schweizer S., Boden S. et al. Characterization of an acetyl-11-keto- β -boswellic acid and arachidonate-binding regulatory site of 5-lipoxygenase using photoaffinity labeling // Eur. J. Biochem. 1998, vol. 256, p. 364–368.
5. Strasser E. M., Wessner B., Manhart N., Roth E. The relationship between the anti-inflammatory effects of curcumin and cellular glutathione content in myelomonocytic cells // Biochem Pharmacol. 2005, vol. 70, № 4, p. 552–559.
6. Takada Y., Bhardwaj A., Potdar P., Aggarwal B. Nonsteroidal anti-inflammatory agents differ in their ability to suppress NF- κ B activation, of expression of cyclooxygenase-2 and cyclin D1, and abrogation of tumor cell proliferation // Oncogene. 2004, vol. 23, p. 9247–9258.
7. Jürmann N., Brigelius-Flohe R., Bol G. F. Curcumin blocks interleukin-1 (IL-1) signaling by inhibiting the recruitment of the IL-1 receptor-associated kinase IRAK in murine thymoma EL-4 cells // J. Nutr. 2005, vol. 135, p. 1859–1864.
8. Makarov V. G., Sikov A. N., Pozharitskaya O. N. et al. Preparation and investigation of oil cedar nuts // Phytomedicine. 2000, vol. 7, suppl. 11, p. 73.

Некоторые клинико-иммунологические аспекты патогенеза атопического дерматита и роль толл-подобных рецепторов

Е. С. Снарская, доктор медицинских наук, профессор

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

Ключевые слова: кожа, воспаление, аллергодерматоз, атопический дерматит, врожденный иммунитет, вторичная инфекция, микроорганизм, суперантиген, толл-подобные рецепторы, топическая терапия.

Атопический дерматит (АД) — хроническое воспалительное иммунозависимое состояние кожи, которое всегда усугубляется генетически наследуемым дефектом кожного барьера (потеря функции гена филагрина) и высокой склонностью кожи к инфекциям [1, 2].

Мультифакториальность патогенетических аспектов АД обуславливает многообразие клинических проявлений АД от островоспалительных до эритематозно-лихеноидных мучительно зудящих высыпаний с преимущественной локализацией на лице, шее, зоне декольте и конечностях. Распространенность АД в промышленно развитых странах в течение последних десятилетий возросла у детей в 2 раза (с 15% до 30%), у взрослых — в 5 раз (с 2% до 10%) [3].

В современных условиях особенностью АД является его раннее начало (с рождения) и увеличение тяжелых, торпидных к традиционной терапии, часто инвалидизирующих форм заболевания, прежде всего за счет быстрого присоединения вторичной бактериальной и грибковой инфекции.

Установлено, что преобладающее влияние на характер течения АД оказывает колонизация кожи больных патогенными и условно-патогенными микроорганизмами и осложняется инфекциями, вызванными прежде всего токсигенными штаммами *Staphylococcus aureus* (у 90% пациентов с АД, колонизирует поврежденную и здоровую кожу, по сравнению с таковым у 5% общей популяции (здоровые люди)), грибами рода *Malassezia*, дрожжеподобными грибами рода *Candida*, мицелиарными дерматофитами, вирусом простого герпеса и др. [2]. В качестве фактора, индуцирующего формирование сочетанных форм АД и тяжелого варианта его течения, может выступать эндотоксин грамотрицательных бактерий желудочно-кишечного тракта, имеющий высокую степень токсичности для человека. Продукты метаболизма бактерий, грибов или вирусных белков представляют собой суперантигены, вызывающие неспецифическую активацию Т-клеток. Число Т-клеток, взаимодействующих с суперантигенами, почти в 100 раз превосходит число Т-клеток, взаимодействующих с обычным антигеном, при этом CD4+ Т-клетки выделяют большое число цитокинов, способных оказать токсическое действие на организм хозяина [4].

Изучение характера ответа врожденного иммунитета организма на инфекцию и его способности активировать адаптивные возможности иммунной системы позволяет по-новому оценить тактику микроорганизмов, ускользающих от иммунного контроля, и осветить новые аспекты патогенеза АД, а значит, и расставить приоритеты в терапевтической тактике [5].

Известно, что микробная инфекция может оказывать провоцирующее влияние в манифестации целого ряда аллергодерматозов, значительно осложняя течение, что особенно наглядно при АД.

Сегодня проводятся исследования механизмов реализации врожденного иммунитета, выявляющих роль определенного вида паттерн-распознающих рецепторов — толл-подобных рецепторов (TLR) (англ. Toll-like receptor; от нем. toll — замечательный) барьерных органов (кожи и слизистой) в патогенезе атопического дерматита. В настоящее время известно более 13 разновидностей TLR, каждый из которых способен распознавать свой

«образ», характерный для определенных групп микроорганизмов. Мутации в генах этих рецепторов увеличивают вероятность инфекционных заболеваний, а также хронических воспалительных болезней [5, 6]. Исследования TLR выявили их ключевую роль в детекции патогенных микроорганизмов, вторгающихся в барьерные ткани человека, и реализации ранних механизмов врожденного иммунитета [6, 7].

В эпидермисе TLR экспрессируются на эпителиоцитах, кератиноцитах, клетках Лангерганса, принимая непосредственное участие в формировании антимикробного ответа. При АД пептидогликаны клеточной стенки *S. aureus* индуцируют продукцию кератиноцитами медиаторов воспаления и комплекса провоспалительных цитокинов, стимулирующих большинство этапов воспаления. В ходе изучения экспрессии TLR при АД установлено, что именно дисфункция в сигналах TLR 2-го типа (TLR2) является причиной стафилококковой персистенции у пациентов, являющейся результатом нарушения индукции антимикробных пептидов [5–7]. Подобно другим иммунокомпетентным заболеваниям, патофизиология АД вовлекает Th2-тип иммунного ответа, а чрезмерная активация Th2-профиля цитокинов, поддерживаемая TLR, приводит к перевесу провоспалительных цитокинов и инициации хронизации процесса с увеличением аутоиммунного компонента [7, 8]. Таким образом, TLR активируют не только врожденный, но и адаптивный иммунитет.

Ослабление функций TLR2 у пациентов с АД способствует распространению высыпаний и может являться причиной рецидивов стафилококковой инфекции.

Сенсибилизация к липофильным грибам рода *Malassezia furfur* также является одним из важных факторов в патогенезе АД, особенно если учесть типичную локализацию высыпаний при АД — кожа лица, шеи, зоны декольте. Установлено, что воспаление, вызванное дрожжевыми грибами разновидности *Malassezia*, активирует те же рецепторы — TLR2.

Кератиноциты, инфицированные *M. furfur*, активизируются, экспрессируют молекулы адгезии, хемокины, которые способствуют хемотаксису эозинофилов и Th2-лимфоцитов, приводя к хронизации дерматоза [7, 9].

Кератиноциты обладают способностью отвечать на любые бактериальные, грибковые или вирусные патогены, повреждающие роговой слой, вырабатывая два важных класса эндогенных пептидов: бета-дефенсинов и кателицидинов. Бета-дефенсин 1 (hBD1) экспрессируется в норме, экспрессия бета-дефенсина 2 (hBD2) повышается при антигенной стимуляции [9]. Исследования in vitro выявили связь между высвобождением бета-дефенсина 2 и уничтожением *S. aureus* [7, 8], что демонстрирует важность роли hBD2 на первых этапах защиты от этого микроорганизма.

Таким образом, выявленные нарушения в сигнальном пути TLR2-рецепции и уровне высвобождения бета-дефенсина 2 являются важными и, возможно, определяющими звеньями в сложном многоступенчатом механизме патогенеза АД [7, 9]. Отсюда становится очевидным, что активация и восстановление TLR2-опосредованных реакций у больных с АД способствует профилактике присоединения вторичной инфекции. Несмотря на то, что точная роль TLR2 в патофизиологии АД сегодня находится в стадии более детального изучения, значение дисфункции TLR2 в патогенезе развития тяжелых форм дерматоза уже очевидно.



Рис. 1. Больная И., 23 года. Диагноз: atopический дерматит средней степени тяжести, осложненный вторичной инфекцией. До лечения

Создание активных препаратов, способных модулировать немедленный иммунный ответ, основанный на TLR-регуляции, может выявить новые пути в патогенетическом обоснованном лечении хронических воспалительных заболеваний кожи, осложненных микроорганизмами, такими *S. aureus* или *M. furfur* [5, 7, 8].

Разработана серия средств лечебного ухода гамма Cu-Zn+, содержащих инновационный эксклюзивный TLR2-Regul Complex, который получен путем соединения экстракта растения семейства Umbelliferae с синтетическим липидом. In vivo показано, что комплекс способен модулировать ответ TLR 2-го типа в коже при воспалении, вызванном *S. aureus* и *M. furfur*, а также увеличивать продукцию бета-дефенсинов при воспалении, вызванном *S. aureus* [6, 7].

Гамма Cu-Zn+ (гель, крем и спрей) предназначена для гигиены и ухода за раздраженной, atopической кожей с высоким риском вторичного инфицирования у новорожденных, детей и взрослых.

Все средства ухода Cu-Zn+ оздоравливают, успокаивают и уменьшают раздражение кожи, вызванное пролиферацией бактерий, благодаря синергическому действию запатентованного комплекса TLR2-Regul Complex, глюконов меди и цинка и Термальной воде Урьяж. Входящие в состав продуктов медь (Cu) и цинк (Zn) оздоравливают, нормализуя баланс микрофлоры эпидермиса.

Гель Cu-Zn+ очищает и оздоравливает кожу благодаря ультрамягкой очищающей основе без мыла и консервантов. Применяется для лица и тела в качестве ежедневного гигиенического ухода.

Крем Cu-Zn+ успокаивает, восстанавливает барьерную функцию кожи. Обладает маслянистой текстурой, не содержит консервантов.



Рис. 2. Та же больная, после лечения Гамма Cu-Zn+

Предназначен для ухода за раздраженной atopической кожей лица и тела (трещины ягодичных зон).

Спрей Cu-Zn+ успокаивает, оздоравливает, абсорбирует избыток влаги и подсушивает мокнущие участки и зоны мацерации (складки кожи, подмышечные впадины, локтевые и подколенные сгибы, ягодичные зоны).

Все препараты, содержащие TLR2-Regul complex, способны быстро регулировать процесс воспаления, вызванный микроорганизмами *S. aureus* или *M. furfur*, путем модуляции ответа TLR2 в коже, который направлен на ограничение их

роста и размножения и рекомендуется в комплексной терапии хронических дерматозов, осложненных вторичной инфекцией, в частности atopического дерматита [5–7].

Под нашим наблюдением находилось 15 пациентов в возрасте от 18 до 38 лет, из них 8 мужчин и 7 женщин с диагнозом «atopический дерматит средней степени тяжести течения» со среднегрупповым показателем дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС) $18,3 \pm 2,3$. Из клинических особенностей исследуемой группы пациентов следует отметить преобладающую локализацию типичных поражений на коже задней поверхности шеи, в аурикулярных и периаурикулярных зонах (рис. 1), локтевых и коленных сгибах, на сгибательных поверхностях лучезапястных суставов, тыле кистей в виде зудящих эритематозно-lichenoidных высыпаний и участками поражения кожи с мокнутием и трещинами.

Все пациенты получали терапию, предусмотренную стандартами, а в качестве базового ухода пациентам были предложены средства лаборатории Урьяж гамма Cu-Zn+ с TLR2-Regul Complex.

Через 7 дней регулярного применения средств линии отмечена устойчивая положительная динамика в виде эпителизации участков мокнутия и раздражения кожи, через 14 дней — нормализация цвета и качества кожи, отсутствие признаков инфицирования (рис. 2). Общеклиническая оценка результатов констатирована нами как значительное улучшение, приводящее к выраженной клинической ремиссии, при этом средний показатель ДИШС через 3 недели составил $6,3 \pm 1,4$, что констатирует регресс более 65% клинических проявлений. Таким образом, результаты исследования подтверждают эффективность инновационных средств гаммы Cu-Zn+ с TLR2-Regul Complex в топической терапии atopического дерматита, патогенетически обладающего высоким риском инфицирования, и могут быть использованы в составе комплексной терапии АД. ■

Литература

1. Кожные и венерические болезни: справочник / Под ред. О. Л. Иванова. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007. С. 28–29.
2. Кочергин Н. Г., Черникова Е. А., Билалова У. Г. и др. Atopический дерматит открытых участков и малассезиозная инфекция // Росс. журн. кож. и вен. болезней. 2011. № 2, с. 31–33.
3. Ольшавовская А. О., Бабкин А. В., Грашин Р. А. и др. Биохимические показатели крови, коррелирующие с тяжестью течения atopического дерматита // Российский журн. кож. и вен. болезней. 2012, № 1. С. 35–37.
4. Бурмистер Г. Р., Пецуро Н. Р. Наглядная иммунология / Пер. с англ. под ред. проф. Л. В. Козлова. М.: Бином, 200. С. 46.
5. Снарская Е. С., Кряжева С. С., Лавров А. А. Роль толл-подобных рецепторов (TLR) активаторов врожденного иммунитета в патогенезе ряда дерматозов // Росс. журн. кож. и вен. болезней. 2012, № 2, с. 9–12.
6. Ionescu M. A., Baroni A. S., Brambilla L. E. // Ital. Dermatol. Venerol. 2011, 146 (3), p. 182–189.
7. Ionescu M. A. Lecture at Russian Dermatology Congress, Saint Petersburg, October 3, 2011.
8. Катунина О. Р., Резайкина А. В., Клыхалова О. И. Роль распознающих рецепторов в инициации иммунного воспаления в коже больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. 2010, № 5, с. 84–91.
9. Сорокина Е. В., Масюкова С. А. Роль толл-подобных рецепторов в патогенезе некоторых дерматозов // Клиническая дерматология и венерол. 2011, № 5, с. 13–17.

URIAGE

EAU THERMALE

Гамма CU-ZN+

Уход для раздраженной кожи

Инновационный
противовоспалительный
комплекс



Крем



Очищающий гель



Спрей со смектитом

URIAGE

EAU THERMALE

Source de Soins

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

Тел.: (495) 721-36-65, www.afarm.ru

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	22.05–19.06	1 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	03.05–29.06	2 мес
Актуальные вопросы дерматологии и дерматоонкологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	21.05–18.06	1 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра неотложных состояний в клинике внутренних болезней, Москва	Терапевты	30.04–27.06	2 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	14.05–25.06	1,5 мес
Профилактическая кардиология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	02.05–28.06	2 мес
Современные вопросы ревматологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра ревматологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	15.05–26.06	1,5 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра терапии, Москва	Терапевты	14.05–25.06	1,5 мес
Ожирение	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра эндокринологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	06.06–20.06	0,5 мес
Клиническая аллергология и иммунология	МГМСУ, кафедра клинической аллергологии и иммунологии ФПДО, Москва	Аллергологи-иммунологи	04.05–30.06	2 мес
Избранные вопросы клинической иммунологии	МГМСУ, кафедра клинической иммунологии л/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	14.05–09.06	1 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, преимущественно передающихся половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	02.05–30.05	1 мес
Кардиология	МГМСУ, кафедра кардиологии ФПДО, Москва	Кардиологи	10.05–05.07	2 мес
Педиатрия	МГМСУ, кафедра педиатрии, Москва	Педиатры	19.05–30.06	1,5 мес
Диагностика и лечение болезней суставов	МГМСУ, кафедра ревматологии ФПДО, Москва	Врачи лечебных специальностей	14.05–09.06	1 мес
Вопросы терапии	МГМСУ, кафедра терапии № 2 ФПДО, Москва	Терапевты	08.05–04.07	2 мес
Актуальные вопросы эндокринологии	МГМСУ, кафедра эндокринологии и диабетологии л/ф, Москва	Эндокринологи	14.05–25.06	1,5 мес
Педиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра педиатрии и школьной медицины, Москва	Педиатры	07.05–29.06	1 мес
Акушерство и гинекология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	14.05–22.06	1,5 мес
Терапия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра общей терапии, Москва	Терапевты	07.05–28.06	2 мес
Диетология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра диетологии и нутрициологии, Москва	Диетологи	14.05–08.06	1 мес
Кардиология	РМАПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	15.05–11.06	1 мес
Ревматология	РМАПО, кафедра ревматологии, Москва	Ревматологи	03.05–31.05	1 мес
Детская эндокринология	РМАПО, кафедра детской эндокринологии, Москва	Эндокринологи	14.05–09.06	1 мес
Методы диагностики и терапии аллергических заболеваний	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	04.05–01.06	1 мес

Энбрел

растворимый рецептор к ФНО

безопасно остановит заболевание
на годы, а не на недели



Анкилозирующий
спондилит



Ювенильный
идиопатический
полиартрит



Ревматоидный
артрит



Псориатический
артрит



- Сохраняет эффективность без увеличения дозы препарата^{3,4}
- Стабильно эффективен и безопасен при повторных курсах терапии^{2,5}
- Низкий риск развития туберкулеза⁶

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел (лиофилизат), утверждена РЗН 23.07.2009 г., рег. уд. ЛСР-006031/09 от 23.07.2009 г. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел (готовый раствор), утверждена РЗН 19.08.2009 г., рег. уд. ЛСР-006652/09 от 19.08.2009 г. 3. Wyeth DOF/CRS 71744/22.29.31.33.36 4. Weinblatt ME, Genovese MC, Bathon JM, et al. Poster presented at: the American College of Rheumatology (ACR), October 24-29, 2008; San Francisco, CA 5. Brandt J. et al. Rheumatology 2005; 44:342-348 6. F.Tubach et al. Arthritis&Rheumatism Vol.60, NO.7, July 2009, p 1884-1894 7. Wyeth DOF IMS MIDAS Global Database, 1Q2009

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Раствор для подкожного введения в виде одноразового шприца с готовым раствором. 1 мл раствора содержит 50 мг этанерцепта. Данная лекарственная форма предназначена для пациентов с массой тела более 62,5 кг. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки, и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО.

Показания к применению

Ревматоидный артрит средней и высокой степени тяжести, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический полиартрит у детей с 4-х лет, псориаз у взрослых и детей с 8 лет.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы; сепсис или риск возникновения сепсиса; активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции (в т.ч. туберкулез); беременность и период лактации.

Меры предосторожности

Больные должны обследоваться на наличие инфекций до назначения Энбрела, в ходе лечения и после окончания курса терапии Энбрелом. Прием Энбрела следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. До назначения

Энбрела все больные должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. В случае диагностики активного туберкулеза Энбрел назначаться не должен. Диагноз неактивного туберкулеза предполагает назначение стандартной противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом.

Способ применения и дозы

Энбрел вводится подкожно. У пациентов с массой тела менее 62,5 кг следует использовать лиофилизат для приготовления раствора. Рекомендуемая доза у взрослых пациентов составляет 50 мг 1 раз в неделю.

Побочное действие

Очень часто (>1/10): инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи), местные реакции после инъекций (включая кровотечение, образование подкожной гематомы, эритему, зуд, боль, припухлость).

Условия хранения

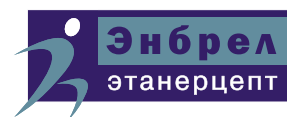
Хранить при температуре от 2 до 8°C. Не замораживать.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США):
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

На правах рекламы.



ENB-10-09

Мощное средство против сухого кашля

РЕГ. УД, П № 011631/01 ОТ 01.04.2011 РЕКЛАМА

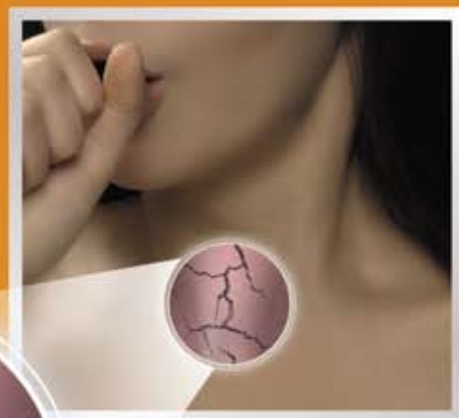
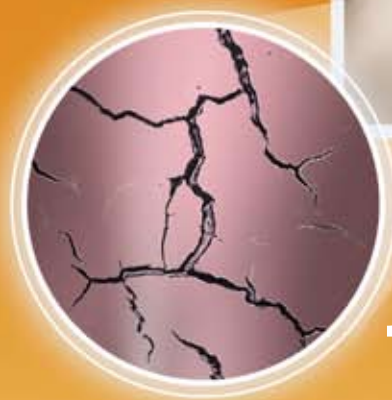


Синекод®

БУТАМИРАТА ЦИТРАТ

- Эффективно устраняет сухой кашель (даже при коклюше)
- Достигает максимального эффекта уже после первого применения*
- Обладает высоким профилем безопасности
- Эффективность не снижается при длительном применении
- Не содержит кодеина

* Матераци Ф., Капано П., Д'Урсо Б., Виско А.
Терапевтические возможности бутамирата цитрата
Медицинский журнал Италии 229-232;143/4;1984



1x



 NOVARTIS

Новartis Консьюмер Хелс,
Швейцария

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ