

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 8 2012

Симпозиум



УРОНЕФРОЛОГИЯ

Коллоквиум



ПЕДИАТРИЯ. НЕОНАТОЛОГИЯ

- Инфекция мочевых путей • Хроническая болезнь почек • Нефропатии при целиакии
- Состояние поджелудочной железы у детей с метаболическим синдромом • Коррекция дефицита железа • Современные макролиды в лечении тонзиллита • Профилактика железодефицитных состояний у детей старше года • Ацетонемия и билиарная недостаточность у детей • Диагностика и лечение легочного сердца • Целиакия: новые подходы к диагностике • Острые респираторные инфекции • Выбор оптимального жаропонижающего средства • Диетопрофилактика пищевой аллергии

Актуальная тема

- Между верой и знанием (часть 2) • Микозы стоп • Мастоцитоз
- Терапия остеоартроза

Из практики

- Наука и искусство облегчения страдания больного в последние дни жизни

Клиническая фармакология

- Азитромицин в педиатрической практике

Новости фармрынка

- Новая Левитра — новая эра в лечении эректильной дисфункции

Клинические исследования

- Терапия хронического простатита • Применение наружной формы интерферона • Кашель в практике педиатра

ISSN 1560-5175



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

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 200 мг/5 мл, 100 мг/5 мл; капсулы 250 мг №6; таблетки 500 мг №3, 125 мг №6; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг №5.



ОРИГИНАЛЬНЫЙ АЗИТРОМИЦИН УМНОЕ РЕШЕНИЕ, БЕРЕЖНОЕ ОТНОШЕНИЕ



МАКСИМАЛЬНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ В
ОЧАГАХ
инфекции^{1,2}

УНИКАЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА ПОЗВОЛЯЕТ СУМАМЕДУ МАКСИМАЛЬНО
КОНЦЕНТРИРОВАТЬСЯ В ИНФИЦИРОВАННЫХ ТКАНЯХ И ОЧАГАХ ИНФЕКЦИИ¹.

СУМАМЕД® РАССЧИТАН НА КОРОТКИЙ 3-5-ДНЕВНЫЙ КУРС ПРИЕМА,
ПРИ ЭТОМ ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ ПРОДОЛЖАЕТСЯ 10 ДНЕЙ¹.

СУМАМЕД® – ВЫСОКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И НИЗКАЯ АЛЛЕРГОГЕННОСТЬ³.

1. FOULDS G, JOHNSON R: SELECTION OF DOSE REGIMENS OF AZITHROMYCIN // ANTIMICROB CHEMOTHER 1993; 31 (SUPPL E): 39-50

2. AMSDEN GW: PHARMACOLOGICAL CONSIDERATIONS IN THE EMERGENCE OF RESISTANCE // INT J ANTIMICROB AGENTS 1999; 11 (SUPPL 1): S7-S14.

3. МИЗЕРНИЦКИЙ Ю.Л. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ПЕДИАТРИИ, ПЕДИАТРИЯ 3.2011, CONSILIUM MEDICUM, С. 44-47.



Призвание — любить!

Регистрация: Товарный знак

TEVA

Мы делаем
здоровье
доступным
во всем мире

The Practitioner Лечащий Врач

№8/24.09.2012

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. 406,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 923

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

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

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

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

Иллюстрации — FotoLia.com

**ПРЕЗИДЕНТ**

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина

**Уважаемые коллеги и друзья!**

Тематический номер по педиатрии всегда очень востребо-
ван нашими читателями. Мы помним, что врачи-педиатры
любят наш журнал и являются постоянными нашими чита-
телями. Что их ждет интересного в этом номере? Во-первых,
хотела бы обратить внимание на статью проф. С. В. Бельмера
«Целиакия: исходы и новые подходы к диагностике». Вторая
статья, которая не останется без внимания,— это ста-
тья Леонида Игоревича Агапитова «Диагностика и лечение
легочного сердца у детей». Леонид Игоревич недавно защи-
тил докторскую диссертацию, и я от имени всего коллек-
тива журнала «Лечащий Врач» сердечно поздравляю его
с этим важным событием. В рубрике «Актуальная тема»
опубликована статья нашего нового автора Ю. Г. Халиулина
«Мастоцитоз: клинические проявления, методы диагности-
ки и тактика ведения пациентов». Заболевание встречается
довольно редко и обусловлено накоплением и пролифераци-
ей тучных клеток. Статья иллюстрирована многочисленными
фотографиями, которые, я надеюсь, помогут врачам поста-
вить правильный диагноз.

Я желаю вам всем увлекательного чтения!

*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/
Е. И. Краснова /Новосибирск/
Я. И. Левин /Москва/
М. А. Ливзан /Омск/
Е. Ю. Майчук /Москва/
Д. Ш. Мачарадзе /Москва/
С. Н. Мехтеев /С.-Петербург/
Ю. Г. Мухина /Москва/
Ч. Н. Мустафин /Москва/
А. М. Мкртумян /Москва/
С. В. 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.

Сентябрь 2012, № 8

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

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Актуальная тема

Из практики

Клиническая фармакология

Новости фармрынка

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Инфекция мочевых путей и ее лечение в возрастном аспекте/ В. М. Ермоленко, Н. Н. Филатова, А. В. Малкоч	8
Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек — обзор современных исследований/ Е. В. Шутов	12
Нефропатии при целиакии/ А. В. Малкоч, С. В. Бельмер	19
Под стекло/ В помощь практикующему врачу	22
Состояние внешнесекреторной и внутрисекреторной функций поджелудочной железы у детей с метаболическим синдромом/ Т. А. Бокова, Г. В. Римарчук	24
Коррекция дефицита железа у детей/ Н. Г. Колосова	28
Возможности современных макролидов в лечении тонзиллита в детском возрасте/ Ю. Л. Солдатский	32
Новый взгляд на профилактику железодефицитных состояний у детей старше года/ В. Ю. Ярцева, Ю. С. Абросимова	37
Кознзимное ацетилирование и уровень свободных жирных кислот крови у детей с ацетонемией и билиарной недостаточностью/ Ф. Н. Рябчук, З. И. Пирогова	42
Диагностика и лечение легочного сердца у детей/ Л. И. Агапитов	47
Целиакия: исходы и новые подходы к диагностике/ С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина	56
Противовирусная терапия острых респираторных инфекций у детей/ В. А. Булгакова	61
Выбор оптимального жаропонижающего средства в педиатрической практике/ Е. А. Ушкалова	66
Оценка эффективности гипоаллергенной молочной смеси в диетопрофилактике пищевой аллергии у детей грудного возраста/ Н. А. Григорьева, Н. В. Саввина	70
Между верой и знанием: официальная, альтернативная и комплементарная медицина в лечении астмы и аллергии (часть 2)/ Н. Г. Астафьева, Д. Ю. Кобзев	74
Общеклиническое значение проблемы заболеваемости микозами стоп и их эффективного лечения (обзор)/ Н. П. Малишевская	78
Мастоцитоз: клинические проявления, методы диагностики и тактика ведения пациентов/ Ю. Г. Халиулин	83
Ацеклофенак в терапии остеоартроза/ Е. П. Шарапова, Е. А. Таскина, Т. А. Раскина, И. Б. Виноградова, О. Н. Иванова, Л. В. Меньшикова, Л. И. Алексеева	90
Наука и искусство облегчения страдания больного в последние дни жизни/ Е. С. Введенская	96
Новые направления клинического использования азитромицина в педиатрической практике/ И. В. Андреева, О. У. Стецюк	101
Новая Левитра — новая эра в лечении эректильной дисфункции/ А. Л. Верткин, Л. Ю. Моргунов	106
Актуальные аспекты терапии хронического простатита/ Е. В. Кульчавеня	110
Эффективность применения наружной формы интерферона при реабилитации часто болеющих детей/ З. С. Макарова, В. А. Доскин, В. В. Малиновская, В. В. Парфенов	114
Кашель в практике педиатра/ М. В. Лебедева	117
Последипломное образование	120

Мечты детей о будущем

С 5 по 11 сентября 2012 года в Российской академии художеств прошла выставка 44 работ детей, больных муковисцидозом, которые были отобраны жюри в полуфинале конкурса «Звездная кисточка».

В своих рисунках дети выразили мечты о будущем, не ограниченном рамками заболевания.

Жюри конкурса, куда вошли представители Межрегиональной общественной организации «Помощь больным муковисцидозом», Регионального благотворительного общественного фонда «Качество жизни», Российской академии художеств и компании Abbott, провело отбор полуфиналистов в период с июля по август 2012 года. Всего на конкурс поступило 76 работ из разных городов России. Участники конкурса были разделены на 4 возрастные группы: от 3 до 6 лет, от 7 до 10 лет, от 11 до 15 лет и от 16 до 18 лет.

«В конкурсе «Звездная кисточка» участвовало более 70 работ, выполненных акварелью, карандашом, гуашью и масляными красками. Приятно осознавать, что наш конкурс воодушевил ребят на творчество и дал им возможность продемонстрировать свои способности и талант другим людям», — говорит Ирина Мясникова, председатель правления межрегиональной общественной организации «Помощь больным муковисцидозом».

Жюри выбирало лучшие работы, оценивая уровень художественного исполнения, оригинальность идеи, композицию и подход к цвету.

«В своих картинах дети с этим наследственным заболеванием отразили темы, которые важны для всех детей: семью, хобби, желаемые профессии. Некоторые рисунки произвели на меня глубокое впечатление не только своим талантливым исполнением, но и искренностью и надеждой, которой наполнены работы. Мы все можем поучиться у этих детей их увлеченности, творческому видению и искреннему желанию сделать мир лучше. По моему опыту, занятия изобразительным искусством помогают сохранить мужество и оптимизм людям с тяжелыми заболеваниями», — говорит Лев Шепелев, вице-президент Российской академии художеств.

Организаторы конкурса надеются, что экспозиция работ в Российской академии художеств поможет привлечь внимание широкой общественности к трудностям, с которыми сталкиваются люди, больные муковисцидозом. На сегодняшний день люди, страдающие этим заболеванием, нередко оказываются в изоляции как по причине слабого здоровья, так и из-за неоднозначного отношения к ним окружающих вследствие низкой информированности о муковисцидозе. По опыту пациентской организации, люди часто не знают о природе и способе передачи болезни и боятся заразиться, что служит препятствием для общения с больными муковисцидозом.

«Мы гордимся тем, что поддерживаем эту важную социальную инициативу, призванную помочь детям с муковисцидозом преодолеть социальные барьеры, связанные с заболеванием, и повысить информированность российского общества», — говорит Леонид Паршенков, генеральный директор компании Abbott в России. — Многие из того, о чем мечтают дети и что они выразили в своих рисунках, можно осуществить благодаря современной медицине и надлежащему уходу».

Итоги конкурса «Звездная кисточка» будут объявлены в декабре 2012 года. Главным призом станет участие в пятидневном мастер-классе живописи в одной из московских художественных галерей в 2013 году, где победители конкурса смогут повысить уровень своего мастерства.

Мужское здоровье должно стать престижным, как хорошая машина или часы

В августе состоялся круглый стол с участием директора бизнеса рецептурных брендов компании Teva Сергеем Белобородовым и главного уролога Департамента здравоохранения города Москвы, профессора Армаиса Альбертовича Камалова, в рамках которого обсуждались причины возникновения эректильной дисфункции, действие лекарственных препаратов и БАДов, открытие мужских консультаций и т. д.

«Эректильная дисфункция — это в первую очередь системная проблема всего организма. Еще 20 лет назад мы бы говорили, что это не что

иное, как психогенное заболевание, и требует лечения у психотерапевтов. Но на сегодняшний день 70% — это сосудистые нарушения, что требует комплексного подхода к лечению пациентов», — начал свою речь профессор, член-корреспондент РАМН Армаис Альбертович Камалов.

Исследование показало, что возраст мужчины достаточно сильно коррелирует с тем, как он относится к проблеме эректильной дисфункции и какие методы лечения предпочитает. Чем старше становится мужчина, тем серьезнее и ответственнее он подходит к выбору сценария лечения, прибегая к действию медикаментозных препаратов.

Говоря о таких препаратах, как БАДы, урологи России не могут подтвердить эффективность действия БАДов. Необходимо проведение исследований и доказательная база, которую большинство подобных препаратов не имеет. «БАДы, при всей их полезности, не имеют такой эффективности при сравнении с оригинальными молекулами, с отдельными препаратами лекарственного характера. Эти препараты не лечат при органических нарушениях, они действуют только как симптоматический препарат», — считает Армаис Альбертович.

В рамках выборки среди пользователей отчетливо просматривается положительное отношение к брендированным ED-препаратам: приоритетной важностью для них обладают известность марки и ее качество (состав и предполагаемый эффект), подтвержденное опытом (своим или других пользователей).

В рамках исследования проводился сравнительный анализ восприятия пользователями некоторых основных медикаментозных препаратов для лечения эректильной дисфункции. Опрос показал, что свойства идеального ED-препарата в представлении аудитории укладываются в единую понятную логику: безопасный — надежный — удобный для приема — не нарушающий естественной природы процессов — с разумной ценой.

Сложно подвергнуть сомнению тот факт, что полноценная жизнь мужчины зависит от готовности вовремя обратить внимание на состояние своего здоровья и попытаться предупредить симптомы возникновения эректильной дисфункции. Безусловно, выбор действенного метода лечения зависит исключительно от индивидуальных предпочтений и потребностей мужчины. Поэтому профессор А. А. Камалов уверен, что крайне важно сделать все, чтобы здоровье стало престижным, как хорошая машина или часы.

Сепсис: новые стандарты диагностики

Москва, 27 июня 2012 года. На базе Городской клинической больницы № 61 г. Москвы при поддержке Московского отделения Российского общества хирургов и врачей клинических фармакологов г. Москвы совместно с Межрегиональным союзом общественных объединений «За социальную безопасность» состоялся круглый стол, посвященный передовому опыту диагностики инфекций кровотока.

В рамках круглого стола с докладами выступили ведущие представители практической хирургии и клинической фармакологии: Шулуто А. М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 МГМУ им. И. М. Сеченова, председатель Московского регионального отделения Российского общества хирургов; Яковлев С. В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии МГМУ им. И. М. Сеченова, вице-президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов; Майкл Тоунс (США), доктор медицины, вице-президент направления «Международная медицина», БД «Диагностические системы» и другие.

Сепсис — тяжелое инфекционное заболевание человека, которое развивается как системная воспалительная реакция при попадании в кровь инфекционных агентов и характеризуется тяжелым прогрессирующим течением. Попадание инфекционных агентов в кровеносное русло может произойти либо при генерализации какой-либо местной инфекции, либо при занесении микроорганизмов извне при оперативных вмешательствах, катетеризации вен и других медицинских манипуляциях. Несмотря на возросшие возможности антибактериальной и противогрибковой терапии показатель летальности при сепсисе остается

ОФОРМИТЕ ПОДПИСКУ И ПОЛУЧИТЕ полезный аксессуар для автомобиля!



**Главный приз — АВТОМОБИЛЬНЫЙ
ВИДЕОРЕГИСТРАТОР RITMIX AVR-670**
будет разыгрываться
между всеми подписчиками месяца

**Каждый двадцатый подписчик месяца
получит АВТОМОБИЛЬНЫЙ
ВИДЕОРЕГИСТРАТОР RITMIX AVR-470**

Ritmix WWW.RITMIXRUSSIA.RU

Чтобы принять участие в акции:

Оплатите квитанцию любым
удобным Вам способом:

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

Укажите в квитанции адрес доставки,
ФИО и контакты подписчика.

Сроки проведения акции:
с 1 сентября по 1 ноября 2012 г.

В акции августа победителями стали:

Якименко Марина Валерьевна (Москва),
Калмыкова Ирина Георгиевна (Екатеринбург),
Брусницына Елена Викторовна (Екатеринбург).

Призы высылаются участникам на территории РФ по
почте в течение 1 месяца с момента окончания акции
после уточнения адресных данных. По желанию
победители могут забрать призы в редакции.



Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372

(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия"
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки АВ08
(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты плательщика)

Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка,
ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372

Форма № ПД-4

(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия"
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки АВ08
(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты плательщика)

Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка,
ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

достаточно высоким. Главная опасность сепсиса заключается в том, что он может протекать очень быстро, иногда молниеносно. На практике сепсис, лечение которого было начато слишком поздно, нередко приводит к смерти человека уже через несколько часов после появления первых симптомов. Разумеется, подобные последствия вызывают огромное беспокойство в научной среде, и именно поэтому сотни исследователей из разных стран мира работают над поиском новых методов, которые бы позволили вовремя выявить сепсис и свели бы к минимуму развитие серьезных осложнений.

При диагностике сепсиса у больных берутся образцы крови. Одним из самых важных диагностических тестов при сепсисе является гемокультивирование. Результаты гемокультивирования, однако, не всегда положительны у пациентов с сепсисом, что может быть связано с проблемами, имеющими отношение к выбору времени забора крови, метода гемокультивирования (ручной или автоматизированный) и такими факторами, как объем культивируемой крови, ранее начатая антимикробная терапия.

Выбор автоматизированного метода гемокультивирования гарантирует значительно более быструю и точную диагностику бактериемии и фунгемии и помогает клиницистам правильно определить тактику ведения пациентов с сепсисом.

Клинический и лабораторный институт стандартов (CLSI), ведущая всемирная некоммерческая организация по разработке стандартов, регламентирующих самые разные стороны деятельности клинических лабораторий, опубликовал новые стандарты «Принципы и процедуры гемокультивирования», где предложены оптимальные лабораторные процедуры выполнения и интерпретации результатов гемокультивирования, основанные исключительно на автоматизированной методике.

Региональные целевые программы как способ борьбы с наркоманией в России

26 июня 2012 года в Москве под эгидой Министерства здравоохранения и социального развития РФ и Общероссийской общественной организации «Российская наркологическая лига» состоялась акция, посвященная Международному дню борьбы с наркоманией. В рамках акции прошел симпозиум, на котором руководители и сотрудники наркологических учреждений страны рассмотрели проблемы лечения наркомании, совершенствование наркологической медицинской помощи, а также опыт внедрения в субъектах РФ региональных целевых программ, направленных на развитие современных методов лечения наркологических пациентов.

По данным экспертов Института экономики здравоохранения НИУ «Высшая школа экономики», материальный ущерб от алкоголизма и наркомании для государства совокупно оценивается в 1,4 трлн рублей, что составляет 3,5% ВВП. В связи с широкой распространенностью алкогольной и наркотической зависимостей среди населения РФ борьба с этими социально значимыми заболеваниями является приоритетным направлением деятельности государства. В 2009 году была утверждена и начала реализовываться Концепция по снижению злоупотребления алкоголем и профилактике алкоголизма, в 2010 году утверждена Стратегия государственной антинаркотической политики до 2020 года. С 2011 года Минздравсоцразвития начал программу модернизации наркологической службы, утвержден порядок оказания медицинской помощи наркологическим больным, в котором впервые профилактика, лечение и медико-социальная реабилитация отражены как единая система. Согласно поручению Президента РФ № Пр-1151 ГС, п. 5а, органам исполнительной власти было рекомендовано разработать региональные программы, предусматривающие комплекс мер, направленных на повышение эффективности оказания наркологической помощи населению. Таким образом, в соответствии с федеральными инициативами внедрение в субъектах РФ целевых программ с применением современных методов лечения и реабилитации наркологических больных представляется весьма актуальным.

Как отметила, выступая на симпозиуме, Потапчик Елена Георгиевна, старший научный сотрудник Института экономики здравоохранения НИУ «Высшая школа экономики», внедрению региональных целевых программ призвана способствовать тенденция к постоянному увеличению государственных расходов на здравоохранение в субъектах РФ по сравнению с расходами федерального бюджета. Так, в проекте бюджета РФ 2014 года федеральный бюджет по разделу «Здравоохранение» составляет 403,8 млрд рублей (исключая межбюджетные трансферты), при этом консолидированный бюджет субъектов РФ более чем в 2 раза выше и составляет 901,2 млрд рублей (исключая трансферты в бюджеты фондов ОМС). Также были впервые представлены данные, демонстрирующие значительный социально-экономический эффект от внедрения программы инновационного лечения пациентов с алкогольной зависимостью в Орловской области: более 70% пациентов, ранее не работавших или пропускавших работу, полностью восстановили трудовую деятельность, более 80% пациентов восстановили семейные отношения и стали принимать активное участие в воспитании детей.

В мейнстриме мировой биологии

Дальневосточный федеральный университет (ДВФУ) реализует проект по созданию лаборатории ДНК-диагностики. Новейшие молекулярно-генетические технологии позволяют определять предрасположенность к инфекционным и наследственным заболеваниям с максимальной быстротой и точностью.

Проект по внедрению на Дальнем Востоке новейших молекулярно-генетических технологий укрепит российскую отрасль биотехнологий: в масштабах страны ДНК-диагностика проводится только в нескольких федеральных медико-генетических центрах Санкт-Петербурга, Москвы, Томска и пока касается наиболее частых наследственных болезней.

Создаваемая лаборатория станет первой на Дальнем Востоке по определению роли и значимости генетических факторов предрасположенности к развитию инфекционных и наследственных заболеваний, а также будет оказывать медико-генетические консультации населению.

Оборудование этой лаборатории позволит внедрить на Дальнем Востоке новейшую молекулярно-генетическую технологию пиросеквенирования. Эта методика повышает скорость исследования нуклеотидной последовательности коротких фрагментов ДНК, определяющих предрасположенность к наследственным заболеваниям. В неполном перечне таких болезней — сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, нарушение липидного обмена, невынашивание беременности, предрасположенность к сахарному диабету и ожирению.

Технология пиросеквенирования позволяет значительно ускорить получение результатов анализов. В отличие от технологии секвенирования по Сэнгеру, когда результаты анализов приходится ожидать от трех до пяти дней, пиросеквенирование сокращает срок ожидания до нескольких часов. «Это более прогрессивная и эффективная технология, которая уже получила широкое распространение в мире», — подчеркивает руководитель проекта.

Высокоскоростная и высокоточная технология пиросеквенирования позволяет выявлять потенциальный генетический риск возникновения инфекционных и мультифакториальных заболеваний, диагностировать их на начальной стадии и прогнозировать течение заболевания.

Реализация проекта ДВФУ совместно с Медицинским объединением ДВО РАН и центром «Приморский» позволит не только вывести на региональный рынок услуги в клинической, спортивной и криминальной медицине, молекулярно-генетической диагностике и диагностике наследственных заболеваний. Создаваемая лаборатория ДНК-диагностики станет научно-образовательной базой для университета: здесь ученые ДВФУ смогут проводить исследовательские работы в области генетики, а студенты Школы биомедицины и Школы естественных наук — проходить практику. В конечном счете это еще одно перспективное место для трудоустройства выпускников биомедицинских и естественнонаучных направлений ДВФУ.

URIAGE

EAU THERMALE

КСЕМОЗ®

Мягкость и комфорт
при любых типах сухости кожи

При ксерозах любой этиологии

Новорожденные • Дети • Взрослые

Без ароматизаторов • Без парабенов • Без консервантов

КСЕМОЗ – универсальный крем-эмолянт

- восстанавливает кожный барьер
- увлажняет
- оказывает быстрое успокаивающее действие

КСЕМОЗ ЦЕРАТ – насыщенный крем

Уход при очень сухой коже

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

КСЕМОЗ СИНДЕТ –

пенящийся гель-крем
без мыла

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



Высокотехнологичная
формула



ω-3 - церамиды, ω-6 - церамиды
Фитостеролы

URIAGE

EAU THERMALE

Source of Care

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

Инфекция мочевых путей и ее лечение в возрастном аспекте

В. М. Ермоленко, доктор медицинских наук, профессор

Н. Н. Филатова, кандидат медицинских наук, доцент

А. В. Малкоч, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: дети, взрослые, беременные, инфекция, мочевые пути, пиелонефрит, факторы риска, возбудитель, возраст-ной аспект, зависимость от пола, расстройство мочеиспускания, боль, бактериурия, антибиотик.

Термином «инфекция мочевых путей» (ИМП) обозначают воспалительный процесс, локализующийся в различных отделах мочевыделительной системы. Выделяют инфекцию нижних (цистит, уретрит) и верхних мочевых путей (пиелонефрит, абсцесс и карбункул почки, апостематозный пиелонефрит). Пиелонефрит — инфекционно-воспалительный процесс, протекающий преимущественно в чашечно-лоханочной системе и интерстиции почки.

В структуре инфекционной заболеваемости ИМП занимает второе место, уступая лишь респираторным инфекциям, в то время как собственно пиелонефрит встречается во много раз реже. В структуре внутрибольничных инфекций доля ИМП может достигать 40%.

По возникновению выделяют внебольничные (возникающие в амбулаторных условиях) и нозокомиальные (развивающиеся после 48 ч пребывания пациента в стационаре) ИМП. В США на долю ИМП приходится более 7 млн визитов к врачу в год, из которых более 2 млн связаны с циститом, в то время как собственно пиелонефрит является причиной более 100 000 госпитализаций в год [14]. Около 15% всех амбулаторно назначаемых в США антибиотиков, общей стоимостью более 1 млрд долларов, выписываются по поводу ИМП [20]. Не менее 40% всех нозокомиальных инфекций обусловлены ИМП, вызванной в большинстве случаев катетеризацией мочевого пузыря [15, 20, 22].

По характеру течения ИМП делятся на неосложненную и осложненную. Неосложненная ИМП развивается, как правило, у людей без обструктивных уropатий и структурных изменений в почках и мочевыводящих путях. Осложненные инфекции возникают у больных с обструктивными уropатиями, мочекаменной болезнью, поликистозом почек, доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), на фоне катетеризации мочевого пузыря и/или при инструментальных (инвазивных) методах исследования, а также у больных с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, подагра, другие метаболические нарушения. У мужчин любые ИМП обычно трактуются как осложненные.

Пиелонефрит и ИМП — не равнозначные понятия, хотя клинически установить уровень, на котором протекает воспалительный процесс, особенно в амбулаторных условиях, бывает чрезвычайно сложно. Поэтому зачастую во многих странах предпочитают избегать топической диагностики, говоря о неосложненной, осложненной и рецидивирующей ИМП.

Частота ИМП в зависимости от возраста и пола
(цит. по Эрман М. В., 1997, с изм.) [10]

Таблица

Возраст	Частота, %	Пол (муж./жен.)
Новорожденные недоношенные	3,0	1,5:1,0
Новорожденные доношенные	1,0	1,5:1,0
Дошкольный	1,5–3,0	1:10
Школьный	1,2–2,5	1:10–30
Детородный	3,0–5,0	1:30–50

Эпидемиология. Распространенность ИМП зависит от возраста и пола (табл.). Если в первые 3 месяца жизни мальчики болеют в полтора раза чаще девочек, то в последующие месяцы эти показатели уравниваются, а к концу 1 года жизни частота ИМП среди девочек уже в 3–4 раза выше, чем у мальчиков. После первого года жизни встречаемость ИМП у девочек в десять и более раз превышает таковую у мальчиков. В целом распространенность ИМП в детской популяции составляет 20–22 случая на 1000 детей. Известно, что у 8% девочек и 2% мальчиков до семилетнего возраста отмечается хотя бы один эпизод ИМП, а в период от 0 до 2 месяцев жизни около 5% случаев фебрильной лихорадки обусловлены развитием острого пиелонефрита. В дальнейшем примерно у 30% детей с ИМП в течение первого года жизни отмечается ее рецидив. ИМП является самой частой причиной лихорадки неясного генеза у мальчиков до трех лет [2, 6, 10, 24]. Весомая доля случаев ИМП в детском возрасте, особенно у мальчиков, развивается на фоне различных морфофункциональных нарушений органов мочевой системы, поэтому мальчикам после одного эпизода, а девочкам после двух эпизодов ИМП показано полное нефроурологическое обследование.

Среди взрослой популяции женщины в 30–50 раз чаще, чем мужчины, страдают от ИМП, а в течение жизни до 60% женщин сталкиваются с эпизодом ИМП. У каждой четвертой пациентки этой возрастной группы в течение года ИМП рецидивирует [18]. В пожилом и старческом возрасте частота ИМП у женщин и мужчин постепенно сравнивается, что обусловлено развивающейся практически в 100% ДГПЖ, нарушающей уродинамику. В целом ИМП, включая пиелонефрит, регистрируется существенно чаще у женщин, чем у мужчин. И если острый пиелонефрит зачастую возникает у людей без почечного анамнеза, то развитию хронического процесса способствует наличие обструкции мочевых путей, аномалий и нарушения структуры почечной ткани. Предрасполагают к развитию пиелонефрита повторные эпизоды инфекции в нижележащих отделах мочевой системы, состояния, влияющие на иммунитет.

Факторы риска ИМП

- Нарушения уродинамики:
 - аномалии мочевыделительной системы;
 - пузырно-мочеточниково-почечный рефлюкс;
 - обструкция мочевых путей, нефролитиаз;
 - нефроптоз, аденома простаты;
 - гормональные контрацептивы (дистония мочеточника).
- Бессимптомная бактериурия.
- Нарушения обмена:
 - сахарный диабет, подагра;
 - анальгетическая нефропатия;
 - гиперкортицизм.
- Иммуносупрессия (лечение цитостатиками), миелома.
- Хронический алкоголизм.
- Возраст.
- Беременность.
- Атония кишечника.

Этиология. Неосложненные ИМП более чем в 95% случаев вызываются грамотрицательными микроорганизмами из семейства *Enterobacteriaceae*, причем основным возбудителем является *Escherichia coli*, названная в честь австрийского педиатра Теодора Эшериха (Theodor Escherich). *E. coli*, постоянный обитатель толстого отдела кишечника человека и животных, вызывает неосложненную ИМП в 80–90% случаев. Значительно реже при неосложненной ИМП выделяют *Staphylococcus saprophyticus* (3–5%), *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* и др.

При осложненной ИМП частота выделения грамотрицательной флоры снижается до 60%, а *E. coli* до 30%. В то же время чаще встречаются другие возбудители — *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., грибы (преимущественно *Candida albicans*). Карбункул почки (кортикальный абсцесс) в 90% вызывается *Staphylococcus aureus*, основными возбудителями апостематозного нефрита, абсцесса почки с локализацией в медулярном веществе являются *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.

Со стороны макроорганизма имеется ряд факторов, препятствующих инфицированию мочевых путей. К ним относятся:

- протяженность уретры и секрет предстательной железы у мужчин и вагинальный секрет у женщин, ингибирующие размножение бактериальной флоры;
- удаление при мочеиспускании инфицированной мочи и смыв микробов со стенок мочевого пузыря, везикоуретральные клапаны, низкий pH и колебания осмолярности мочи, высокое содержание мочевины и органических кислот;
- наличие гликозаминогликанов на поверхности мочевого пузыря и присутствие в подслизистом слое макрофагов;
- присутствие в моче иммуноглобулина А и белка Тамма—Хорсфалла с остатками маннозы на поверхности, с которыми реагируют фимбрии *E. coli*.

Патогенез. Попадание микробов в мочевую систему возможно гематогенным и лимфогенным путем, однако чаще всего ИМП развивается при восходящем распространении из уретры бактерий кишечной группы.

У девочек и женщин важную роль в инфицировании мочевых путей играют особенности строения наружных половых органов и уретры. Близость наружного отверстия мочеиспускательного канала к анальному отверстию и влагалищу объясняет практически 100% микробное обсеменение дистальных отделов уретры, а малая длина и относительно большой диаметр допускают проникновение инфекции в мочевой пузырь. В связи с этим особое значение для девочек раннего возраста имеет правильность гигиенического ухода в период пеленания и прививание соответствующих гигиенических навыков.

Гематогенное инфицирование почек обычно происходит на фоне системных инфекций, протекающих с бактериемией. В этих случаях, как правило, развивается острый гнойный пиелонефрит, тяжело протекающий и сопровождающийся высокой лихорадкой, лейкоцитозом и явлениями общей интоксикации.

Острый пиелонефрит. Собственно острый пиелонефрит, обычно развивающийся на фоне препятствий оттоку мочи, или после диагностических манипуляций на мочевых путях, или на фоне системных инфекций, протекает типично, начинаясь в 80% случаев с потрясающего озноба, повышения температуры нередко до 39–40 °С, интенсивных болей в пояснице, симптомов общей интоксикации — слабости, разбитости, болей в суставах и мышцах. Больные жалуются на расстройства мочеиспускания — дизурию, поллакиурию и т. д., обезвожены, наблюдается умеренное вздутие живота, повышение тонуса поясничных мышц, вынужденное сгибание и приведение ноги к туловищу на стороне поражения. Симптом поколачивания положительный. У 10% больных с острым обструктивным пиелонефритом возникает бактериемический шок с падением АД, снижением адекватной перфузии почек и развитием острой почечной недостаточности. Необструктивный пиелонефрит протекает с менее выраженной клинической симптоматикой и нередко дебютирует явлениями цистита.

У детей младшего возраста острый пиелонефрит протекает с выраженным преобладанием симптомов общей интоксикации, что может явиться причиной диагностических ошибок. В старшем детском возрасте картина острого пиелонефрита сходна с таковой у взрослых.

Как и бактериемический шок, гнойные осложнения пиелонефрита чаще регистрируются у пожилых людей со сниженным иммунитетом. Другой клинической особенностью течения острого пиелонефрита у пожилых является преобладание общих симптомов — нарушения ментальности, развитие летаргии, снижение социальной активности, в то время как местные проявления выражены слабо, возможно, вследствие сниженного восприятия симптомов. Стертость клинической симптоматики в такой ситуации приводит к несвоевременной установке диагноза, запоздалому лечению, ухудшает прогноз.

Механизмы хронизации острого пиелонефрита во многом остаются неясными, но в первую очередь этому способствуют анатомические изменения мочевой системы (врожденные и приобретенные), сохраняющаяся обструкция, состояние макроорганизма, особенности возбудителя, адекватность терапии и т. д.

Хронический пиелонефрит. Клиническая картина хронического пиелонефрита обусловлена распространенностью воспалительного и склеротического процессов в почках, выраженностью воспаления, функциональным состоянием почек, сопутствующими заболеваниями. Основным морфологическим признаком хронического пиелонефрита, отличающим его от других тубулоинтерстициальных изменений, является обязательное вовлечение в процесс чашечно-лоханочной системы.

Вне обострения хронический пиелонефрит протекает с весьма скудной симптоматикой, с жалобами на утомляемость, снижение работоспособности и т. д., которые обычно не ассоциируются с конкретным заболеванием. Целенаправленный расспрос больных выявляет такие симптомы, как боли в поясничной области, эпизоды немотивированного субфебрилитета, познабливания, расстройства мочеотделения (полиурия, никтурия). Нередко единственным проявлением хронического пиелонефрита является изолированный мочевой синдром (лейкоцитурия, бактериурия, протеинурия, обычно не более 1 г/сут) или сочетание мочевого синдрома с анемией (в отсутствие почечной недостаточности), артериальной гипертензией.

Для подтверждения диагноза хронического пиелонефрита особую роль играет внутривенная урография, выявляющая снижение тонуса верхних мочевых путей, деформацию чашечек, пиелозктазии. Компьютерная томография позволяет составить впечатление о массе и плотности паренхимы почек, состоянии лоханок, сосудистой ножки, паранефральной клетчатки. С помощью ультразвуковых методов уточняются размеры органа, можно обнаружить рентгеннегативные камни (уратные, цистиновые), внутрипаренхиматозные кисты.

Наиболее весомым диагностическим признаком хронического пиелонефрита является различие в величине и функции почек, подтверждаемое данными радиоизотопного исследования (ренография, динамическая сцинтиграфия).

Диагноз хронического пиелонефрита основывается главным образом на обнаружении этих различий.

В отсутствие визуализационных различий дифференциальный диагноз между собственно пиелонефритом и ИМП без специальных методов обследования представляет трудную задачу, что ведет к гипердиагностике пиелонефрита, «списыванию» на пиелонефрит других нозологических форм, подвергая больных риску длительного необоснованного лечения.

Бессимптомная бактериурия. Бессимптомная бактериурия (ББ) — бактериологический диагноз, который устанавливается при исследовании мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности и доставленной в лабораторию в предельно короткие сроки. По определению Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA), ББ — это изолированная бактериурия в образце мочи, полученном в условиях, исключающих контаминацию, и при отсутствии симптомов мочевого инфекции [21]. Диагноз ББ может быть установлен:

- если в 2 последовательных анализах мочи у женщин без клинических признаков ИМП выделен один и тот же штамм микроорганизмов в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл;
- если в анализе мочи у мужчин без симптомов ИМП однократно выделен бактериальный штамм в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл;
- если в анализе мочи, полученном при катетеризации, как у мужчин, так и женщин, выделен бактериальный штамм в количестве $\geq 10^2$ КОЕ/мл.

У женщин при ББ наиболее часто выделяется *E. coli*, тогда как для мужчин наиболее характерно выделение *P. mirabilis*, коагулазонегативных стафилококков и *Enterococcus* spp. [21]. Штаммы кишечной палочки, высеваемые при ББ у женщин, характеризуются меньшей вирулентностью, чем штаммы *E. coli*, выделенные от пациенток, страдающих клинически выраженными ИМП.

ИМП и беременность. Беременность является фактором риска развития как осложненной, так и неосложненной ИМП, которая у беременных нередко проявляется в виде ББ. Частота ББ у беременных составляет около 6%, острый цистит и острый пиелонефрит встречаются несколько реже — в 1–2,5% случаев, однако у 20–40% беременных с ББ во II и III триместрах развивается острый пиелонефрит [12, 25], а примерно у 1/3 пациенток, страдающих хроническим пиелонефритом, во время беременности отмечается обострение существующего до беременности заболевания [16].

Лечение ИМП. Как и при других бактериальных инфекциях, чувствительность возбудителей к антибиотикам имеет решающее значение при выборе препарата для эмпирической терапии ИМП. При этом структура возбудителей, вызывающих неосложненную ИМП, достаточно предсказуема, поскольку в 75–90% инфекцию вызывает *E. coli*. Антибиотикорезистентность, долгое время считавшаяся проблемой при лечении внутрибольничных и осложненных ИМП, в настоящее время становится актуальной и при лечении неосложненной ИМП.

В России в последние годы отмечается высокая частота устойчивости внебольничных штаммов *E. coli* к ампициллину (неосложненные инфекции — 37%, осложненные — 46%) и ко-тримоксазолу (неосложненные инфекции — 21%, осложненные — 30%), поэтому указанные препараты не рекомендуются использовать в качестве препаратов выбора для лечения ИМП [7].

Одними из наиболее часто используемых препаратов для лечения ИМП являются фторхинолоны, которые во многих международных руководствах указываются как препараты выбора в терапии ИМП. Однако в настоящее время отмечается быстрый рост резистентности уропатогенной *E. coli* к препаратам этой группы. Считается, что при уровне резистентности в популяции более 10% на применение препаратов вводятся ограничения. В России уровень устойчивости уропатогенной *E. coli* к фторхинолонам, по данным различных исследований, колеблется от 4,3% до 12,9%, составляя в среднем около 7–8% [1, 9, 17, 23].

Лучше всего поддается лечению неосложненная ИМП. Препаратами выбора при острой неосложненной ИМП являются пероральные фторхинолоны (левофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин). В случае их непереносимости можно использовать амоксициллин/клавуланат, фосфомицина трометамол, нитрофурантоин [7]. Использование налидиксовой кислоты и нитрофурантоинов имеет определенные недостатки в связи с необходимостью применения этих препаратов 3–4 раза в сутки, а также слабой активностью нитрофурантоина в отношении *Proteus* spp., а налидиксовой кислоты — в отношении *S. saprophyticus* [4].

Длительность терапии острого цистита при отсутствии факторов риска составляет 3–5 дней, острого пиелонефрита — не менее 2 недель. При остром цистите фосфомицина трометамол применяется однократно. При острой осложненной ИМП или при наличии факторов риска применяются те же antimicrobные препараты, что и при неосложненной ИМП, однако длительность терапии увеличивается до 7–14 дней или более — в отсутствие эффекта [19].

В ряде рандомизированных контролируемых исследований (G.Iravani и соавт., 1998; P.Diakos и соавт., 1987; C.Naber и соавт., 1998; H.Asbach и соавт., 1991) была продемонстрирована эффективность цефалоспоринов III поколения (цефиксим 400 мг однократно; 200 мг 2 раза в сутки) в лечении как неосложненной, так и осложненной ИМП [8], которые в ряде случаев (например, акушерской и гинекологической практике) являются препаратами выбора. Отличительной чертой цефалоспоринов III поколения является высокая активность в отношении микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, устойчивость к действию бета-лактамаз, длительный период полувыведения [13].

В детском возрасте, по сравнению с взрослыми, антибактериальная терапия пиелонефрита проводится более длительным курсом, причем чем младше ребенок, тем длиннее может быть курс терапии. Это связано с несовершенством общего иммунитета и местных факторов защиты мочевых путей, наличием анатомических и длительно сохраняющихся функциональных вариантов обструкции току мочи, что создает предпосылки для возникновения рецидивов ИМП. Поэтому лечение острого неосложненного пиелонефрита проводится в два этапа — стартовая антибиотикотерапия (14–20 дней), затем противорецидивная терапия уросептиками с постепенным снижением дозы препарата (до 28 дней). При наличии анатомической обструкции, связанной с различными аномалиями развития мочевой системы, пузырно-мочеточникового рефлюкса, а также нарушении иннервации тазовых органов, длительность противорецидивной терапии может составлять несколько месяцев или даже лет вплоть до ликвидации

первопричины заболевания. Выбор, способ введения и доза антибиотика для стартовой терапии пиелонефрита зависят от возраста ребенка и тяжести течения заболевания [19].

Детям первых 3 месяцев жизни назначаются парентерально цефалоспорины III и IV поколений (цефотаксим — 50 мг/кг/8 ч, цефтриаксон — 50 мг/кг/24 ч, цефтазидим — 30–50 мг/кг/8 ч, цефепим — 50 мг/кг/24 ч) и аминогликозиды (нетромицин — 2,5 мг/кг/8 ч, амикацин — 10 мг/кг/8 ч, гентамицин — 2,5 мг/кг/8 ч). У детей старше трех месяцев жизни при легком и среднетяжелом течении пиелонефрита используются перорально защищенные пенициллины (амоксиклав/клавулат — 40–60 мг/кг/24 ч) и цефалоспорины III поколения (цефтибутен — 9 мг/кг/24 ч, цефиксим — 8 мг/кг/24 ч); при тяжелых формах — парентерально цефалоспорины III (цефотаксим — 50–100 мг/кг/24 ч, цефтриаксон — 50–75 мг/кг/24 ч, цефтазидим — 50–100 мг/кг/24 ч) и IV поколений (цефепим — 50 мг/кг/24 ч) и аминогликозиды (гентамицин — 3–5 мг/кг/24 ч, нетромицин — 4–7,5 мг/кг/24 ч, амикацин — 15–20 мг/кг/24 ч) [2, 24].

Для противорецидивной терапии у детей используются производные 5-нитрофурана (Фурагин — 6–8 мг/кг/24 ч, не более 200 мг/24 ч, Фурамаг — 5 мг/кг/24 ч, не более 400 мг/24 ч), производные пипемидиновой кислоты (Палин — 15 мг/кг/24 ч), налидиксовой кислоты (Неграм, Невиграмон — 55 мг/кг/24 ч), производные 8-оксихинолина (5-НОК, нитроксолин — 5–8 мг/кг/24 ч). Фторированные хинолоны в детском возрасте применяются только по жизненным показаниям [2, 6].

Беременным женщинам с ББ антимикробная терапия показана при развитии бактериурии после трансплантации почки и перед планируемыми урологическими вмешательствами. Лечение ББ снижает у них риск развития пиелонефрита на 20–35%, а также процент преждевременных родов и внутриутробной гипотрофии плода [3, 21].

ББ у женщин, страдающих сахарным диабетом (СД), выявляется достаточно часто. Однако анализ большого числа исследований показал, что выявление ББ и проведение антибактериальной терапии в этой группе больных не приводит к уменьшению частоты заболеваний мочевыводящих путей и осложнений диабета. В то же время у пациенток данной группы наблюдается большее число осложнений антибактериальной терапии, таких как дисбактериоз кишечника, системный кандидоз, аллергические реакции и пр. Таким образом, антимикробная терапия при ББ в большинстве случаев, включая у больных СД, по-видимому, необоснованна [5, 11].

При хроническом пиелонефрите обострения общепринято лечить как острый пиелонефрит. Не подлежит сомнению необходимость устранения обструкции, восстановления нормального пассажа мочи, стимуляции иммунитета, профилактики обострений ИМП. Значение этих мероприятий особенно показательно у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией.

Вне обострения пиелонефрита желательное применение растительных уросептиков в сочетании с профилактическими мероприятиями — употребление не менее 2 литров жидкости в сутки, регулярное опорожнение мочевого пузыря, обязательное в ночное время и после полового сношения, борьба с запорами. Противорецидивные курсы антибиотиков с ежемесячной сменой препарата неоправданны.

Неосложненная мочевого инфекция (в т. ч. неосложненный пиелонефрит) практически не приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН). Основной причиной терминальной почечной недостаточности в настоящее время является не хронический пиелонефрит, а СД и артериальная гипертензия, удельный вес которых в структуре ХПН постоянно

увеличивается. Для предупреждения или замедления прогрессирования ХПН у больных хроническим пиелонефритом значение имеют не длительная антибиотикотерапия, а жесткий контроль артериального давления и коррекция метаболических нарушений, таких как гиперлипидемия, гиперурикемия и т. д. ■

Литература

1. Гринев О. В. Клинико-фармакологические аспекты рациональной антибиотикотерапии инфекций мочевыводящих путей (клинико-экономическое многоцентровое исследование). М., 2006. С. 124.
2. Коровина Н. А. *Пиелонефрит*. В кн.: Игнатова М. С., Коровина Н. А. Диагностика и лечение нефропатий у детей. Руководство для врачей. М.: Гэотар-Медиа. 2007; с. 164–199.
3. Лоран О. Б., Синякова Л. А., Косова И. В. Современные подходы к диагностике и лечению острого необструктивного пиелонефрита у женщин // Медицинский совет. 2008; 1: 59–63.
4. Моисеев С. В. Практические рекомендации по антибактериальной терапии и профилактике инфекций мочевыводящих путей с позиций доказательной медицины // Инфекции и антимикробная терапия. 2003, т. 5, № 3.
5. Пашкевич Д. Д., Арутюнов А. Г., Арутюнов Г. П. Клиническое значение асимптоматической бактериурии // Сердечная недостаточность. 2010. Т. 11, № 4 (60), с. 245–248.
6. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения (АРМИД). Под ред. Страчунского Л. С., Коровиной Н. А. Пособие для врачей. 2002; с. 22.
7. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии. Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова М.: Боргес, 2002; с. 384.
8. Рафальский В. В., Довгань Е. В., Остроумова М. В. и соавт. Цефиксим: клиническая фармакология и место в терапии инфекций мочевыводящих путей и гонококковой инфекции у женщин // Акушерство и гинекология. 2008, № 6, с. 70–74.
9. Рафальский В. В., Страчунский Л. С., Бабкин П. А. и соавт. Резистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в России // Урология. 2006 (5): р. 34–37.
10. Эрман М. В. Нефрология детского возраста в схемах и таблицах. Справочное руководство. СПб: Специальная литература, 1997. С. 216–253.
11. Colgan R., Nicolle L. E., McGlone A., Hooton T. M. Asymptomatic bacteriuria in adults // Am Fam Physician. 2006; 74 (6): 985–990.
12. Cunningham F. G., Morris G. B., Mickal A. Acute pyelonephritis of pregnancy: a clinical review // Obstet Gynecol. 1973; 42: 112–114.
13. Forti I. N. Medicina (B. Aires). 1994. P. 439–458.
14. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Am J Med. 2002; 113: 5 S–13 S.
15. Gales A. C., Jones R. N., Gordon K. A. et al. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998) // J Antimicrob Chemother. 2000; 45: 295–303.
16. Gilstrap L. C. et al. Renal infection and pregnancy outcome // Am J Obstet Gynecol. 1981; 141: 709.
17. Grude N., Potatorkina-Nesterova N. I., Jenkins A., Strand L., Nowrouzian F. L., Nyhus J., Kristiansen B. E. A comparison of phylogenetic group, virulence factors and antibiotic resistance in Russian and Norwegian isolates of Escherichia coli from urinary tract infection // Clin Microbiol Infect. 2007. 13 (2): p. 208–211.
18. Lindsay E. N. Managing recurrent urinary tract infections in women // Women's Health. 2005; Jul, 1: 39–50.
19. Maringhini S., Corrado C., Leone F., Pavone G. Controversies in the antimicrobial treatment of urinary tract infections // J Chemother. 2006, May; 18 Spec no 3: 16–20.
20. Mazzuli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management // J Urol. 2002; 168: 1720–1722.
21. Nicolle L. E., Bradley S., Colgan R. et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults // Clin Infect Dis. 2005; 40: 643–654.
22. Ruden H., Gastmeier P., Dascher F. D., Schumacher M. Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study (NIDEP) // Infection. 1997; 25: 199–202.
23. Schito, G. C., Naber K. G., Botto H., Palou J., Mazzei T., Gualco L., Marchese A. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2009. 34 (5): p. 407–413.
24. Urinary Tract Infection In Children (Diagnosis, Treatment And Long-Term Management). National Collaborating Centre for Women's and Children's Health UK. Clinical Guideline, August 2007.
25. Wright et al. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Rapid answers using Cochrane library // Canadian Family Physician. 1993; 48: 58–60.

Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек – обзор современных исследований

Е. В. Шутов, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России,

ГУЗ ГКБ им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения города, Москва

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, почечная недостаточность, минеральный обмен, белок, фактор роста фибробластов, FGF-23, метаболизм фосфора, кальцификация сосудов, гиперпаратиреоз, паратгормон, кардиомиоцит.

Нарушение минерального обмена при хронической болезни почек (ХБП) способствует развитию гиперпаратиреоза, заболеваний кости и ведет к повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности. Недавно был открыт фактор роста фибробластов-23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23) — белок, состоящий из 251 аминокислоты (молекулярная масса 32 kDa), который секретируется из остеобластов [1]. Этот белок состоит из аминоконцевой последовательности сигнального пептида (остатки 1–24), центральной последовательности (остатки 25–180) и карбоксилконцевой последовательности (остатки 181–251). Период полужизни FGF-23 в циркуляции у здоровых людей составляет 58 мин [2]. FGF-23 проявляет свои биологические эффекты через активацию FGF-рецепторов. FGF1c-рецепторы, связываясь с Клото (англ. Klotho) белком, становятся в 1000 раз более чувствительными для взаимодействия с FGF-23, чем другие FGF-рецепторы или Клото-белок отдельно. Белок Клото — это 130 kDa трансмембранный белок, бета-глюкокортикоидная, который был открыт в 1997 г. М. Куро-о. Белок Клото был назван в честь одной из трех греческих богинь судьбы — Клото, прядущей нить жизни и определяющей ее срок. Было обнаружено, что уровень белка Клото в организме с возрастом существенно снижается. Затем

ученые доказали его роль в регуляции механизмов старения. Генетически модифицированные мыши, в организме которых уровень белка Клото был повышен в течение всей жизни, жили на треть дольше своих диких собратьев. Мыши с дефицитом белка Клото быстро старели, и у них стремительно развивался атеросклероз и кальциноз. Белок Клото представляет собой тот редчайший случай в биологии млекопитающих, когда один-единственный белок столь существенным образом влияет на продолжительность жизни и связанные с этим физиологические процессы. Как правило, такие сложные процессы регулируются множеством генов, и роль каждого из них сравнительно невелика.

Роль FGF-23 в метаболизме фосфора

Биологическая активность и физиологическая роль FGF-23 была выяснена только в последнее время. На моделях животных (нокаутных мышах по FGF-23) было показано повышение реабсорбции фосфора (P) и уровня 1,25-дигидрооксистероидов D (1,25 (ОН)₂D) [3, 4]. Мыши с отсутствием FGF-23 характеризовались тяжелой кальцификацией сосудов и мягких тканей [5]. Важно знать, что и у мышей с отсутствием Клото-белка также отмечалась тяжелая сосудистая кальцификация, ассоциированная с гиперфосфатемией и гипервитаминозом D. Биологическая функция FGF-23 была изучена на моделях мышей при назначении рекомбинантного FGF-23 и с гиперэкспрессией FGF-23. В почках FGF-23 индуцирует фосфатурию,

супрессируя экспрессию натрий-фосфорного котранспортера типа Па и Пс в проксимальных канальцах [6, 7]. Фосфатурическое действие FGF-23 не проявляется в отсутствие натрий-водородного обменного регуляторного фактора 1 (NHERF-1) и увеличивается в присутствии паратгормона (ПТГ). Кроме того, FGF-23 супрессирует образование 1,25 (ОН)₂D, ингибируя 1-альфа-гидроксилазу (CYP27B1), которая конвертирует 25-гидроксистероид D [25 (ОН)D] в 1,25 (ОН)₂D и стимулирует образование 24-гидроксистероидов (CYP24), которая конвертирует 1,25 (ОН)₂D в неактивные метаболиты в проксимальных канальцах почек. FGF-23 также ингибирует экспрессию интестинального натрий-фосфорного транспортера NPT2b [8], уменьшая всасывание фосфора в кишечнике. Механизм снижения уровня фосфора в крови представлен на рис. 1.

FGF-23 прямо воздействует на парашитовидные железы, регулируя секрецию и синтез паратгормона. Было показано, что FGF-23 активирует митоген-активированный протеинкиназный путь и таким образом снижает экспрессию гена ПТГ и секрецию как *in vivo* у крыс, так и *in vitro* в культуре парашитовидных клеток [9]. В другом исследовании было показано, что FGF-23 повышает экспрессию паратиреоидной 1-альфа-гидроксилазы [10], которая конвертирует 25-гидроксистероид D [25 (ОН)D] в 1,25 (ОН)₂D.

Регуляция FGF-23

Секреция FGF-23 регулируется местно в костях при участии белкового матрикса дентина-1 и фосфат-

регулирующей эндопептидазы [11]. Увеличение секреции FGF-23 под воздействием 1,25 (ОН)2D показано как *in vivo*, так и *in vitro*, этот эффект опосредован через витамин D ответственные частицы, представленные в FGF-23 активаторе [12]. В клинических исследованиях показано, что назначение 1,25 (ОН)2D диализным пациентам приводило к повышению уровня FGF-23 в крови [13]. Применение высокофосфорной диеты в течение нескольких дней в экспериментальных и клинических исследованиях также приводило к увеличению уровня FGF-23 у мышей и у людей [14]. Недавно проведенные исследования показали, что эстрогены и применение парентерального железа при лечении железодефицитной анемии могут приводить к значительному повышению FGF-23 [15, 16].

FGF-23 и хроническая почечная недостаточность

Изучение уровня FGF-23 у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) показало четкую его зависимость от уровня клубочковой фильтрации [17]. Повышение FGF-23 уже на ранних стадиях ХПН направлено на поддержание нейтрального баланса фосфора, за счет увеличения экскреции фосфора с мочой, уменьшения гастроинтестинальной абсорбции фосфора и супрессии продукции 1,25 (ОН)2D [18, 19]. У больных с терминальной стадией ХПН уровень FGF-23 может повышаться уже в 1000 раз по сравнению с нормой [20]. Несмотря на такое значительное повышение уровня FGF-23, оно не приводит к должному результату, что связано с дефицитом необходимого кофактора — белка Клото, снижение уровня которого было показано в работах Koh N. с соавт. и Imanishi Y. у больных с ХПН [21, 22]. Кроме этого, повышение уровня FGF-23 происходит компенсаторно, в силу значительного снижения числа функционирующих нефронов у больных с уремией. Лечение кальцитриолом вторичного гиперпаратиреоза также может быть одной из причин повышенного уровня FGF-23, независимо от уровня фосфора в крови [23, 24]. Имеется обратная зависимость между уровнями 1,25 (ОН)2D и FGF-23 в сыворотке крови больных. Повышение FGF-23 у больных с ХПН, направленное на поддержание нормального уровня фосфора, приводит к снижению продукции 1,25 (ОН)2D, что запускает



развитие вторичного гиперпаратиреоза. Паратгормон также поддерживает нормальный баланс фосфора, но не только через экскрецию фосфора, но и редуцируя экскрецию кальция и стимулируя продукцию 1,25 (ОН)2D. Однако, несмотря на это, при ХПН, в связи с уменьшением числа нефронов, компенсаторно увеличивается уровень ПТГ. При ХПН уровень FGF-23 прямо коррелирует с уровнем ПТГ, в отличие от нормы, когда имеется обратная зависимость, так как FGF-23 супрессирует синтез и экскрецию ПТГ. Это может происходить только при наличии резистентности парашитовидных желез к действию FGF-23. Подобный парадокс наблюдается и при рефрактерном вторичном гиперпаратиреозе, при котором нет ответа парашитовидных желез на прием кальция и кальцитриола. Это явление частично объясняется снижением экспрессии кальций-чувствительных рецепторов (CaCR) и витамин D-рецепторов (ВДР), в парашитовидных железах с нодулярной и тотальной гиперплазией [25–27]. Недавно было также показано, что содержание белка Клото и экспрессия FGF рецепторов 1 значительно снижено при уремической гиперплазии парашитовидных желез [29, 30]. Это положение подтверждено в эксперименте на уремических крысах *in vivo*, когда высокое содержание FGF-23 не привело к ингибции секреции ПТГ [31], и *in vitro* на культуре парашитовидных желез крыс [32]. Надо отметить, что уровень FGF-23 может быть предиктором эффективности лечения вторичного гиперпаратиреоза у диализных больных активными метаболитами витамина D [33, 34].

Длительное применение больших доз активных метаболитов витамина D при вторичном гиперпаратиреозе неуклонно ведет к повышению уровня FGF-23, а следовательно, к гиперплазии парашитовидных желез и резистентности к терапии.

FGF-23 как самостоятельный фактор риска

Гиперфосфатемия — один из основных факторов риска кардиоваскулярных болезней, нарушений минерального обмена и заболеваний кости. На ранних стадиях ХПН уровень фосфора поддерживается на нормальном уровне, в частности, за счет гиперсекреции FGF-23. Однако в последующем в силу ряда причин, описанных выше, наступает гиперфосфатемия, несмотря на высокий уровень FGF-23. Гиперфосфатемия прямо коррелирует с кальцификацией сосудов, кардиомиопатией, что может объяснять прямую корреляцию между уровнем фосфора, кардиоваскулярной заболеваемостью и летальностью. При высоком уровне фосфора в крови наблюдается и высокий уровень FGF-23 у больных с терминальной ХПН, этот факт мог бы отражать вторичность влияния FGF-23 на летальность. Однако недавно были получены данные, свидетельствующие о том, что летальность у больных на диализе прямо коррелирует с уровнем FGF-23, независимо от уровня концентрации фосфора в крови [35]. Одним из объяснений высокой смертности пациентов при повышении уровня FGF-23 может служить выявленная независимая ассоциация FGF-23 с гипертрофией левого желудочка (рис. 2) [36–38, 46]. Однако

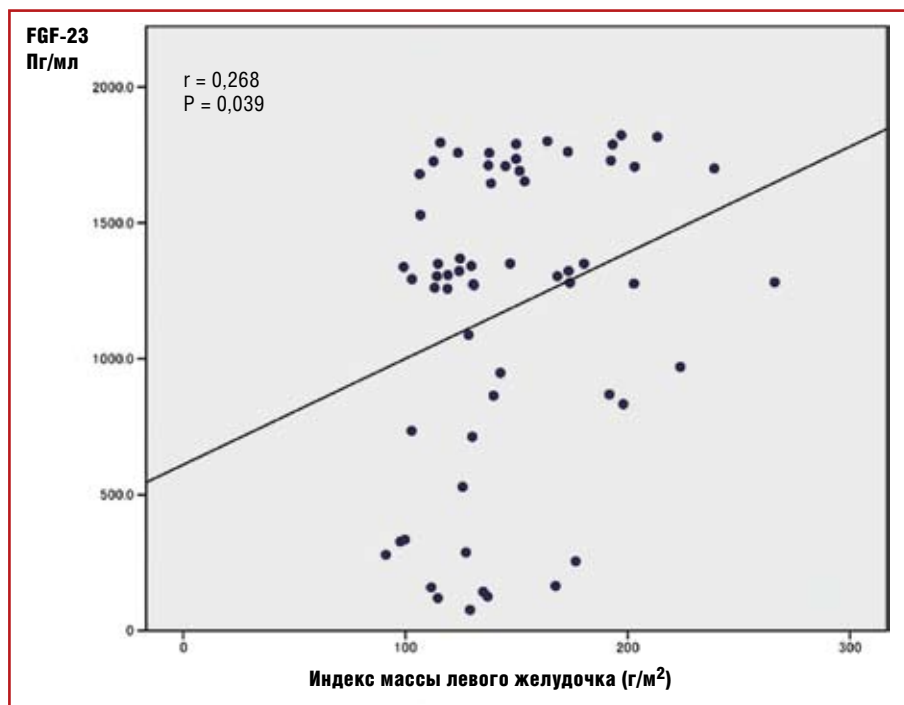


Рис. 2. FGF-23 и гипертрофия левого желудочка [46]

до последнего времени не был выяснен вопрос: FGF-23 — только простой маркер гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) или имеется патогенетическая связь между ними. В фундаментальной работе Christian Faul с большим авторским коллективом [39] было убедительно показано, что FGF-23 может прямо приводить к развитию гипертрофии левого желудочка. Исследование включало несколько этапов, на первом этапе было обследовано

более 3000 пациентов с почечной недостаточностью, у которых определяли базовый уровень FGF-23 и проводили эхокардиографию (ЭхоКГ) через 1 год. Средний индекс массы ЛЖ (ИМЛЖ) к росту составил $52 \pm 0,3$ гм^{-2,7} (нормальный уровень < 50 у мужчин; < 47 у женщин), ГЛЖ была выявлена у 52% пациентов. Каждое увеличение на 1 логарифмическую единицу FGF-23 (lnFGF23) ассоциировалось с повышением ИМЛЖ на $1,5$ г/м² ($p < 0,001$),

после коррекции на другие факторы риска. Затем исследователи изучили риск появления ГЛЖ у 411 пациентов, которые имели нормальные ЭхоКГ-показатели, через $2,9 \pm 0,5$ г. У 84 пациентов (20%) впервые была выявлена ГЛЖ, причем у нормотензивных пациентов каждое повышение на 1 ед. lnFGF23 приводило к учащению возникновения ГЛЖ de novo в 4,4 раза ($p = 0,001$), а высокие содержание FGF-23 обуславливало 7-кратное увеличение частоты ГЛЖ независимо от наличия или отсутствия артериальной гипертензии. В этой же работе была подтверждена гипотеза прямого влияния FGF-23 на кардиомиоциты. Сравнивали ответ изолированных кардиомиоцитов новорожденных крыс путем воздействия на них FGF-23. Иммуногистохимический и морфометрический анализ кардиомиоцитов показал значительное увеличение площади их клеточной поверхности, а также повышение уровня белка альфа-актинина, свидетельствующего об увеличении саркомеров. Были обнаружены повышение экспрессии эмбриональных бета-миозиновых тяжелых цепей (МТЦ) и одновременная депрессия зрелых альфа-миозиновых тяжелых цепей при увеличении FGF-23. Такое переключение изоформ МТЦ со зрелых на эмбриональные указывает на реактивацию эмбриональной генной программы, которая ассоциируется с гипертрофией [40–42]. FGF-23 и FGF-2 также уменьшают экспрессию предсердного и мозгового натрийуретического пептида, маркеров ГЛЖ [43]. FGF-23 уменьшает экспрессию средней цепочки ацил-КоА дегидрогеназы (СЦАГ), фермента, регулирующего окисление жирных кислот. Гипертрофированные кардиомиоциты переключаются на энергию с жирных кислот на углеводы, что является маркером уменьшения экспрессии СЦАГ [44]. FGF-23 вызывает ГЛЖ независимо от корцептора белка Клото, который экспрессируется преимущественно в почках и парашитовидных железах и отсутствует в кардиомиоцитах [45]. Биологические эффекты факторов роста фибробластов проявляются после связывания с FGF1-FGF4-рецепторами [46], при этом FGF-23 может связываться с разными изоформами FGF-рецепторов с различной степенью аффинности [47, 48]. В работе Christian Faul с соавт. был показан прогипертрофический эффект FGF-23 и FGF-2 на кардиомиоциты,

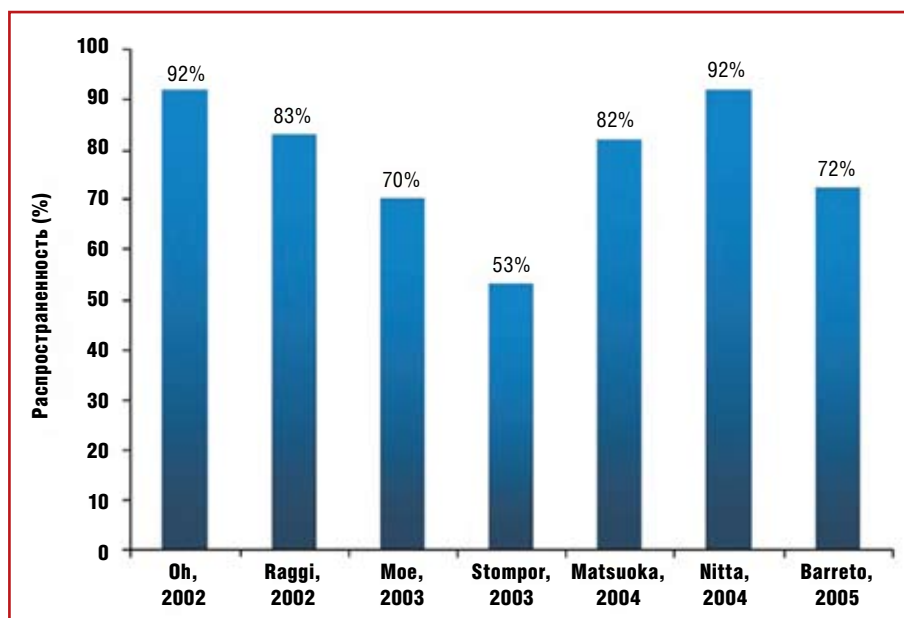


Рис. 3. Распространенность кальцификации коронарных артерий у диализных больных по данным литературы [58]

который исчезал после применения ингибитора FGF-рецепторов PD173074, что доказало возможность воздействия FGF-23 через FGF-рецепторы, независимо от белка Клото. Активация рецепторов, как было выяснено, происходит через активацию кальцийнерин-А дефосфорилирующие факторы транскрипции ядерного фактора, активирующего Т-клетки, ведущих к ядерной транслокации, а блокада их приводит к снижению действия FGF-23. Интересно отметить, что применение PD173074 предотвращало развитие ГЛЖ у крыс, несмотря на наличие у них ХПН и гипертензии.

Другой важной причиной летальности больных с ХПН является наличие у больных кальцификации сосудов, которая ассоциируется с высокой смертностью [49]. Особенно это важно с учетом большой распространенности кальцификации коронарных сосудов у диализной популяции больных (рис. 3) [50, 58].

У больных с ХПН развивается преимущественно кальцификации меди, которая ведет к повышению жесткости сосудов и высокой смертности от кардиоваскулярных причин [51]. У диализных пациентов имеются разнообразные факторы риска развития сосудистой кальцификации (уремические токсины, сахарный диабет, длительный диализ, воспаление), однако нарушение минерального обмена играет ключевую роль в этом процессе. Повышение уровня фосфора $> 2,4$ ммоль/л индуцирует кальцификацию гладкомышечных клеток (ГМК) *in vitro* [52]. Фосфор транспортируется в клетки из экстрацеллюлярного пространства преимущественно при помощи мембранного натрий-зависимого котранспортера фосфатов III типа (Pit1), ассоциируясь с кальцификацией ГМК [53]. Подобно фосфору, повышение кальция ($> 2,6$ ммоль/л) в культуре меди приводит к минерализации и фенотипическому изменению ГМК [54] через Pit1, в результате ГМК трансформируются к остеобласт-подобные клетки [55]. В последнее время получены данные о прямой корреляционной связи уровня FGF-23 с кальцификацией сосудов [56]. Ассоциация FGF-23 с кальцификацией сосудов до сих пор не имеет ясного объяснения. Ряд авторов рассматривает FGF-23 как только биомаркер минерального нарушения при ХПН [57], так как понятна роль повышения уровня FGF-23 в ответ на повышение уровня фосфора



Рис. 4. Эффекты FGF-23 в норме и патологии

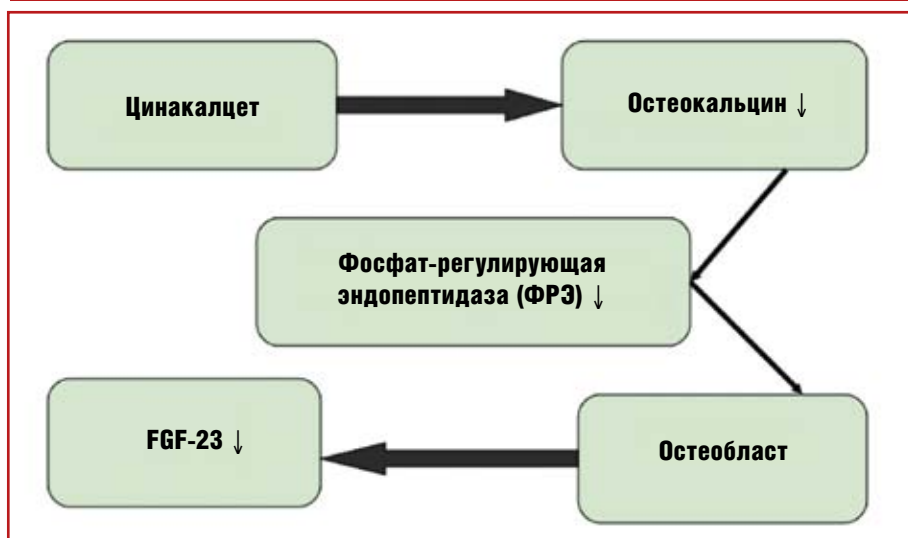


Рис. 5. Предполагаемый механизм влияния цинакалцета на FGF-23

в крови, а гиперфосфатемия доказанный фактор развития кальцификации сосудов. Однако новые данные свидетельствуют и о другой возможности воздействия FGF-23 на кальцификацию сосудов. Так, Giorgio Coen [58] и соавт. показали обратную зависимость между фетуином А и FGF-23, а между тем ранее было продемонстрировано, что фетуин А может синтезироваться остеобластами и храниться в костях [59], что может предполагать влияние FGF-23 на уровень фетуина А, который, как известно, предотвращает кальцификацию сосудов [60].

В работе Majd A. I. и соавт. [61] получены данные и о корреляции уровня FGF-23 с атеросклерозом, в ней авторы высказывают гипотезу, объясняющую это явление с повреждающим влиянием FGF-23 на эндотелий сосудов [62].

Дефицит витамина D часто наблюдается у больных с ХПН, в частности, из-за снижения продукции 1,25 (ОН) $2D$ под влиянием FGF-23, что способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза. Основным показанием для назначения активных метаболитов витамина D у больных с почечной недостаточностью является супрессия синтеза ПТГ и предотвращение болезней кости [63]. Однако активация витамина D-рецепторов приводит к ряду биологических эффектов: супрессии ренина [64, 65], регуляции иммунной системы и воспаления [66, 67], индукции апоптоза [68], сохранению эндотелия [69] и др. У мышей, нокаутированных по ВДР-гену, индуцируется гипертрофия и фиброз миокарда [70]. Дефицит витамина D — доказанный нетрадиционный фактор риска

сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных с ХПН [71], но также повышает риск смерти у больных сердечной недостаточностью [72]. Кроме того, дефицит витамина D ассоциируется с сердечной недостаточностью и внезапной смертью в общей популяции [73, 74]. Высокий уровень FGF-23 ассоциируется с низким содержанием витамина D, что также может приводить к увеличению летальности, однако надо помнить, что чрезмерные дозы витамина D могут повышать уровень FGF-23 [75]. Механизм действия FGF-23 в норме и патологии представлен на рис. 4.

До настоящего времени не разработаны подходы к коррекции уровня FGF-23 у больных с ХПН, однако появились обнадеживающие результаты при применении цинакалета, который снижал уровень FGF-23 [76, 77], супрессируя функции остеобластов (рис. 5). С другой стороны, применение ингибиторов ангиотензина II приводит к повышению Klotho mRNA [78] и увеличению продолжительности жизни [79]. ■

Литература

- Riminucci M., Collins M. T., Fedarko N. S. et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting // *Journal of Clinical Investigation*. 2003; 112 (5): 683–692.
- Khosravi A., Cutler C. M., Kelly M. H. et al. Determination of the elimination half-life of fibroblast growth factor-23 // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92 (6): 2374–2377.
- Sitara D., Razzaque M. S., Hesse M. et al. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in Phex-deficient mice // *Matrix Biology*. 2004; 23 (7): 421–432.
- Shimada T., Kakitani M., Yamazaki Y. et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism // *Journal of Clinical Investigation*. 2004; 113 (4): 561–568.
- Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H. et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing // *Nature*. 1997; 390: 45–51.
- Shimada T., Hasegawa H., Yamazaki Y. et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis // *J Bone Miner Res*. 2004; 19: 429–435.
- Shimada T., Yamazaki Y., Takahashi M. et al. Vitamin D receptor-independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005; 289: F1088–F1095.
- Saito H., Kusano K., Kinoshita M. et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 production // *J Biol Chem*. 2003; 278: 2206–2211.
- Ben-Dov I. Z., Galitzer H., Lavi-Moshayoff V. et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats // *J Clin Invest*. 2007; 117: 4003–4008.
- Krajisnik T., Bjorklund P., Marsell R. et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 alpha-hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells // *J Endocrinol*. 2007; 195: 125–131.
- Lorenz-Depiereux B., Bastepe M., Benet-Pagosa A. et al. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis // *Nat Genet*. 2006; 38: 1248–1250.
- Liu S., Tang W., Zhou J. et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 17: 1305–1315.
- Nishi H., Nii-Kono T., Nakanishi S. et al. Intravenous calcitriol therapy increases serum concentration of fibroblast growth factor 23 in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *Nephron Clin Pract*. 2005; 101: c94–c99.
- Perwad F., Azam N., Zhang M. Y. et al. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice // *Endocrinology*. 2005; 146: 5358–5364.
- Carrillo-Lopez N., Román-García P., Rodríguez-Rebollos A. et al. Indirect regulation of PTH by estrogens may require FGF23 // *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 2009–2017.
- Schouten B. J., Hunt P. J., Livesey J. H., Frampton C. M., Soule S. G. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study // *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 2332–2337.
- Gutierrez O., Isakova T., Rhee E. et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005; 16 (7): 2205–2215.
- Gutierrez O., Isakova T., Rhee E. et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease // *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2205–2215.
- Seiler S., Heine G. H., Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease // *Kidney International*. 2009; 114, supplement: S34–S42.
- Gutierrez O., Isakova T., Rhee E. et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005; 16 (7): 2205–2215.
- Koh N., Fujimori T., Nishiguchi S. et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001; 280 (4): 1015–1020.
- Imanishi Y., Inaba M., Nakatsuka K. et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis // *Kidney Int*. 2004; 65: 1943–1946.
- Nishi H., Nii-Kono T., Nakanishi S. et al. Intravenous calcitriol therapy increases serum concentrations of fibroblast growth factor-23 in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *Nephron Clin Pract*. 2005; 101: c94–c99.
- Saito H., Maeda A., Ohtomo S. et al. Circulating FGF-23 is regulated by 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo // *J Biol Chem*. 2005; 280: 2543–2549.
- Kifor O., Moore F. D. Jr., Wang P. et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca²⁺-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism // *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 1598–1606.
- Yano S., Sugimoto T., Tsukamoto T. et al. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int*. 2000; 58: 1980–1986.
- Tokumoto M., Tsuruya K., Fukuda K., Kanai H., Kuroki S., Hirakata H. Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int*. 2002; 62: 1196–1207.
- Komaba H., Goto S., Fujii H. et al. Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients // *Kidney Int*. 2010; 77: 232–238.
- Kumata C., Mizobuchi M., Ogata H. et al. Involvement of α-klotho and fibroblast growth factor receptor in the development of secondary hyperparathyroidism // *Am J Nephrol*. 2010; 31: 230–238.
- Galitzer H., Ben-Dov I. Z., Silver J., Naveh-Many T. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease // *Kidney Int*. 2010; 77: 211–218.
- Canalejo R., Canalejo A., Martínez-Moreno J. M. et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands // *J Am Soc ephrol*. 2010; 21: 1125–1135.
- Nakanishi S., Kazama J. J., Nii-Kono T. et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients // *Kidney Int*. 2005; 67: 1171–1178.
- Kazama J. J., Sato F., Omori K. et al. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients // *Kidney Int*. 2005; 67: 1120–1125.
- Guillaume Jean, Jean-Claude Terrat, Thierry Vanel et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009; 24 (9): 2792–2796.

Мимпара® – оцените отличия в терапии



Режим терапии ВГПТ, основанный на приеме Мимпары®, позволяет снизить риск осложнений.¹

- Если не достигнут контроль основных лабораторных показателей ВГПТ, риск переломов, сосудистой кальцификации и других осложнений увеличивается.^{2,3}
- Основанный на Мимпаре® режим терапии обеспечивает надежный контроль одновременно паратиреоидного гормона, фосфора и кальция путем непосредственного воздействия на паращитовидные железы.⁴⁻⁶
- Мимпара® показана для лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе.⁶

Литература: 1. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005;68:1793-1800. 2. Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:149-156. 3. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:695-701. 4. Messa P, Macário F, Yaqoob M, et al. The OPTIMA Study: Assessing a new cinacalcet (Sensipar®/Mimpara®) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:36-45. 5. Mimpara® (cinacalcet) SmPC. Amgen Breda, Netherlands; 2008. 6. Инструкция по применению препарата Мимпара®.

AMGEN®

ООО «Амджен»
123317, Москва, Пресненская наб., 8/1, эт. 7.
Тел.: +7(495) 745-04-78.
Факс: +7(495) 995-19-65

Мимпара®
цинакалцет

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С «ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА»

36. *Mirza M.A., Larsson A., Melhus H., Lind L., Larsson T.E.* Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population // *Atherosclerosis*. 2009; 207 (2): 546–551.
37. *Kardami E.* et al. Fibroblast growth factor 2 isoforms and cardiac hypertrophy // *Cardiovasc Res*. 2004; 63 (3): 458–466.
38. *Negishi K., Kobayashi M., Ochiai I.* et al. Association between fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis patients. Comparison with B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T // *Circ J*. 2010, Nov 25; 74 (12): 2734–2740.
39. *Christian Faul Ansel P. Amaral, Behzad Oskouei* et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy // *J Clin Invest*. 2011; 121 (11): 4393–4408.
40. *Morkin E.* Control of cardiac myosin heavy chain gene expression // *Microsc Res Tech*. 2000; 50 (6): 522–531.
41. *Izumo S.* et al. Myosin heavy chain messenger RNA and protein isoform transitions during cardiac hypertrophy. Interaction between hemodynamic and thyroid hormone-induced signals // *J Clin Invest*. 1987; 79 (3): 970–977.
42. *Molkentin J.D.* et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy // *Cell*. 1998; 93 (2): 215–228.
43. *Komuro I., Yazaki Y.* Control of cardiac gene expression by mechanical stress // *Ann Rev Physiol*. 1993; 55: 55–75.
44. *Rimbaud S.* et al. Stimulus specific changes of energy metabolism in hypertrophied heart // *J Mol Cell Cardiol*. 2009; 46 (6): 952–959.
45. *Uragawa I.* et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23 // *Nature*. 2006; 444 (7120): 770–774.
46. *Jaye M., Schlessinger J., Dionne C.A.* Fibroblast growth factor receptor tyrosine kinases: molecular analysis and signal transduction // *Biochim Biophys Acta*. 1992; 1135 (2): 185–199.
47. *Zhang X., Ibrahimi O.A., Olsen S.K., Umemori H., Mohammadi M., Ornitz D.M.* Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. The complete mammalian FGF family // *J Biol Chem*. 2006; 281 (23): 15694–15700.
48. *Yu X.* et al. Analysis of the biochemical mechanisms for the endocrine actions of fibroblast growth factor-23 // *Endocrinology*. 2005; 146 (11): 4647–4656.
49. *Jacques Blacher, Alain P. Guerin, Bruno Pannier* et al. Arterial Calcifications, Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease Hypertension. 2001; 38: 938–942.
50. *Kalpakian M.A., Mehrotra R.* Vascular calcification and disordered mineral metabolism in dialysis patients // *Semin Dial*. 2007; 20: 139–143.
51. *London G.M.* Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003; 14 (supplement 4): S305–S309.
52. *Jono S., McKee M.D., Murry C.E.* et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification // *Circulation Research*. 2000; 87 (7): E10–E17.
53. *Li X., Yang H.Y., Giachelli C.M.* Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification // *Circulation Research*. 2006; 98 (7): 905–912.
54. *Yang H., Curinga G., Giachelli C.M.* Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro // *Kidney International*. 2004; 66 (6): 2293–2299.
55. *Giachelli C.M.* Vascular calcification mechanisms // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004; 15 (12): 2959–2964.
56. *Nasrallah M.M., El-Shehaby A.R., Salem M.M.* et al. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients // *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25 (8): 2679–2685.
57. *Inaba M., Okuno S., Imanishi Y.* et al. Role of fibroblast growth factor-23 in peripheral vascular calcification in non-diabetic and diabetic hemodialysis patients // *Osteoporos Int*. 2006; 17: 1506–1513.
58. *Giorgio Coen, Paolo De Paolis, Paola Ballanti* et al. Peripheral artery calcifications evaluated by histology correlate to those detected by CT: relationships with fetuin-A and FGF-23 // *J. Nephrol*. 2011; 24 (03): 313–321.
59. *Coen G., Ballanti P., Silvestrini G.* et al. Immunohistochemical localization and mRNA expression of matrix Gla protein and fetuin-A in bone biopsies of hemodialysis patients // *Virchows Arch*. 2009; 454: 263–271.
60. *Ketteler M., Wanner C., Metzger T.* et al. Deficiencies of calcium-regulatory proteins in dialysis patients: a novel concept of cardiovascular calcification in uremia // *Kidney Int Suppl*. 2003; 84: 84–87.
61. *Majd A.I. Mirza, Tomas Hansen, Lars Johansson* et al. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009; 24 (10): 3125–3131.
62. *Mirza M.A., Larsson A., Lind L.* et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community // *Atherosclerosis*. 2009; 205 (2): 385–390.
63. *Eknoyan G., Levin A., Levin N.W.* Bone metabolism and disease in chronic kidney disease // *Am J Kidney Dis*. 2003; 42: 1–201.
64. *Li Y.C., Kong J., Wei M.* et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system // *J Clin Invest*. 2002; 110: 229–238.
65. *Li Y.C.* Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system // *J Cell Biochem*. 2003; 88: 327–331.
66. *Tokuda N., Kano M., Meiri H.* et al. Calcitriol therapy modulates the cellular immune responses in hemodialysis patients // *Am J Nephrol*. 2000; 20: 129–137.
67. *Tabata T., Shoji T., Kikunami K.* et al. In vivo effect of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 on interleukin-2 production in hemodialysis patients // *Nephron*. 1988; 50: 295–298.
68. *Welsh J.* Induction of apoptosis in breast cancer cells in response to vitamin D and antiestrogens // *Biochem Cell Biol*. 1994; 72: 537–554.
69. *Yamamoto T., Kozawa O., Tanabe K., Akamatsu S., Matsuno H., Dohi S., Hirose H., Uematsu T.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular endothelial growth factor release in aortic smooth muscle cells: Role of p38 mitogen-activated protein kinase // *Arch Biochem Biophys*. 2002; 398: 1–6.
70. *Xiang W., Kong J., Chen S.* et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: Role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 288: E125–E132.
71. *Ravani P., Malberti F., Tripepi G.* et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease // *Kidney International*. 2009; 75 (1): 88–95.
72. *Zittermann A., Schleithoff S.S., Koerfer R.* Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: Why and what to do about it? // *Heart Fail Rev*. 2006; 11: 25–33.
73. *Zittermann A., Schleithoff S.S., Gotting C.* et al. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels // *Eur J Heart Fail*. 2008; 10: 321–327.
74. *Pilz S., März W., Wellnitz B.* et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography // *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 3927–3935.
75. *Nishi H., Nii-Kono T., Nakanishi S.* et al. Intravenous calcitriol therapy increases serum concentrations of fibroblast growth factor-23 in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *Nephron Clin Pract*. 2005; 101 (2): c94–99.
76. *James B. Wetmore, Shiguang Liu, Ron Krebill* et al. Effects of Cinacalcet and Concurrent Low-Dose Vitamin D on FGF23 Levels in ESRD. *CJASN* January 2010, vol. 5, № 1: 110–116.
77. *Hryszko T., Brzozko S., Rydzewska-Rosolowska A.* et al. Cinacalcet lowers FGF-23 level together with bone metabolism in hemodialyzed patients with secondary hyperparathyroidism // *Int Urol Nephrol Int Urol Nephrol*. 2011; 27.
78. *Tang R., Zhou Q., Shu J.* et al. Effect of cordyceps sinensis extract on Klotho expression and apoptosis in renal tubular epithelial cells induced by angiotensin II // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009; 34: 300–307.
79. *Kurosaki H., Yamamoto M., Clark J.D.* et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho // *Science*. 2005; 309: 1829–1833.

Нефропатии при целиакии

А. В. Малкоч, кандидат медицинских наук, доцент

С. В. Бельмер, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России,

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

Ключевые слова: почки, нефропатия, целиакия, лектин, гломерулонефрит, кишечник, оксалаты, метаболические нарушения, диарея, высокожидкостный режим, диета.

Почки могут вовлекаться в патологический процесс при целиакии как в связи с тяжелыми метаболическими нарушениями, так и в качестве ассоциированного заболевания. Так, в масштабном когортном исследовании J. F. Ludvigsson с соавт., в которое вошли 14 336 больных целиакией (диагноз был поставлен в 1964–2003 гг.) и 69 875 лиц без целиакии (группа сравнения), был показан повышенный риск развития у больных целиакией хронического гломерулонефрита, а также относительно высокая частота случаев, потребовавших проведения гемодиализа и трансплантации почки. При этом из исследования были исключены пациенты с сахарным диабетом как 1-го, так и 2-го типов [15]. В 2003 году U. Peters и соавт. [19] представили данные о более высокой смертности от болезней мочевыводящей системы и нефритов среди больных целиакией (стандартизированный уровень смертности составил 2,7 и 5,4 соответственно), по сравнению с популяцией в целом. С другой стороны, у больных с первичным гломерулонефритом часто обнаруживается увеличение интраэпителиальных Т-лимфоцитов в слизистой оболочке тонкой кишки, а также повышение проницаемости эпителиального барьера, наблюдающееся и при целиакии [21]. Данное наблюдение указывает на некоторую общность патогенетических механизмов при рассматриваемых заболеваниях, а следовательно, на возможность их ассоциации.

IgA-нефропатия при целиакии

Интерес гастроэнтерологов и нефрологов к сочетанию целиакии и IgA-

нефропатии значительно вырос в последние годы. В многочисленных исследованиях, посвященных данной проблеме, антиглиадиновые IgA-антитела были выявлены у значительного числа (70–100%) больных IgA-нефропатией [11, 14, 18, 20]. В то же время типичная целиакия обнаруживается у 3–4% этих больных [5, 11].

Развитие IgA-нефропатии при целиакии непосредственно связано с глютен-опосредованным поражением кишечника, однако тонкие механизмы данного процесса остаются неясными. Хотя у пациентов с IgA-нефропатией частота выявления в крови IgA-антител к пищевым антигенам незначительно выше таковой в популяции, однако частота выявления IgA-антител к глиадину всегда значительно повышена [7].

Установлено, что пероральная иммунизация мышей глиадином способствует отложению депозитов IgA в мезангии почек, причем IgA способны фиксироваться на мезангиальных клетках с помощью опосредованных глиадином лектиновых связей [6].

Лектины представляют собой класс белков, способных быстро, избирательно и обратимо связываться с сахарами. Лектины содержатся во многих продуктах животного и растительного происхождения, а также в бактериях и вирусах, не разрушаются полностью при кулинарной обработке и могут обнаруживаться в неизменном виде в крови.

Лектины способны образовывать обратимые связи с олигосахаридами, в т. ч. с остатками галактозы и N-ацетилгалактозамина цепей, формирующих IgA [12, 24]. Показано образование комплекса глиадина и его лектиновой фракции с полимерным IgA in vitro. В эксперименте на мышах было установлено, что введение в аорту комплекса лектин-IgA приводит к формирова-

нию содержащих IgA-мезангиальных депозитов [8].

Лектиновый механизм играет важную роль в формировании мезангиальных депозитов при целиакии. В культуре ткани было показано, что глиадин фиксируется на изолированных клубочках мышей, причем введение в среду сахаров, конкурирующих за образование связей с лектинами, предотвращало данный феномен. При этом глиадин играет важную связующую роль в отношении IgA в данном депозите [3].

R. Сорро и соавт. предположили, что глиадин может играть роль как пищевого антигена, так и энтеротоксичного лектина. В эксперименте они показали, что у мышей, которые получали в питание глиадин, значительно чаще выявляются мезангиальные депозиты, содержащие IgA (но не IgG) [6].

Однако эффект глиадина нельзя объяснить только лишь его свойствами как лектина. В том же исследовании было показано, что питание мышей соей, обладающей высокой лектиновой активностью, к формированию мезангиальных депозитов не приводит. Они также не выявили и повышения кишечной проницаемости у больных с IgA-нефропатией.

Тем не менее, глиадин играет важную, если не ключевую роль в формировании мезангиальных IgA-депозитов у больных целиакией. Было показано, что эти комплексы стимулируют продукцию мезангиальными клетками фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и снижают продукцию простагландина E₂ (ПГЕ₂), способны активировать оксидативный метаболизм лейкоцитов, их цитотоксичность и хемотаксис. Более того, безглютеновая диета у больных с IgA-нефропатией способствует снижению циркулирующих иммунных комплексов в крови, а также уровня IgA к пищевым

антигенам и снижению выраженности протеинурии [6].

Дисметаболические нефропатии при целиакии

Нарушения процессов всасывания в тонкой кишке могут быть серьезной причиной дисметаболической нефропатии (в т. ч. оксалатной). Канальцевые дисфункции с гиперфосфатурией, оксалурией, цистинурией, а также рахитоподобным синдромом у больных целиакией детей известны относительно давно [2]. В работе Т.И. Корневой и соавт., в частности, у детей с целиакией были описаны нарушения канальцевого транспорта цистина и обмена триптофана, повышение экскреции с мочой аминокислот, белка, углеводов [1].

Неспецифическим фактором, способствующим формированию дисметаболической нефропатии при целиакии, является диарея. С одной стороны, диарея приводит к потере жидкости и уменьшению объема мочи с повышением ее концентрации, а с другой стороны — к нарушению обмена бикарбонатов, развитию ацидоза и закислению мочи, что снижает растворимость солей, способствуя кристаллурии.

Нарушение всасывания жирных кислот и кальция приводит к образованию кальциевых мыл, а не оксалата кальция (как это наблюдается в норме), в результате чего более растворимые оксалаты интенсивно всасываются в толстой кишке, поступают в кровь и в повышенных количествах оказываются в моче. Данный механизм, видимо, играет ключевую роль в развитии оксалатной кристаллурии. В ряде исследований было показано, что данный механизм начинает действовать при фекальной потере липидов свыше 20 г в сутки, а основным местом всасывания оксалатов является толстая кишка [10, 22]. Причем была выявлена линейная зависимость между выведением жира со стулом и содержанием оксалатов в моче. Интересно, что ограничение кальция в питании ведет к увеличению экскреции оксалатов с мочой, что указывает на важное значение формирования оксалатов кальция в кишечнике для ограничения их всасывания [23].

В экспериментальных исследованиях было показано, что оксалаты могут всасываться пассивно во всех отделах кишечника, причем этот процесс в значительной степени связан с проницаемостью кишечной стенки. Желчные кислоты (дезоксихолевая кислота)

и жирные кислоты (олеиновая кислота) в эксперименте повышают проницаемость как тонкой, так и толстой кишки, одновременно повышая всасывание оксалатов [4, 9]. В тонкой кишке человека всасывание оксалатов обусловлено также активным транспортом, опосредованным белком SLC26A6, общим транспортером органических анионов.

В кишечнике всасывается 3–8% оксалатов пищи, что составляет примерно 150–250 мг в день. Стимулирует всасывание оксалатов присутствие в просвете лактата, никотината, короткоцепочечных жирных кислот. Кальций и магний связывают оксалаты в кишечнике, причем кальций — в большей степени, чем магний. Также в значительной степени оксалаты связываются пищевыми волокнами [16].

Особую роль в метаболизме оксалатов играет кишечная микрофлора, в частности, грамотрицательный микроорганизм *Oxalobacter formigenes*, облигатный анаэроб, обитающий в толстой кишке. Для обеспечения его энергетического метаболизма требуются углеводы и обязательно оксалаты. При этом метаболизм оксалата усиливается в кислой среде. На первом году жизни наблюдается увеличение численности популяции *O. formigenes*, в 6–8 лет он обнаруживается практически у всех детей, а у взрослых — в 60–80% случаев. Активно утилизируя оксалаты, он уменьшает их содержание в кишечном содержимом, снижая его поступление в организм из толстой кишки [17].

Связь *O. formigenes* с особенностями метаболизма оксалатов у больных и здоровых лиц была показана во многих исследованиях. В частности, у лиц, у которых данный микроорганизм отсутствовал в кишечном микробиоценозе, экскреция оксалатов с мочой достоверно выше, по сравнению с лицами, чей кишечник им заселен. При этом среди лиц с оксалурией *O. formigenes* выявляется не более чем в 45% случаев [13, 25]. Следовательно, отсутствие в толстой кишке *O. formigenes* является определенным фактором риска развития оксалурии.

Однако утилизировать оксалаты способен не только *O. formigenes*. Лактобактерии, энтерококки, зубактерии также их метаболизируют, однако низкая концентрация оксалатов не является критической для их жизнедеятельности [26].

Таким образом, нарушения кишечного микробиоценоза, развивающиеся при целиакии, также способны привести

к увеличению поступления в организм оксалатов. Следует отметить также, что при целиакии наблюдается нестабильность клеточных мембран, обусловленная белково-энергетической недостаточностью. При этом с мочой увеличивается экскреция метаболитов фосфолипидов, у 2/3 детей выявляется фосфатная кристаллурия и у 1/2 — оксалатная.

Наконец, нарушение всасывания витаминов, в частности, витаминов группы В (в первую очередь, витамина В₆), приводит к нарушению обмена глицина и глиоксиловой кислоты, способствуя повышенному экзогенному синтезу и экскреции оксалатов.

Метаболические механизмы нарушения функции почек при целиакии

Метаболические нарушения при целиакии, включая белково-энергетическую недостаточность и нарушения водно-электролитного обмена, неспецифическим образом могут влиять на функцию почек. Механизмы этих нарушений можно представить следующим образом:

- Дефицит энергетического материала (углеводов и жиров).
- Дефицит белков как пластического материала.
- Снижение почечного кровотока и уменьшение клубочковой фильтрации в результате:
 - уменьшения объема циркулирующей жидкости (из-за диареи);
 - спазма периферических сосудов на фоне уменьшения объема циркулирующей жидкости;
 - стужения крови.
- Гипоксия почки как результат снижения почечного кровотока.

Результатом перечисленных выше механизмов является нарушение функции почек различной степени выраженности от транзиторных до тяжелой почечной недостаточности. К счастью, последняя, следует отметить, при целиакии наблюдается редко.

Диарея, независимо от ее происхождения, способна вызвать каскад неспецифических изменений водно-электролитного обмена, порой тяжелых и угрожающих жизни.

Простое ускорение моторики кишечника неизбежно приводит к потере значительного количества жидкости и электролитов, пропорционально их содержанию в том или ином отделе пищеварительного тракта. Помимо воды, в значительной степени теряются

натрий, калий и бикарбонаты. Потери усугубляются при увеличении потока воды и электролитов при осмотической или секреторной диарее. В результате этого развивается изотоническая и в дальнейшем гипотоническая дегидратация организма.

Общая стратегия организма при диарее заключается в восстановлении объема воды и натрия в организме путем уменьшения их потери через почки. Реализуется это снижением процесса почечной фильтрации и повышением реабсорбции. Кроме того, происходит централизация кровообращения за счет ограничения доступа жидкости к периферическим тканям.

Снижение объема циркулирующей жидкости могло бы задействовать еще один компенсаторный механизм: повышение онкотического давления крови вследствие относительного увеличения концентрации белка (уменьшение объема жидкости без изменения количества белка) и выход жидкости из интерстициального пространства в сосуды. Однако при целиакии имеет место гипопроteinемия, в связи с чем этот механизм оказывается недееспособным.

Принципы терапии нефропатий при целиакии

Поражения почек при целиакии носят вторичный характер, поэтому эффективное ее лечение является основой успешной терапии нефропатий.

Течение и прогноз IgA-нефропатии напрямую связан с активностью целиакии, и контроль над ней позволяет добиться контроля над течением нефропатии. Непосредственное лечение IgA-нефропатии, при необходимости, осуществляется по общепринятым схемам. По достижении ремиссии заболевания больные должны находиться под наблюдением нефролога с контролем основных показателей не реже 2–4 раз в год и при возникновении интеркуррентных заболеваний.

Лечение больных с оксалатной нефропатией включает диетический и водный режим, медикаментозную терапию.

Назначается картофельно-капустная диета, при которой снижается поступление оксалатов с пищей и нагрузка на тубулярный аппарат. Необходимо исключить экстрактивные мясные блюда, богатые оксалатами шавель, шпинат, клюкву, свеклу, морковь, какао, шоколад и др. «Подщелачивающий» эффект оказывают курага, чернослив, груши.

Важно обеспечить высокожидкостный режим, до 2 л в сутки, с обязательным употреблением жидкости в ночное время для снижения концентрации мочи и уменьшения склонности к кристаллообразованию. Из минеральных вод используются воды типа «Славяновской» и «Смирновской» по 3–5 мл/кг/сут в 3 приема курсом 1 месяц 2–3 раза в год.

Медикаментозная терапия включает мембранотропные препараты и антиоксиданты (витамины А, Е, В₆, Ксидифон, Димефосфон, Цистон, магния оксид или комбинированный препарат Магне В₆ и др.). Лечение должно быть упорным и длительным. ■

Литература

1. Корнева Т. И. Клинико-биохимическая диагностика и лечение синдрома нарушенного кишечного всасывания у детей. М., 1973. 138 с.
2. Фадеева М. А., Лебедев В. П., Вербицкий В. И. и др. Патология мочевой системы при синдроме нарушенного кишечного всасывания. В кн.: Синдром нарушенного кишечного всасывания у детей. М., 1985. С. 53–55.
3. Amore A., Emancipator S. N., Coppo R. et al. Specific binding of gliadin to rat mesangial cells in culture // Nephrol Dial Transplant. 1988. Vol. 3. P. 524.
4. Binder H. J. Intestinal oxalate absorption // Gastroenterology. 1974. Vol. 67. P. 441.
5. Collin P., Syrjanen J., Partanen J., Pasternack A., Kaukinen K., Mustonen J. Celiac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy // Am J Gastroenterol. 2002. Vol. 97. P. 2572–2576.
6. Coppo R., Amore A., Roccatello D. Dietary Antigens and Primary Immunoglobulin A Nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. 1992. Vol. 2. P. S173–S180.
7. Coppo R., Amore A., Roccatello D. et al. IgA antibodies to dietary antigens and bectin-binding IgA in sera from Italian, Australian, and Japanese IgA nephropathy patients // Am J Kidney Dis. 1991. Vol. 17. P. 480–487.
8. Davin J. C., Dechenne C., Lombet J., Rentier B., Foidart J. B., Mahieu P. R. Acute experimental glomerulonephritis induced by the glomerular deposition of circulating polymeric IgA-concanavalin A complexes // Virchows Arch. 1989. Vol. 415. P. 7–20.
9. Dobbins J. W., Binder H. J. Effect of bile salts and fatty acids on the colonic absorption of oxalate // Gastroenterology. 1976. Vol. 70. P. 1096.
10. Eversmann J. J., Farmer R. G., Brown C. H. et al. Gastrointestinal manifestations of hyperparathyroidism // Arch. Internal Med. 1967. Vol. 119. P. 605.
11. Fornasieri A., Sinico P. A., Maldifassi P., Benascorn P., Vegni M., D'Amico G. IgA-antigliadin antibodies in IgA mesangial nephropathy (Berger's disease) // Br Med J. 1988. Vol. 295. P. 78–80.
12. Kondoh H., Kobayashi K., Hagiwara K., Kajii T. Jacalin, a jackfruit lectin, precipitates IgA1 but not IgA2 subclass on gel diffusion reaction // J Immunol Methods. 1986. Vol. 80. P. 171–173.
13. Kwak C., Kim H. K., Kim E. C., Choi M. S., Kim H. H. Urinary oxalate levels and the enteric bacterium *Oxalobacter formigenes* in patients with calcium oxalate urolithiasis // Eur Urol. 2003. Vol. 44 (4). P. 475–481.
14. Laurent J., Branellec A., Heslan J. M. et al. An increase in circulating IgA antibodies to gliadin in IgA mesangial glomerulonephritis // Am J Nephrol. 1987. Vol. 7. P. 178–183.
15. Ludvigsson J. F., Montgomery S. M., Olen O., Ekblom A., Ludvigsson J., Ford M. Coeliac disease and risk of renal disease — a general population cohort study // Nephrol Dial Transplant. 2006. Vol. 21. P. 1809–1815.
16. Massey L. K. Dietary influences on urinary oxalate and risk of kidney stones // Front Biosci. 2003. Vol. 8. P. 584–594.
17. Mittal R. D., Kumar R. Gut-inhabiting bacterium *Oxalobacter formigenes*: role in calcium oxalate urolithiasis // J. Endourol. 2004. Vol. 18 (5). P. 418–424.
18. Nagy J., Scott H., Brandtzaeg P. Antibodies to dietary antigens in IgA nephropathy // Cbin Nephrol. 1988. Vol. 29. P. 275–279.
19. Peters U., Askling J., Gridley G., Ekblom A., Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort // Arch Intern Med. 2003. Vol. 163. P. 1566–1572.
20. Rodriguez-Soriano J., Arrieta A., Vallo A., Sebastian M. J., Vitoria J. C., Masdevall M. D. IgA anti-gliadin antibodies in children with IgA mesangial glomerulonephritis // Lancet. 1988. Vol. 1. P. 1109–1110.
21. Rostoker G., Delchier J. C., Chaumette M. T. Increased intestinal intra-epithelial T lymphocytes in primary glomerulonephritis: a role of oral tolerance breakdown in the pathophysiology of human primary glomerulonephritides? // Nephrol Dial Transplant. 2001. Vol. 16. P. 513–517.
22. Saunders D. R., Sillery J., McDonald G. B. Regional differences in oxalate absorption by rat intestine: evidence for excessive absorption by the colon in steatorrhea // Gut. 1975. Vol. 16. P. 543.
23. Stauffer J. Q. Hyperoxaluria and calcium oxalate nephrolithiasis after jejunoileal bypass // Am. J. Clin. Nutr. 1977. Vol. 30. P. 64–71.
24. Stockert R. J., Kressner M. S., Collins J. C. IgA interaction with the asiabogbycoprotein receptor // Proc Natl Acad Sci USA. 1982. Vol. 79. P. 6229–6235.
25. Troxel S. A., Sidhu H., Kaul P., Low R. K. Intestinal *Oxalobacter formigenes* colonization in calcium oxalate stone formers and its relation to urinary oxalate // J. Endourol. 2003. Vol. 17 (3). P. 173–176.
26. Weese J. S., Weese H. E., Yuricek L., Rousseau J. Oxalate degradation by intestinal lactic acid bacteria in dogs and cats // Vet Microbiol. 2004. Vol. 101 (3). P. 161–166.

Таблица

Рекомендуемые в остром периоде кишечных инфекций продукты питания и детские смеси*

Перечень продуктов и детских смесей	
Продукты обычного питания	
Грудное женское молоко Каши на половинном молоке (рисовая, гречневая, манная) Овощи и фрукты (картофель, яблоки, морковь, бананы) Кисломолочные продукты (детский кефир, творог Агуша, НАН кисломолочный) Мясо нежирных сортов (говядина, курица) и рыба Консервы для детского питания	
Адаптированные детские смеси	Импресс, Нутрилон, Фрисолак, Сэмпер Бэби 1, 2, Пилти, Туттели, Ням-Ням, НАН 6–12 мес и др.
Частично адаптированные смеси	Виталакт, Малыш, Милумил, Хумана 2 и др.
Смеси с нуклеотидами	Фрисолак 1–2, НАН 1, Симилак 1–2, Энфамил 1–2 и др.
Лечебно-профилактические продукты, обогащенные	
Бифидобактериями	Детский кефир Бифидок, НАН с бифидобактериями, смесь Лактофидус, Бифилин, Бификефир и др.
Лактобактериями	Ацидофильная Малютка, Агуша кисломолочная, Ацидолакт, Биолакт, Биофрутолак, Виталакт, Актимел и др.
Бифидо- и лактобактериями	Смеси Агуша 1–2, Бифилакт и др.
Специализированные детские смеси	
Низколактозные	Нутрилон НЛ, Хумана ЛП, Нутрилак НЛ, сухая низколактозная Малютка, безмолочные каши (рисовая, гречневая, яблоко, банан) и др.
Безлактозные	НАН безлактозный, Нутрилак БЛ, Нутрилон БЛ, Энфамил, смесь Лактофидус, каша Хумана специальная безлактозная, отмытый творог, сыр; на соевой основе — Нутрилак-соя, Алсой, Изомил, Фрисосой, Хайнц — соевая смесь и др.
* А. А. Новокшинов, В. Ф. Учайкин, Н. В. Соколова. Этиопатогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей на современном этапе // <i>Лечащий Врач</i> . 2010. № 1.	

Таблица

Лекарственные средства для купирования абдоминальных болей при острых кишечных инфекциях у детей*

Название препарата	Режим дозирования и механизм действия
Спазмомен 40 (отилония бромид) драже	Внутрь по 1–2 драже 2–3 раза/сут — избирательное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру ЖКТ
Дюспаталин (мебеверин) таблетки 135 мг, капсулы 200 мг	Внутрь за 20 мин до еды, не разжевывая и запивая водой, по 1 табл. (капс.) 2 раза/сут (утром и вечером) — избирательное спазмолитическое действие на мускулатуру ЖКТ
Метеоспазмил (Альверин + Симетикон)	Внутрь: по 1–2 капсулы 2–3 раза/сут — миотропный спазмолитик альверин устраняет болевой синдром, «пенегаситель» симетикон — газообразование
Бускопан (гиосцина бутилбромид) таблетки 10 мг, суппозитории ректальные 10 мг	Внутрь дети > 6 лет и взрослые по 1–2 табл. (10–20 мг) 3–5 раз/сут запивая водой или по 1–2 супп. ректально 3 раза/сут — спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру ЖКТ
Дротаверин гидрохлорид таблетки 40 мг	Внутрь: дети до 6 лет 1/2–1/4 табл. 1–2 раза/сут, 6–12 лет 1/2 табл. 1–2 раза/сут — оказывает спазмолитическое и общее сосудорасширяющее действие
Но-шпа таблетки 40 мг	Внутрь: дети 1–6 лет 40–120 мг/сут на 2–3 приема, старше 6 лет — 80–200 мг/сут на 2–5 приемов
Спазоверин таблетки	Внутрь: дети до 6 лет 10–20 мг, 6–12 лет 20 мг 1–2 раза/сут
Папаверин таблетки 0,04	Внутрь: дети > 6 мес по 0,005–0,06 г 2 раза/сут — оказывает спазмолитическое и общее гипотензивное действие
Макситан таблетки	Внутрь: 1–2 табл. 3 раза/сут — анальгезирующее, противовоспалительное, спазмолитическое действие
Ревалгин таблетки	Внутрь: дети 6–8 лет 1/2 табл., 9–12 лет 3/4 табл., 13–15 лет 1 табл. 2–3 раза/сут — оказывает болеутоляющее, жаропонижающее и противовоспалительное действие
Спазкупрель таблетки	Внутрь: по 1 табл. 3 раза/сут — болеутоляющее, спазмолитическое, седативное действие
Вибуркол суппозитории ректальные детские	Ректально: дети 0–6 мес 1 супп. 2 раза, старше — 2–3 раза/сут до купирования симптомов — оказывает спазмолитическое, седативное, анальгезирующее, противосудорожное и гипотермическое действие
Натрия альгинат: Альгинатол, Натальсид суппозитории ректальные	Ректально: дети до 1 года 1 супп. 1 раз, 1–4 года 2 раза, старше 5 лет — 2–3 раза/сут (3–5–7 дней). Оказывает быстрое и выраженное гемостатическое, противовоспалительное и репаративное действие на слизистую толстого кишечника

* А. А. Новокшинов, В. Ф. Учайкин, Н. В. Соколова. Этиопатогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей на современном этапе // *Лечащий Врач*. 2010. № 1.

Таблица

Этиотропная терапия легких и среднетяжелых форм ОКИ пробиотиками*

Название препарата	Легкая форма	Среднетяжелая форма
Аципол капсулы	Внутрь — дети с 3 мес до 3 лет по 1 капс. 2–3 раза, старше 3–4 раза/сут за 20–30 минут до приема пищи. Курс лечения 5–7 (10) дней	В комбинации с антибактериальными препаратами аципол препятствует прогрессированию дисбактериоза кишечника и повышает их клиническую эффективность
Бифидумбактерин форте — порошок (пакетики)	Внутрь — детям с 1 года по 5 пакетиков 4 раза/сут. Курс лечения 3–5 дней	Внутрь — детям с 1 года по 5 пакетиков 4–6 раз/сут. Курс лечения 5–7 дней
Бифиформ — капсулы	Внутрь — детям 1–3 года по 1 капс. 2 раза, 3–5 лет 3 раза, старше 5 лет — 4 раза/сут. Курс лечения 5–7 дней	
Бифистим — пакетики-стики	Внутрь — по 1 порошку 2–3 раза/сут независимо от приема пищи. Курс лечения 5–7 (14) дней	
Биоспорин — капсулы	Внутрь — 1–2 капс. 2–3 раза/сут. Курс лечения 5–7 дней	
Пробиформ — порошок (пакетики)	Внутрь — детям до 6 мес 1 пакетик 2 раза, до 7 лет — 3 раза, старше 3–4 раза/сут. Курс лечения 3–5 дней	Внутрь — детям до 6 мес по 1 пакетик 3 раза, до 7 лет — 3–4 раза, старше 7 лет — по 2 пакетика 2–3 раза/сут. Курс лечения 5–7 дней
Полибактерин табл.	Внутрь — детям с двух лет по 2 табл. 3 раза/сут. Курс лечения 5–7 дней	Внутрь — детям с двух лет по 2 табл. 3–4 раза/сут. Курс лечения 5–7 дней
Споробактерин р-р флаконы 1, 2, 5 мл	Внутрь — детям 1–3 года по 0,5 мл, старше 3 лет по 1 мл 2 раза/сут. Курс лечения 3–5 дней	Внутрь — детям 1–3 лет по 0,5 мл, старше 3 лет по 1 мл 3 раза/сут. Курс лечения 5–7 дней
Энтерол капсулы 250 мг	Внутрь — детям 1–3 года по 1 капс., старше 3 лет по 1–2 капс. 2 раза/сут. Курс лечения 5–7 (10) дней	

* А. А. Новокшинов, В. Ф. Учайкин, Н. В. Соколова. Этиопатогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей на современном этапе // Лечащий Врач. 2010. № 1.

Таблица

Этиотропная терапия легких и среднетяжелых форм ОКИ энтеросорбентами*

Название препарата	Легкая форма	Среднетяжелая форма
Смектит диоктаэдрический — порошок Неосмектин Смекта	Внутрь — детям до 1 года 1 пакетик, 1–2 года — 2 пакетика, старше 2 лет — 2–3 пакетика/сут. Содержимое пакетика перед употреблением растворяют в 30–50 мл жидкости. Курс лечения 3–5 дней	
Лигнин гидролизный Фильтрум-сти таблетки	Внутрь — детям до 1 года 1/2 таб., 1–7 лет 1 таб. 3 раза, 8–12 лет 4 раза, старше — по 2 таб. 3 раза/сут. Курс лечения 3–5 дней	Внутрь — детям до 1 года 1/2 таб., 1–7 лет 1 таб. 4 раза, 8–12 лет по 2 таб. 3 раза, старше — 4 раза/сут. Курс лечения 3–5 дней
Энтеросгель паста, гель	Внутрь — детям 1–2 года — 20 г, 3–7 лет — 40 г, 7–12 лет — 60 г, старше 12 лет — 80 г/сутки на 4 приема (3–5 дней)	
Полисорб МП порошок	Внутрь — по 2–3 г 3 раза/сут в виде водной суспензии. При тяжелом диарейном синдроме в первые сутки разовая доза может быть увеличена до 4–6 г. Курс лечения 2–3 (5) дней	

* А. А. Новокшинов, В. Ф. Учайкин, Н. В. Соколова. Этиопатогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей на современном этапе // Лечащий Врач. 2010. № 1.

Таблица

Антибактериальные препараты «стартовой» терапии*

Название препарата	Режим дозирования для детей
Химиопрепараты	
Нифуроксазид Энтерофурил Эрсефурил	Внутрь — суспензия — дети 1–6 мес по 2,5 мл 2–3 раза, от 7 мес до 2 лет 4 раза, 2–7 лет 5 мл 3 раза/сут. Капсулы — дети старше 5 лет по 2 капс. (100 мг) или 1 капс. (200 мг) 4 раза/сут. Курс лечения 5–7 дней
Налидиксовая кислота Невиграмон	Внутрь: дети с 3-мес. возраста — начальная доза 60 мг/кг, затем по 30 мг/кг/сут на 4 приема. Курс лечения 3–5 (7) дней
Нифурател Макмирор	Внутрь: дети по 10–15 мг/кг 2–3 раза/сут. Курс лечения 5–7 дней
Ко-тримоксазол Котрифам 480 таблетки	Внутрь: детям от 6 до 12 лет 1 таб., старше — по 1–2 таб. 2 раза/сут. Курс лечения 5–7 дней
Антибиотики	
Гентамицин	Внутрь: по 10 мг/кг/сут на 3 приема. Курс лечения 5–7 дней
Канамицин	Внутрь: дети старше 1 мес — 30–50 мг/кг/сут на 3–4 приема. Курс лечения 5–7 дней
Рифампицин	Внутрь: по 15–20 мг/кг/сут на 2 приема, в/в 8–10 мг/кг/сут на 2 введения. Курс лечения 5–7 дней
Цефалексин	Внутрь: дети от 6 мес до 1 года 500 мг/сут, 1–6 лет 0,5–1 г/сут, 6–10 лет 1 г/сут, 10–14 лет 1–2 г/сут на 4 приема. Курс лечения 5–7 дней
Цефуоксим	Внутрь: суспензия или табл. по 125 мг 2 раза/сут после еды, 5–7 дней. В/в или в/м по 50–100 мг/кг/сут на 3 введения. Курс лечения 3–5 (7) дней
Цефамандол	В/в или в/м по 50–100 мг/кг/сут на 3–4 введения. Курс лечения 5–7 дней

* А. А. Новокшинов, В. Ф. Учайкин, Н. В. Соколова. Этиопатогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей на современном этапе // Лечащий Врач. 2010. № 1.

Состояние внешнесекреторной и внутрисекреторной функций поджелудочной железы у детей с метаболическим синдромом

Т. А. Бокова, кандидат медицинских наук, доцент

Г. В. Римарчук, доктор медицинских наук, профессор

ГБУЗ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Ключевые слова: дети, метаболический синдром, поджелудочная железа, секреторная функция, сахарный диабет, хронический стресс, наследственная отягощенность, пищевая нагрузка, нарушения углеводного обмена, глюкоза, свободные жирные кислоты, фермент.

Во многих странах мира с каждым годом проблема ожирения и тесно ассоциированного с ним метаболического синдрома (МС) приобретает все более угрожающие масштабы. Так, частота диагностики МС у подростков в США за период с 1994 по 2004 гг. возросла с 4,2% до 6,4%. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в шести федеральных округах нашей страны, около 12% подростков в возрасте от 12 до 17 лет имеют избыточный вес, из них 2,3% — ожирение, при этом у каждого третьего подростка с ожирением выявляются признаки МС [1, 10].

Метаболический синдром — это не заболевание и не диагноз, а комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, тесно ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа) и являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которого лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия.

Согласно критериям Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF, 2007) МС у детей 10–16 лет диагностируется при наличии абдоминального ожирения (окружность талии более 90 перцентили) в сочетании с двумя и более из приведенных ниже критериев:

- уровень триглицеридов не ниже 1,7 ммоль/л;
- уровень липопротеидов высокой плотности менее 1,03 ммоль/л;
- артериальное давление не ниже 130/85 мм рт. ст.;
- уровень глюкозы венозной плазмы натощак не ниже 5,6 ммоль/л или выявленный СД 2-го типа и/или другие нарушения углеводного обмена [13].

В настоящее время убедительное подтверждение получила точка зрения, согласно которой непосредственную роль в патогенезе гормонально-метаболических нарушений играют органы пищеварения, при этом сами они становятся органами-мишенями [2, 4, 9, 11]. Ведущую роль как в развитии компонентов МС, так и болезней органов пищеварения многие авторы отводят хроническому стрессу. Так, формирующаяся при длительном и чрезмерном воздействии

внутренних и внешних стрессовых факторов дисфункция гипоталамуса, вегетативного отдела центральной нервной системы способствует нарушению перистальтики и тонуса гладкой мускулатуры пищеварительного тракта, гиперпродукции гастрина и соляной кислоты. Гиперсекреция катехоламинов, глюкагона, кортизола приводит к прогрессированию этих нарушений, что проявляется снижением резистентности слизистой оболочки желудка и кишечника, повреждением паренхимы поджелудочной железы и печени. Эмоционально-личностные и психовегетативные расстройства способствуют развитию различных форм нарушения пищевого поведения. Кроме того, изменение режима питания, прием большого объема пищи нарушают биологический ритм функционирования пищеварительного тракта. Это приводит к формированию и поддержанию моторно-эвакуаторных нарушений и, как следствие, развитию воспалительных изменений органов пищеварения. Другой причиной морфофункциональных нарушений органов пищеварения может являться хроническое воспаление, в генезе которого важную роль играют адипоцитокины жировой ткани и активация перекисного окисления липидов.

Одним из органов пищеварения, обладающим экзокринной и эндокринной активностью, является поджелудочная железа (ПЖ). В современной литературе представлены данные о том, что у взрослых с избыточной массой тела с высокой частотой диагностируется аналогичное неалкогольной жировой болезни печени поражение поджелудочной железы — стеатоз поджелудочной железы, который вызывает в последнее время все больший интерес ученых с позиции развития МС [2, 12].

Следует подчеркнуть, что существует взаимосвязь эндокринной и экзокринной частей поджелудочной железы через инсулоацинарную порталную систему: ближайшие к островкам ацинусы имеют большие размеры и содержат большее число зимогенных гранул [5, 6]. Это может оказывать непосредственное влияние не только на патогенез, но и на клиническую симптоматику МС. В немногочисленных исследованиях представлены данные о взаимосвязи морфофункционального состояния ацинарной ткани поджелудочной железы с характером питания и трофологическим статусом [3, 7, 8, 11].

Цель исследования: изучить внешнесекреторную и внутрисекреторную функции поджелудочной железы у детей с метаболическим синдромом с целью оптимизации комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы исследования

Обследовано 48 детей с различной формой и степенью ожирения в возрасте от 6 до 15 лет (23 мальчика и 25 девочек).

В процессе обследования проводился комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования по стандартным методикам. Всем детям проведено ультразвуковое исследование ПЖ до и после пищевой стимуляции, позволяющее оценить ее адаптационные возможности, по разработанной в клинике методике. При этом ультразвуковое исследование ПЖ проводилось дважды: в межпищеварительном периоде — стандартное исследование натощак, затем через 1,5–2 ч после завтрака, содержащего не менее 20 г жиров (например: 100 г 20% сметаны; 150–200 г 10% манной каши или омлет, белый хлеб с маслом, кофе или чай с молоком). После опорожнения желудка и повторной визуализации ПЖ — повторное измерение поперечных размеров и расчет процента увеличения суммы размеров головки, тела и хвоста ПЖ до и после завтрака.

Известно, что для обеспечения интенсивного секреторного процесса в пищеварительный период под действием комплекса интестинальных гормонов осуществляется усиление кровотока, называемого «рабочей гиперемией». У здоровых детей прирост размеров ПЖ после приема пищи составляет 15–40%. Отсутствие постпрандиальной реакции, когда размеры ПЖ не изменяются или увеличиваются незначительно (менее 5%), считается характерным признаком хронического панкреатита (ХП) и объясняется отсутствием «рабочей гиперемии», снижением отека и оттока секрета [6].

Статистическая обработка результатов проведена с использованием статистического пакета Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Различия среднеарифметических величин считали достоверными при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа рассчитывали соответствующие коэффициенты, достоверность которых считали при $p < 0,05$.

В процессе исследования выделено две группы. Основную группу составил 31 ребенок с МС (IDF, 2007) (средний возраст $12,91 \pm 1,78$ года), группу сравнения — 17 детей с ожирением без признаков МС (средний возраст $11,45 \pm 2,72$ года).

Результаты исследования и их обсуждение

Первичное, экзогенно-конституциональное ожирение диагностировано у 20 (42%) обследованных, гипоталамическое — у 28 (58%), при этом у трети детей гипоталамический синдром развился на фоне первичного ожирения. I–II степень ожирения выявлена у 25 (52%) детей, III–IV ст. — у 23 (48%) детей. В большинстве случаев (75%) жировая клетчатка распределялась по абдоминальному и смешанному типу, реже — по гиноидному. Длительность заболевания ожирением у 8 (17%) детей составляла менее 2 лет, а у 22 (46%) — 5 лет и более. Установлено, что абсолютное большинство детей обеих групп имели наследственную отягощенность по ожирению, сахарному диабету 2-го типа и артериальной гипертензии. У каждого третьего ребенка (18–38%) родственники страдали заболеваниями печени и желчного пузыря, поджелудочной железы, органов желудочно-кишечного тракта.

		Основная группа (1-я)	Группа сравнения (2-я)
Головка (мм)	До	$24,8 \pm 3,43^{*, **}$	$21,7 \pm 3,55^{***}$
	После	$27,8 \pm 3,93^*$	$25,1 \pm 2,62$
Тело (мм)	До	$10,7 \pm 1,61^{**}$	$10,4 \pm 1,82$
	После	$11,8 \pm 2,50$	$11,5 \pm 2,80$
Хвост (мм)	До	$24,7 \pm 3,39$	$23,8 \pm 3,46$
	После	$25,4 \pm 3,42$	$23,9 \pm 2,53$

Примечание: $M \pm m$, * $p_{1-2} < 0,001$, **, *** $p_{до/после} < 0,005$.

Боли в животе различной локализации в анамнезе имелись у трети обследованных детей (14–29%), 23 ребенка (48%) жаловались на отрыжку после еды, 18 (38%) — тошноту, у половины детей отмечался метеоризм (22–46%). Каждый третий ребенок (16–33%) имел неустойчивый характер стула, а 5 (10%) детей — запоры.

При проведении эндоскопического обследования патология верхнего отдела пищеварительного тракта выявлена у большинства детей. У 24 (77%) детей основной группы и 12 (71%) детей группы сравнения регистрировались различные заболевания желудка и 12-перстной кишки (гастриты и гастродуодениты, недостаточность кардии, дуоденогастральный рефлюкс), у 23 (74%) и 8 (47%) детей соответственно — патология гепатобилиарной системы (неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), дисфункция билиарного тракта, желчнокаменная болезнь). Следует отметить, что НАЖБП у детей основной группы диагностировалась в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения (20–65% и 7–41% детей соответственно, $p < 0,05$).

У всех детей при ультразвуковом исследовании диагностированы различные изменения ПЖ: повышение акустической плотности — у 28 (90%) детей основной группы и 15 (88%) детей группы сравнения, у 28 (90%) и 14 (82%) детей соответственно — наличие гиперэхогенных включений как мелкого, так и крупного размера. У трети детей обеих групп визуализация панкреатического протока была затруднена, у 1 (3%) ребенка основной группы выявлено его расширение более 2,0 мм.

Установлено, что размеры ПЖ натощак у детей основной группы превышали нормативные показатели и были статистически значимо больше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, и составили $59,1 \pm 6,80$ мм и $54,2 \pm 7,22$ мм соответственно при норме для детей с нормальной массой тела 46–56 мм [6]. После пищевой стимуляции сумма размеров головки, тела и хвоста ПЖ в основной группе составила $64,9 \pm 7,98$ мм, а в группе сравнения — $60,5 \pm 4,41$ мм. При этом постпрандиальная реакция в основной группе была меньше ($9,87 \pm 11,54\%$ и $13,81 \pm 6,89\%$ соответственно), что может свидетельствовать о снижении адаптационных возможностей ПЖ и высоком риске формирования ХП у детей с МС.

Определение размеров головки, тела и хвоста ПЖ до и после пищевой нагрузки позволило выявить статистически значимые различия между группами (табл. 1).

Известно, что у здоровых детей с нормальным трофологическим статусом размеры головки относятся к размерам хвоста ПЖ как 1:1, что составляет в среднем 0,98. Увеличение головки ПЖ считается неблагоприятным фактором, т. к.

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови у наблюдаемых детей ($M \pm m$)

	Основная группа (1-я)	Группа сравнения (2-я)	Норма
Панкреатическая амилаза (ед/л)	25,8 ± 12,59	21,7 ± 15,27	13–53
Глюкоза (моль/л)	5,4 ± 0,9*	5,12 ± 0,61	3,3–5,9
Липаза (ед/л)	19,6 ± 5,23	20,5 ± 6,9	5,6–51,3
Общий холестерин (ммоль/л)	5,03 ± 0,89	4,53 ± 1,21	3,3–5,2
Триглицериды (ммоль/л)	1,78 ± 0,56*	1,06 ± 0,37	0,9–1,7
ЛПВП (ммоль/л)	1,02 ± 0,19	1,21 ± 0,17	1,0–1,9
ЛПНП (ммоль/л)	2,78 ± 0,95	2,70 ± 0,72	1,6–3,5
Общий билирубин (ммоль/л)	13,96 ± 4,8	13,01 ± 5,6	5–21
ЩФ (ед/л)	276,63 ± 101,86	298,56 ± 142,14	100,0–290,0
АЛТ (ед/л)	31,52 ± 22,62	24,86 ± 8,67	10–40
АСТ (ед/л)	27,73 ± 12,44	27,42 ± 11,36	10–40

Примечание: $M \pm m$, * $p_{1-2} < 0,05$; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЩФ — щелочная фосфатаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза.

Таблица 3

Показатели углеводного обмена у наблюдаемых детей

	Основная группа (1-я)	Группа сравнения (2-я)	Норма
Глюкоза натощак (ммоль/л)	5,6 ± 0,77*	5,35 ± 1,53	3,3–5,6
Глюкоза через 1 ч (ммоль/л)	8,7 ± 3,29*	6,1 ± 1,28	< 11,1
Глюкоза через 2 ч (ммоль/л)	7,4 ± 2,65*	5,1 ± 1,85	< 7,8
Инсулин (пмоль/л)	173,02 ± 112,3*	98,8 ± 71,05	20–160
НОМА-IR (ед)	6,44 ± 2,85*	3,14 ± 2,03	< 3,2

Примечание: $M \pm m$, * $p_{1-2} < 0,05$.

панкреатит с ее поражением, по мнению многих авторов, протекает тяжелее [6, 7]. Натощак соотношение головки и хвоста ПЖ в основной группе составило в среднем 0,95, в группе сравнения — 1,01. В постпрандиальном периоде отмечается неравномерное увеличение ПЖ, соотношение хвост/головка составило соответственно 0,91 и 0,95, что подтверждает полученные ранее данные о более высоком риске формирования ХП у детей с МС.

Следует отметить, что только у 4 (13%) детей основной группы и 4 (24%) детей из группы сравнения ($p < 0,05$) постпрандиальное увеличение размеров ПЖ было более 15%, что свидетельствовало об адекватной реакции ПЖ на пищевую нагрузку. У большинства детей основной группы и группы сравнения этот показатель имел значения от 5% до 15% (22–71% и 13–77% соответственно), а у 5 (16%) детей основной группы — менее 5%, что может являться признаком формирования у них ХП.

Результаты копрологического исследования свидетельствовали о нарушении внешнесекреторной функции ПЖ. У 12 (39%) детей основной группы и 7 (41%) детей группы сравнения кал имел кашицеобразную (тип

5–6 по Бристольской шкале), а у 5 (16%) и 4 (24%) детей соответственно — плотную консистенцию (тип 1–2). Практически у половины детей основной группы (14–45%) и каждого четвертого ребенка группы сравнения (4–24%) обнаруживался нейтральный жир, у 5 (16%) и 2 (12%) детей соответственно — жирные кислоты и соли жирных кислот в большом количестве.

Были проанализированы изменения в биохимическом и гормональном профиле сыворотки крови. Уровень панкреатической амилазы был повышен у 3 (10%) детей основной группы и 2 (12%) детей группы сравнения. Показатели липазы у всех детей находились в пределах нормы. У детей основной группы уровень глюкозы и триглицеридов был достоверно выше (табл. 2).

Как известно, повышение уровня глюкозы в крови оказывает токсическое влияние и способствует сужению просвета артериол за счет пролиферации их гладкомышечных клеток и нарушению кровоснабжения ткани ПЖ. Звездчатые клетки, существующие не только в печени, но и в ПЖ, активируются, что закономерно сопровождается развитием фиброза, аналогично процессу в печени. Это отрицательно сказывается на состоянии как экскреторной, так и инкреторной функции ПЖ.

Токсическое действие на бета-клетки ПЖ оказывает и хроническое повышение уровня свободными жирными кислотами (СЖК), обусловленное висцеральным ожирением. Так, повышение аккумуляции СЖК в бета-клетках приводит к ускорению апоптоза, повышению в них синтеза церамидов и нарушению их секреторной активности. При этом выпадает ранняя фаза стимулированной секреции и нарушается импульсная секреция инсулина: 1-я (быстрая) фаза секреции инсулина, при которой опорожняются везикулы с накопившимся инсулином, отсутствует, а 2-я фаза базальной секреции осуществляется в монотонном режиме.

Для изучения характера нарушений эндокринной функции были проанализированы результаты стандартного глюкозотолерантного теста (СГТТ) и гормональный профиль наблюдаемых детей (табл. 3).

Установлено, что нарушения углеводного обмена у детей основной группы выявлялись в 3 раза чаще, чем в группе сравнения (24–77% и 4–26% детей соответственно, $p < 0,05$). При этом нарушение толерантности к глюкозе диагностировалось исключительно у больных основной группы (7–23%), а гипергликемия натощак — у 14 (45%) детей основной группы и 3 (18%) детей группы сравнения ($p < 0,05$). Уровень инсулина и индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) был значительно выше у детей 1-й группы. Имелась положительная корреляционная связь между размером ПЖ в постпрандиальном периоде и уровнем инсулина и НОМА-IR (соответственно $R = 0,44$ и $R = 0,41$ при $p < 0,05$).

Таким образом, у абсолютного большинства детей с ожирением, как с МС, так и без него, выявляются различные изменения структуры ПЖ: увеличение размеров, изменение экзогенности ацинарной ткани и наличие гиперэхогенных включений. Наиболее выраженные нарушения морфофункционального состояния ПЖ диагностируются у детей с МС, что выражается в снижении постпрандиальной реакции и неравномерном увеличении железы за счет головки в постпрандиальном периоде. Это свидетельствует о снижении адаптационных возможностей органа и высоком риске развития у них ХП. Установлена взаимосвязь размеров ПЖ с показателями углеводного обмена. Сочетание

структурных изменений ПЖ с нарушениями углеводного обмена, атерогенной дислипидемией, НАЖБП может свидетельствовать о высокой частоте стеатоза ПЖ у детей с МС. Практически у половины детей с МС регистрируются изменения, свидетельствующие о нарушении внешнесекреторной функции ПЖ.

На основании полученных данных в комплексную терапию детей с МС помимо диетотерапии, лечебной физкультуры, препаратов гепатопротективного действия (Урсофальк, Хофитол), бигуанидов (Глюкофаж®, Сиофор®) включались ферментные препараты на основе панкреатина, оказывающие положительный эффект на функциональное состояние ПЖ. В частности, одним из препаратов выбора являлся Креон® — двухоболочечный мини-микросферический полиферментный препарат, максимально полно моделирующий физиологический ритм и процесс пищеварения, не оказывающий отрицательного эффекта на секрецию инсулина [7]. При попадании в желудок желатиновая капсула Креона® быстро растворяется, мини-микросферы (диаметр $\leq 1,2$ мм) равномерно перемешиваются с химусом и поступают в просвет 12-перстной кишки. При pH дуоденального содержимого выше 5,5 кишечнорастворимая оболочка мини-микросфер растворяется, ферменты высвобождаются и начинают действовать на большей, по сравнению с таблетированными средствами, поверхности. Использование ферментной терапии позволяет не только нормализовать процессы пищеварения, показатели копрограммы, уменьшить частоту диспепсических жалоб, но улучшить морфофункциональное состояние ПЖ, являющейся одним из главных органов-мишеней при развитии МС у детей. ■

Литература

1. Доскина Е. В. Метаболический синдром — это очень серьезно // Диабет. Образ жизни. 2007, № 3, с. 57–58.
2. Ивашкин В. Т. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. 16. № 4, с. 32–37.
3. Коротыко Г. Ф. Секретция поджелудочной железы. М.: Триада-Х, 2002. 224 с.
4. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М. 2009. 181 с.
5. Липатов В. А. Особенности кровоснабжения поджелудочной железы в зависимости от типа телосложения. Доступен по URL: <http://www.drmed.ru/s.php/1193.htm>.
6. Маев И. В., Казюлин А. Н. и др. Хронический панкреатит. М.: Медицина, 2005, 504 с.
7. Мехтиев С. Н., Гриневич В. Б. и др. Принцип выбора полиферментных препаратов у пациентов с хроническим панкреатитом и нарушенной толерантностью к глюкозе // Гастролайн. 2008, № 5, с. 37–41.
8. Полякова С. И. Ранние проявления хронического панкреатита у детей. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2003., 22 с.
9. Успенский Ю. П. Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения // Клиническое питание. 2004, № 1, с. 23–28.
10. Шербакова М. Ю., Синицын П. А. Современные взгляды на диагностику, классификацию, принципы формирования группы риска и подходы к лечению детей с метаболическим синдромом // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 3. С. 124–127.
11. Groger G. et al. Exocrine pancreatic secretion is altered in patients with insulin dependent diabetes mellitus // Pancreas. 1999. Vol. 19. P. 422.
12. Mathur A. et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. HPB (Oxford). 2007; 9: 312–318.
13. Zimmet P., Alberti G. The metabolic syndrome in children and adolescents // Lancet. 2007 Jun 23; 369 (9579): 2059–2061.



Креон®
эффективная терапия
нарушений пищеварения¹



МиниМикросферы
МаксЭффект

Креон® — ферментный препарат № 1 в мире по числу назначений при ВСНПЖ²
Креон® — более 80% активности ферментов реализуется в течение 15 минут³
Минимикросферы — технология защищенная патентом

1. Safdi M. et al. Pancreas 2006; 33: 156–162.
2. IMS Health, September 2010.
3. Lohr JM. et al. Eur J Gastroenterol and Hepatol 2009; 21: 1024–1031.

Креон® 40000
МНН: панкреатин.
Регистрационный номер: ЛСР-000832/08
Лекарственная форма: капсулы кишечнорастворимые. **Фармакологические свойства:** ферментный препарат, улучшающий процессы пищеварения. Панкреатические ферменты, входящие в состав препарата, облегчают переваривание белков, жиров, углеводов, что приводит к их полной абсорбции в тонкой кишке. **Показания к применению:** заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы при следующих состояниях: муковисцидозе, хроническом панкреатите, панкреатэктомии, раке поджелудочной железы, протоковой обструкции вследствие новообразования (например, обструкция протоков поджелудочной железы или общего желчного протока), синдроме Шахмана-Даймонда, старческом возрасте. Для симптоматической терапии нарушений процессов пищеварения в следующих случаях: состояния после холецистэктомии, частичная резекция желудка (Бильрот II), тотальная гастрэктомия, дуодено- и гастростаз, билиарная обструкция, холестатический гепатит, цирроз печени, патология терминального отдела тонкой кишки, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или к любому из наполнителей. **Беременность и период лактации:** ввиду отсутствия достаточных данных о безопасности применения ферментов поджелудочной железы у человека во время беременности и в периоде лактации препарат следует назначать беременным женщинам и кормящим грудью матерям только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. **Способ применения и дозы:** внутрь. Во время приема пищи или легкой закуски, капсулы и минимикросферы следует проглатывать целиком, не разламывая их и не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Муковисцидоз: доза зависит от массы тела и должна составлять в начале лечения 1000 липазных единиц/кг на каждый прием пищи для детей младше четырех лет, и 500 липазных единиц/кг во время приема пищи для детей старше четырех лет. Дозировку следует определять в зависимости от выраженности симптомов, результатов контроля за состоянием и поддержания хорошего состояния питания. У большинства пациентов доза не должна превышать 10000 единиц/кг массы тела в сутки. Дозировка при других состояниях, сопровождающихся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы: дозировку следует устанавливать с учетом индивидуальных особенностей пациента, к которым относятся степень недостаточности пищеварения и содержание жира в пище. Доза, которая требуется пациенту вместе с основным приемом пищи (завтраком, обедом или ужином) варьирует от 2000 до 7500 ЕД Ед. Ф. липазы, а во время приема легкой пищи — приблизительно от 500 до 2500 ЕД Ед. Ф. липазы. **Побочные эффекты:** общая частота возникновения неблагоприятных реакций, связанных с применением панкреатина, была схожей с таковой при применении плацебо. Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе (часто). **Полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению. Передозировка:** симптомы при приеме чрезвычайно высоких доз: гиперурикемия и гиперурикемия. Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия. **Предостережения:** не следует применять препарат внутри на ранних стадиях острого панкреатита. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и иные формы взаимодействия:** сообщений о взаимодействии с другими лекарственными средствами или об иных формах взаимодействия не имеется. **Особые указания:** у пациентов с муковисцидозом, получающих высокие дозы препаратов панкреатина, описаны стриктуры подвздошной, слепой и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия). В качестве меры предосторожности, при появлении необычных симптомов или изменений в брюшной полости необходимо медицинское обследование для исключения фиброзирующей колонопатии, особенно у пациентов, которые принимают препарат в дозе более 10000 липазных единиц/кг в сутки. **Полную информацию об особых указаниях см. в инструкции по применению. Условия отпуска из аптек по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. Информация для медицинских работников, не для пациентов.**
ИМП от 28.12.2011

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

www.abbot-russia.ru
www.gastrosite.ru, www.mucoviscidos.ru



Abbott
A Promise for Life

РЕКЛАМА
2012/05-052

Коррекция дефицита железа у детей

Н. Г. Колосова, кандидат медицинских наук, доцент

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

Ключевые слова: дефицит железа, анемия, дети, препараты железа, уменьшение усвоения микроэлемента, уровень гемоглобина, сидеропения, эпителиопатия, вскармливание, сбалансированное питание.

Биологическая ценность железа определяется многогранностью его функций и незаменимостью другими металлами в сложных биохимических процессах, таких как дыхание, кроветворение, иммунобиологические и окислительно-восстановительные реакции. Суточная потребность ребенка в железе в зависимости от возраста составляет 4–18 мг. Основными источниками железа служат: крупа, печень, мясо. У детей до одного года усваивается до 70% железа пищи, у детей до 10 лет — 10%, у взрослых — 3%.

В организме железо содержится в нескольких формах [6]. Основной фонд железа приходится на эритроциты периферической крови и эритроидные клетки костного мозга. Это железо, входящее в состав гема. Кроме того, различают транспортные формы железа, запасное и клеточное (или тканевое) железо.

Транспортное железо — это железо плазмы, связанное с белками. Его количество определяется интенсивностью распада эритроцитов, уровнем запасного железа, а также эффективностью его всасывания в желудочно-кишечном тракте. Механизмы регуляции всасывания железа окончательно не выяснены, но установлено, что всасывание ускоряется при его дефиците и замедляется при увеличении его запасов в организме. Основным железосвязывающим белком является трансферрин, который переносит железо в костный мозг, в места клеточных запасов железа (паренхиматозные органы, мышцы) и во все клетки организма для синтеза ферментов. В норме он связан с железом на 1/3, а 2/3 молекул трансферрина остаются свободными. В клетке железо освобождается от трансферрина, поступает в митохондрии и используется в синтезе гема, цитохромов и других железосодержащих соединений. Хранение и запас железа после вхождения его в клетку регулируют железорегуляторные белки. Нормальное содержание железа сыворотки крови — 12,5–30,4 мкмоль/л.

Запасные формы железа существуют в виде ферритина и гемосидерина, содержатся в печени и клетках ретикулоэндотелиальной системы. Ферритин — растворимый в воде комплекс гидроокиси железа с белком апоферритином. Он находится в клетках печени, селезенки, костного мозга и ретикулоцитах. Ферритин является основным белком человека, депонирующим железо. Хотя в крови ферритин присутствует в небольших количествах, его концентрация в плазме отражает запасы железа в орга-

низме. Гемосидерин, производное ферритина, не растворяется в воде; железо из него освобождается труднее, чем из ферритина. Клеточное или тканевое железо — это железо миоглобина и железосодержащих ферментов: цитохромов, сукцинатдегидрогеназы и др. Кроме того, имеются данные, что железо является кофактором ферментативных процессов, связанных с биосинтезом коллагена. В клетках-предшественниках эритропоэза эритропоэтин повышает способность регуляторных белков связываться с трансферриновыми рецепторами, благодаря чему повышается захват железа клетками. При железодефицитной анемии (ЖДА) этот процесс активируется в связи с уменьшением запасов железа в депо, гипоксией и повышенным синтезом эритропоэтина [6].

Организм регулирует запасы железа в зависимости от его потребностей путем увеличения его усвоения при прежнем количестве. Кальций, витамины С, В₁₂, кислота желудочного сока, пепсин, медь способствуют усвоению железа, особенно если они поступают из животных источников. Фосфаты, входящие в состав яиц, сыра и молока, оксалаты, фитаты и танины, содержащиеся в черном чае, отрубях, кофе, препятствуют усвоению железа. Снижение кислотности желудочного сока в результате продолжительного приема антацидов или препаратов для уменьшения кислотности также сопровождается уменьшением усвоения железа [2].

Несмотря на относительную легкость диагностики и лечения дефицит железа остается основной проблемой здравоохранения во всем мире. По данным ВОЗ, дефицит железа встречается почти у 30% населения планеты, а в некоторых группах риска, в частности у детей 5–14 лет, его частота достигает тревожной отметки 82% [3].

В связи с участием железа в построении некоторых структур головного мозга, недостаток его во внутриутробном периоде и у детей первых двух лет жизни может приводить к нарушениям обучаемости и поведения. Дефицит железа у плода, а в дальнейшем у детей раннего возраста может привести к нарушению умственного развития, гиперактивности в сочетании с синдромом невнимательности, плохой познавательной функцией и задержке психомоторного развития, вследствие функциональной недостаточности миоцитов и замедления миелинизации нервных волокон [5].

Известно, что кроветворение недоношенных новорожденных с 2,5–3-месячного возраста вступает в железодефицитную фазу с развитием у большинства из них, без дополнительного введения железа, поздней анемии недоношенных, характеризующейся всеми признаками дефицита этого микроэлемента. Развитие

анемии в этой возрастной группе объясняется первоначально небольшим депо железа (в результате недостаточных фетальных запасов железа к моменту рождения), большей потребностью в железе в процессе роста и недостаточным его поступлением с пищей. Частота возникновения поздней анемии недоношенных составляет 50–100% и зависит от степени недоношенности, вредных факторов перинатального периода (гестоз, ЖДА беременных II–III степени, хронические болезни матери, инфекции, перинатальные кровопотери), характера выхаживания и вскармливания, патологии постнатального периода (дисбактериоз, гипотрофия, рахит), а также от своевременности и качества профилактики анемии препаратами железа [4, 5].

У новорожденных и детей грудного возраста значительную долю среди всех видов анемий занимает ЖДА. Известно, что единственным источником железа для плода является кровь матери. Поэтому решающую роль в процессах антенатального поступления железа в организм плода играют состояние маточно-плацентарного кровотока и функциональный статус плаценты, при нарушении которых уменьшается поступление железа в организм плода. Непосредственной причиной развития ЖДА у ребенка является дефицит железа в организме, который зависит от обеспеченности плода железом внутриутробно и новорожденного железом после рождения (экзогенное поступление железа в составе грудного молока или смесей и утилизация железа из эндогенных запасов) [1, 3].

Так как дети первых месяцев жизни быстро растут, у них очень быстро истощаются запасы железа, полученные во внутриутробном периоде. У доношенных детей это происходит к 4–5 месяцу жизни, а у недоношенных детей уже к 3-му месяцу жизни. К дефициту железа предрасположены дети, находящиеся на раннем смешанном или искусственном вскармливании, дети с синдромом мальабсорбции, часто болеющие, проживающие в экологически неблагоприятных районах, из семей с низким социально-экономическим уровнем [5].

У детей и подростков с дефицитом железа развивается эпителиопатия с нарушением кишечного всасывания и недостаточностью дериватов кожи (плохой рост волос и ногтей). У подростков дефицит железа приводит к нарушениям памяти и социального поведения, снижению интеллектуальных возможностей. Дефицит железа способен вызвать и другие расстройства в состоянии здоровья детей в связи с избирательными эффектами металлоферментов, содержащих железо, а их известно более 40.

Исходя из описанного выше, можно выделить основные причины дефицита железа у детей [1]:

- недостаточное поступление (неадекватное питание, вегетарианская диета, недоедание);
- снижение всасывания железа в кишечнике;
- нарушение регуляции обмена витамина С;
- избыточное поступление в организм фосфатов, оксалатов, кальция, цинка, витамина Е;
- поступление в организм железосвязывающих веществ (комплексонов);
- отравление свинцом, антацидами;
- усиленное расходование железа (в периоды интенсивного роста и беременности);

- потери железа, связанные с травмами, кровопотерями при операциях, обильными менструациями, язвенными болезнями, донорством, занятиями спортом;
- гормональные нарушения (дисфункция щитовидной железы);
- гастриты с пониженной кислотообразующей функцией, дисбактериоз;
- различные системные и опухолевые заболевания;
- глистная инвазия.

Проявления дефицита железа различны: развитие ЖДА, головные боли и головокружения, слабость, утомляемость, непереносимость холода, снижение памяти и концентрации внимания, замедление умственного и физического развития у детей, неадекватное поведение; учащенное сердцебиение при незначительной физической нагрузке, растрескивание слизистых оболочек в углах рта, покраснение и сглаженность поверхности языка, атрофия вкусовых сосочков; ломкость, утончение, деформация ногтей; извращение вкуса (тяга к поеданию непищевых веществ), особенно у детей младшего возраста, затрудненное глотание, запоры; угнетение клеточного и гуморального иммунитета; повышение общей заболеваемости (простудные и инфекционные болезни у детей, гнойничковые поражения кожи, энтеропатии); увеличение риска развития опухолевых заболеваний.

ЖДА — гипохромная микроцитарная анемия, развивающаяся вследствие снижения количества железа в организме, является наиболее частой формой анемии в педиатрической практике (80%). Значимость проблемы железодефицитной анемии у детей обусловлена ее большой распространенностью в популяции и частым развитием при различных заболеваниях, что требует постоянной настороженности врачей любых специальностей. Тем не менее, на современном этапе в арсенале врача имеется достаточно диагностических и лечебных возможностей для раннего выявления и своевременной коррекции анемии у детей.

ЖДА, в отличие от большинства других анемий, чаще не сопровождается снижением количества эритроцитов. При ЖДА в анализах периферической крови еще до снижения показателей гемоглобина и числа эритроцитов появляются признаки анизоцитоза (выявляемые морфологически или регистрируемые по увеличению RDW (red cell distribution width) — показателя ширины распределения эритроцитов свыше 14,5%) за счет микроцитоза (снижение показателя MCV (mean cell volume) — среднего объема эритроцитов менее 80 фл). Затем выявляется гипохромия (снижение цветового показателя до уровня менее 0,80 или показателя MCH (mean cell hemoglobin) — среднего содержания гемоглобина — менее 27 пг). В амбулаторной практике чаще используется морфологическая характеристика эритроцитов и определение цветового показателя [4].

Биохимическим критерием ЖДА является снижение уровня сывороточного ферритина до уровня менее 30 нг/мл (норма 58–150 мкг/л). Определение ферритина в сыворотке используется для диагностики и мониторинга дефицита или избытка железа, дифференциальной диагностики анемий. Другие показатели, такие как сывороточное железо, железосвязывающая способность сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина и др., менее чув-

ствительны, лабильны и поэтому недостаточно информативны [1].

Клинически ЖДА проявляется общими симптомами. Один из главных и видимых признаков — бледность кожных покровов, слизистых оболочек, конъюнктив глаз. При легко или умеренно выраженном дефиците гемоглобина (60–100 г/л) анемия проявляется весьма скудной симптоматикой. При достижении уровня гемоглобина ниже 50 г/л становятся выраженными раздражительность и анорексия. Появляется слабость, плаксивость, возбудимость детей, снижение общего тонуса организма, потливость, снижение аппетита; снижается острота зрения, нарастает утомляемость. Может наблюдаться регресс моторных навыков.

У детей старше года наблюдаются признаки поражения эпителиальной ткани — шершавость, сухость кожи, ангулярный стоматит, хейлит, глоссит или атрофия слизистой оболочки ротовой полости, ломкость и тусклость волос, их выпадение, матовость и ломкость ногтей, разрушение зубов (кариес). Также отмечается отставание в физическом и психомоторном развитии.

В зависимости от степени тяжести заболевания выявляются симптомы поражения органов и систем. Возникает тахикардия, увеличиваются размеры сердца, выслушиваются систолические шумы. Может увеличиваться селезенка. Нередко отмечается вздутие кишечника, диарея, запоры, извращение вкуса.

Дифференциальную диагностику ЖДА проводят с таласемией, отравлением свинцом, анемией при хронических заболеваниях, врожденными нарушениями обмена железа (дефицит трансферрина, нарушение утилизации железа, нарушение реутилизации железа), гемосидерозом, в том числе синдромом Гудпасчера, дефицитом меди.

Лечение анемии у детей должно быть комплексным и базироваться на нормализации режима и питания ребенка, возможной коррекции причины железодефицита, назначении препаратов железа, сопутствующей терапии.

Важнейшим фактором профилактики железодефицита является сбалансированное питание, и в первую очередь грудное вскармливание [4]. Хотя содержание железа в грудном молоке невелико (1,5 мг/л), биодоступность его составляет до 60%. Этому способствует особая форма, в которой оно представлено, — в виде железосодержащего белка лактоферрина. К 5–6 месяцу жизни антенатальные запасы железа истощаются и железа, поступающего из молока, становится недостаточно, что требует своевременного введения блюд прикорма, таких как овощное пюре, гречневая или овсяная каши, яичный желток. По мере расширения рациона ребенка следует учитывать, что наибольшее количество железа содержится в говядине, яичном желтке, бобах, кунжуте, морской капусте, пшеничных отрубях, гречке, фисташках, персиках, овсяных хлопьях, шпинате, лесных орехах и др. Легче абсорбируется железо в составе гема (мясные продукты) — 9–22%. Данный факт объясняется тем, что процессы абсорбции гема в кишечнике не зависят от кислотности среды и ингибирующих пищевых факторов. Коэффициент абсорбции железа из фруктов — не более 2–3%. Продукты из мяса, рыбы увеличивают всасывание железа из овощей и фруктов при одновременном их при-

менении. Всасывание негемового железа определяется диетой (снижают усвоение негемового железа соевый протеин, полифенолы, входящие в состав чая, кофе и бобовых), особенностями желудочно-кишечной секреции, приемом некоторых лекарств.

При ЖДА препараты железа назначают обычно внутрь, и лишь при заболеваниях, сопровождающихся нарушением всасывания или выраженными побочными явлениями, показаны внутримышечные или внутривенные инъекции лекарств. Длительность курса лечения составляет от 4 до 7 месяцев в зависимости от степени тяжести анемии. Такое длительное лечение необходимо, потому что восстановление запасов железа происходит медленно, уже после нормализации уровня гемоглобина. Суточная доза препаратов железа подбирается в соответствии с весом и возрастом ребенка, степенью тяжести дефицита железа [1].

Оценка эффективности проводимой терапии возможна к 10-му дню от начала лечения. Прирост показателя гемоглобина — не менее 1–5 г/л в сутки, а также выраженное повышение уровня ретикулоцитов в периферической крови свидетельствуют о наличии терапевтического эффекта. Учитывая длительность лечения, важно, чтобы препараты железа имели хорошую переносимость, достаточную степень усвоения, эффективность.

Из ферропрепаратов вызывает интерес комплексное соединение гидроксида трехвалентного железа (Fe (III)) с полимальтозой (Мальтофер). Структура комплекса состоит из многоядерных центров гидроксида Fe (III), окруженных нековалентно связанными молекулами полимальтозы. Комплекс имеет большой молекулярный вес, что затрудняет его диффузию через мембрану слизистой кишечника. Химическая структура комплекса максимально приближена к структуре естественных соединений железа с ферритином. Абсорбция железа обеспечивается поступлением Fe (III) из кишечника в кровь путем активного всасывания. Жидкая консистенция препарата обеспечивает максимальный контакт с абсорбирующей поверхностью кишечных ворсинок. Из препарата железо переносится через щеточную каемку мембраны на белке-переносчике и высвобождается для связывания с трансферрином и ферритином, в блоке с которыми депонируется и используется организмом по мере необходимости. Физиологические процессы саморегуляции полностью исключают возможность передозировки и отравления. Существуют данные, свидетельствующие о том, что при насыщении организма железом его резорбция прекращается по принципу обратной связи. Основываясь на физико-химических особенностях комплекса, в частности, на том, что активный транспорт железа осуществляется по принципу конкурентного обмена лигандами (их уровень определяет скорость абсорбции железа), доказано отсутствие его токсичности. Неионная структура комплекса обеспечивает его стабильность и перенос железа с помощью транспортного белка, что предотвращает в организме свободную диффузию ионов железа, т.е. проокислительные реакции [6].

Взаимодействия гидроксид-полимальтозного комплекса Fe (III) с компонентами пищи и лекарственными препаратами не происходит, что позволяет использовать неионные соединения железа, не нарушая режим питания и терапии

сопутствующей патологии. Эффективность и безопасность препарата Мальтофер продемонстрирована в более чем 60 рандомизированных исследованиях [6, 7].

Препарат выпускается в виде различных детских форм (жевательные таблетки, сироп, капли), что делает его удобным в применении в любом возрасте, в том числе и у новорожденных.

Препарат Мальтофер показан с младенческого возраста для коррекции железодефицитного состояния (прелатентного и латентного) и лечения ЖДА, обусловленной кровопотерями, алиментарного происхождения, при повышенных потребностях организма в железе в период интенсивного роста. Железодефицитные состояния характеризуются изолированной сидеропенией без снижения уровня гемоглобина и являются функциональными расстройствами, предшествующими развитию ЖДА. Препарат назначается в детском возрасте внутрь, во время или сразу после еды, капли допустимо смешивать с фруктовыми и овощными соками или с искусственными питательными смесями, не опасаясь снижения активности препарата. Дозировка и сроки лечения зависят от степени недостатка железа. Суточная доза может быть разделена на несколько приемов или принята однократно.

Восстановление уровня гемоглобина при легкой и среднетяжелой анемии достигается уже к третьей неделе терапии. Однако критерием излечения ЖДА является не столько повышение уровня гемоглобина, сколько ликвидация дефицита железа в организме, ликвидация сидеропении. Поэтому критерием излечения является восстановление нормального уровня ферритина сыворотки. По данным исследователей, при использовании Мальтофера сывороточный ферритин восстанавливается до нормальных значений к 6–8 неделе терапии. Мальтофер хорошо переносится и не вызывает серьезных побочных реакций. Возможны небольшая диспепсия и изменение окраски кала (обусловлена выведением невоссавшегося железа и не имеет клинического значения) [5].

Таким образом, современная антианемическая терапия обеспечивает физиологические потребности организма в железе, а также максимальный терапевтический эффект и высокую безопасность при лечении ЖДА у взрослых и детей. ■

Литература

1. Анемии у детей: диагностика и лечение: практическое пособие для врачей / Под ред. А. Г. Румянцев, Ю. Н. Токарева. М.: МАКС Пресс, 2004, 216 с.
2. Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей. М.: Славянский диалог, 2001.
3. Казюкова Т. В., Самсыгина Г. А., Калашикова Г. В. и др. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии // Клиническая фармакология и терапия. 2000, т. 9, № 2, с. 88–91.
4. Коровина Н. А., Заплатников А. Л., Захарова И. Н. Железодефицитные анемии у детей. М., 1999.
5. Соболева М. К. Железодефицитная анемия у детей раннего возраста и кормящих матерей и ее лечение и профилактика Мальтофером и Мальтофером-Фол // Педиатрия. 2001, № 6, 27–32.
6. Block J., Halliday J. et al. Iron Metabolism in Health and Disease. W. B. Saunders company, 1994.
7. Maltofer, Product Monograph, 1996. Vifor (International) Inc. 75 pp.

Мальтофер®

**Железа (III) гидроксид
полимальтозный комплекс**

**Вкусное и полезное
железо**



- Эффективно восполняет дефицит железа¹
- Специально разработаны формы для детей
- Применение с первых дней жизни (капли)¹
- Высокий профиль безопасности²
- Простота и удобство применения³



Капли

Сироп



Nycomed: a Takeda Company







¹ Jacobs P. et al., S Afr Med J 1979.
² Borbolla J.R. et al., Rev Mex Pediatr 2000; 57 (2):63-67.
³ Murahovschi J., Rev. Paul Ped 1987; 97-104.

Информация для специалистов здравоохранения.
 Рег. П № 011981/04, Рег. П № 011981/01.
 Имеются противопоказания. Полная информация о препарате в инструкции по применению.
 ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1
 Тел.: +7 (495) 933 55 11, факс: +7 (495) 502 16 25 www.nycomed.ru

Сокращенная информация по назначению:
 Показания к применению: лечение латентного и клинически выраженного дефицита железа, профилактика дефицита железа во время беременности, лактации, в детородном периоде у женщин, у детей, в подростковом возрасте, у взрослых. Противопоказания: перегрузка железом, нарушение утилизации железа, нежелезодефицитные анемии. Побочные эффекты: очень редко могут отмечаться признаки раздражения желудочно-кишечного тракта, такие как ощущение переполнения, давления в эпигастриальной области, тошнота, запор или диарея; возможно темное окрашивание стула, обусловленное выделением невоссавшегося железа. Способ применения и дозы: препарат предназначен для приема внутрь. Суточную дозу можно принимать всю сразу во время или тотчас после еды. С помощью мерного колпачка, прилагаемого к препарату Мальтофер® сироп, можно рассчитать точную дозу препарата. Капли для приема внутрь, сироп и раствор для приема внутрь можно смешивать с фруктовыми и овощными соками или с безалкогольными напитками. Таблетки жевательные можно разжевывать или глотать целиком. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. Особые указания: при назначении препаратов Мальтофер® больным сахарным диабетом следует учитывать, что он может увеличивать уровень глюкозы в крови.
 Дата выпуска рекламы: сентябрь 2012.

Реклама



Возможности современных макролидов в лечении тонзиллита в детском возрасте

Ю. Л. Солдатский, доктор медицинских наук, профессор

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

Ключевые слова: дети, респираторные заболевания, боль в горле, ангина, инфекция, воспаление, тонзиллофарингит, возбудитель, интоксикация, бактериальная биопленка, антибиотик, кларитромицин.

До 80% острых и обострений хронических респираторных заболеваний сопровождается симптомом боли в горле — одна из наиболее частых причин обращения к педиатру, терапевту, оториноларингологу и врачам иных специальностей. Заболевания, проявляющиеся симптомом боли в горле, могут быть вызваны самыми разнообразными воспалительными процессами в слизистой оболочке глотки, вызванными механическим повреждением, воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, переохлаждением и т. д., однако основной причиной боли в горле являются инфекционно-воспалительные заболевания глотки. Более того, острое воспаление глотки является причиной 1,1% от всего числа посещений пациентами врачей; 6% от числа всех визитов к педиатру; острые тонзиллофарингиты входят в число 20 наиболее часто диагностируемых заболеваний [28, 29]. При этом боль в горле может являться доминирующей проблемой, неизбежно отражаясь на качестве жизни пациен-

та [1]. Актуальность тонзиллярной проблемы определяется не только высокой распространенностью заболевания, но и значительным риском развития сопряженных системных заболеваний, таких как острая ревматическая лихорадка, бактериальный эндокардит, гломерулонефрит, токсический шок и т. д.

В отечественной практике при острой инфекции с поражением миндалин обычно используют термин «ангина» или «тонзиллит», а воспаление лимфоидных фолликулов задней стенки глотки обычно характеризуют термином «фарингит». В клинической практике нередко, особенно в детском возрасте, наблюдается сочетание тонзиллита и фарингита, поэтому в литературе, особенно англоязычной, широко используют термин «тонзиллофарингит», предполагая воспаление стенок ротоглотки. Однако, по нашему мнению, традиционно используемое в России подразделение острой инфекции глотки, в зависимости от топики поражения структур лимфоглоточного кольца, на ангину небных миндалин (или собственно «ангину» или «тонзиллит»), ангину носоглоточной миндалины (или «аденоидит»), ангину тубарной миндалины, ангину фолликулов задней стенки глотки и боковых валиков (или собственно «фарингит»), ангину язычной

миндалины, ангину гортанной миндалины (эпиглоттит) более оправдано, т. к. при использовании того или иного термина обычно подразумевается и соответствующий конкретной патологии возбудитель. В частности, к развитию бактериального тонзиллита чаще приводит инфекция, вызванная бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), фарингиты обычно вызваны респираторными вирусами, аденоидиты — вирусами, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, эпиглоттиты — *H. influenzae*.

Острые тонзиллиты классифицируют на первичные (банальные) ангины (катаральная, фолликулярная, лакунарная, смешанная, флегмонозная), вторичные, возникающие при инфекционных заболеваниях (скарлатина, корь, дифтерия, сифилис и т. д.), при заболеваниях крови (лейкоз, агранулоцитоз, моноцитоз), атипичные (Симановского—Плаута—Венсана, вирусная, грибковая). В клинической практике наиболее часто встречается эпидемическая форма заболевания, когда инфекция передается воздушно-капельным или контактным путем и вызывает первичные ангины. В детском возрасте бактериальную природу имеют до 30% ангин; в подавляющем большинстве случаев этиологическим фактором является БГСА. Значительно чаще к развитию острого тонзиллита приводит вирусная инфекция, в первую очередь — аденовирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, вирус Эпштейна—Барр. Считается, что вирусные формы острых тонзиллитов преимущественно возникают в осенне-зимний период и преобладают у детей первых 3 лет жизни (до 90%), а в возрасте старше 5 лет увеличивается частота бактериальных форм (до 50%) [12]. Значимую роль в развитии заболевания в детском возрасте имеют также внутриклеточные возбудители — *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, которые высевает соответственно в 10–24% и 5–21% наблюдений, причем хламидиями инфицируется весь эпителий глотки, что может являться причиной хронизации процесса [4, 7].

Считается, что развитие ангины происходит по типу гиперергической аллергической реакции, причем к сенсибилизации организма приводит разнообразная микрофлора лакун миндалин и продукты белкового распада, а пусковым механизмом развития заболевания могут являться различные факторы экзогенной или эндогенной природы. При этом аллергический фактор может служить предпосылкой возникновения инфекционно-аллергических заболеваний, таких как ревматизм, гломерулонефрит, неспецифический инфекционный полиартрит, достаточно часто являющихся осложнением тонзиллита, особенно индуцированного БГСА, т. к. они обладают высокой адгезивной способностью к мембранам слизистых оболочек, устойчивостью к фагоцитозу, выделяют многочисленные экзотоксины, вызывающие сильный иммунный ответ, содержат антигены, перекрестно реагирующие с миокардом, а включающие их иммунные комплексы участвуют в поражении почек [6, 8].

Вне зависимости от этиологии заболевания, клиническая картина острого тонзиллита характерна: заболевание начинается остро, с более или менее (в зависимости от клинической формы ангины) выраженной боли в горле, резко усиливающейся при глотании как слюны, так и пищи, подъема температуры до фебрильных цифр, явлениями интоксикации, увеличения и болезненности регионарных лимфоузлов. При фарингоскопии обнаруживают отек, гиперемия

миндалин и небных дужек, гнойно-воспалительный процесс в фолликулах и лакунах миндалин, различного размера налеты и пленки на их поверхности.

Лечение острых тонзиллитов и фарингитов комплексное и включает ирригационную терапию, использование местных антибактериальных препаратов и системные антибиотики.

Традиционно для ирригационной терапии тонзиллитов и фарингитов используют щелочные растворы, настои трав, растворы антисептиков и т. д. Однако у детей, особенно младшего возраста, во многих случаях применение этого метода лечения невозможно или крайне затруднено в связи с «неумением» полоскать горло. Кроме того, приготовленные в домашних условиях растворы для полоскания могут быть нестерильными и содержать потенциально токсические вещества. В связи с этим несомненно важным является возможность использовать для ирригационной терапии официально приготовленные растворы. В настоящее время для ирригационной терапии в лечении тонзиллофарингитов возможно использовать спрей для горла, изготовленные из натуральной морской воды. Одним из таких средств является Аквалор, приготовленный из натуральной стерильной гипертонической морской воды; дополнительно в состав препарата входят природные экстракты алоэ вера и ромашки римской. Препарат разрешен к применению с шестимесячного возраста и, по нашим данным, сопоставим по эффективности с традиционными препаратами и значительно превосходит их по удобству применения [10].

Лекарственные препараты, используемые для местного лечения воспалительных заболеваний глотки, можно условно разделить на 6 групп: топические антибиотики, антисептики, местные антимикотики, иммунокорректоры, местноанестезирующие и противовоспалительные препараты, гомеопатические средства. В состав местных противовоспалительных препаратов обычно входит одно или несколько антисептических средств (хлоргексидин, гексетидин, бензидамин, амбазон, тимол и его производные, спирты, препараты йода и т. д.), эфирные масла, местные анестетики (лидокаин, тетракаин), антибиотики (фузафунгин, фрамицетин) или сульфаниламиды. Препараты также могут содержать лизаты бактерий, природные антисептики (экстракты растений, продукты пчеловодства), синтезированные факторы неспецифической защиты слизистых оболочек, обладающие дополнительно противовирусным действием (лизоцим, интерферон), витамины (аскорбиновая кислота). Учитывая равноценную роль в развитии воспалительных заболеваний глотки как вирусов, так и бактериальной флоры, целесообразно использование в местной терапии комплексных препаратов, обладающих антимикробной, противовирусной и противовоспалительной активностью. Одним из таких лекарственных средств является препарат Гексализ, в состав которого входят биклотимол, лизоцим и эноксолон. Биклотимол — антисептик, обладающий бактерицидным и бактериостатическим действием и чрезвычайно низкой токсичностью. Биклотимол активен в отношении возбудителей, наиболее часто вызывающих воспаление в ротоглотке, в частности, стафилококков (в том числе *S. aureus* и *Staphylococcus epidermidis*), стрептококков (в том числе *S. pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*), а также гемофильной палочки, коринебактерий и нейссерий. Лизоцим — полипептидный фермент, фактор неспецифической защиты

организма. Обладает способностью разрушать полисахариды микробной оболочки. Лизоцим подавляет, в основном, рост грамположительных бактерий; обладает способностью стимулировать неспецифическую реактивность организма, синтез интерферона; образуя комплексы с вирусами, проявляет противовирусную активность. Эноксолон — комплексный тритерпен, по химической структуре близок к гидрокортизону. Обладает противовоспалительным действием за счет ингибирования гистаминовой, серотониновой и брадикининовой фаз воспалительной реакции, уменьшает сосудистую проницаемость, обладает выраженным антипролиферативным и антикининовым эффектом, противовирусным действием.

Необходимо помнить, что в педиатрической практике не следует использовать препараты, содержащие хлоргексидин, из-за его токсичности; с осторожностью следует рекомендовать средства, обладающие раздражающим действием и высокой аллергенностью, т.е. медикаменты, содержащие производные йода, прополис, сульфаниламиды. Кроме того, пациентам, страдающим аллергией к пыльце растений, с особой осторожностью можно назначать препараты, содержащие растительные антисептики и эфирные масла.

При вирусной этиологии тонзиллитов и фарингитов возможно ограничиться назначением ирригационной терапии и местных антисептиков, однако бактериальная этиология заболевания, особенно БГСА, требует обязательного применения системных антибиотиков. Следует помнить, что нерациональная системная антибактериальная терапия ангин — нередкая причина развития хронического тонзиллита, возникновения регионарных и системных осложнений, которые обычно связаны со стрептококковой этиологией ангины; при этом поздние осложнения обычно развиваются в стадии реконвалесценции, на 8–14 сутки после начала болезни. Необходимо также учитывать, что при БГСА-тонзиллитах не формируется стойкого иммунитета и в периоде реконвалесценции высока вероятность рецидива заболевания [6].

В связи с этим крайне важно следовать принципам рациональной антибактериальной терапии, а именно: назначение препарата с целью максимально быстрого клинического и бактериологического выздоровления; спектр действия препарата должен соответствовать вероятному возбудителю инфекции, преодолевать возможно имеющиеся механизмы резистентности и создавать максимальную концентрацию в очаге инфекции; и, что особенно актуально в педиатрической практике, назначаемый препарат должен быть удобен в применении, обладать низкой частотой нежелательных побочных явлений и приятным вкусом. Адекватная трактовка ведущего этиологического фактора (бактерии, вирусы, грибки, простейшие), клиническая форма ангины (первичная или вторичная), острота заболевания (при остром тонзиллите обычно один возбудитель, при обострении хронического — смешанная флора) [3] позволяют назначить терапию эмпирически, с учетом сведений о чувствительности к антибиотикам, его способности создавать адекватные концентрации в очаге инфекции и доказанной эффективности и безопасности его применения.

Следует учитывать, что системные антибиотики у детей с острым вирусным тонзиллитом в качестве стартовой терапии не показаны, а должны назначаться лишь при присоединении бактериальной инфекции. В связи с этим необходимо дифференцировать острые вирусные и БГСА-тонзиллиты.

У детей старше 3 лет и взрослых с этой целью возможно использование шкалы McIsaac, позволяющей предположить наличие БГСА [27], однако ведущими в диагностике должны быть микробиологические методы, в том числе экспресс-тесты, обладающие высокой специфичностью (до 90%) при чувствительности до 95% [20, 24]. Ограничивают применение этих методик отсутствие доступных лабораторий, слабое знакомство с экспресс-методами и раннее применение антибиотиков, резко снижающих вероятность высева стрептококка [12].

Традиционно препаратом выбора при БГСА-тонзиллите являются пенициллины и цефалоспорины, т.к. по данным отечественных исследований резистентности *in vitro* к бета-лактамам у БГСА не наблюдается [5]. Однако по западным данным до 30% стрептококковых инфекций у детей вызваны БГСА, продуцирующим бета-лактамазу, и являются пенициллин-резистентными [32]. Кроме того, при лечении препаратами пенициллинового ряда детей с острыми БГСА-тонзиллитами высока вероятность рецидива заболевания, которые наблюдаются до 32% наблюдений [2]. Возможными причинами неэффективности терапии пенициллинами может быть инаktivация антибиотика бета-лактамазами сопутствующих микроорганизмов (*H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae*) [17] и внутриклеточная локализация БГСА. Хотя БГСА считаются внеклеточными патогенами, исследования продемонстрировали, что эти микроорганизмы могут проникать внутрь эпителиальных клеток респираторного тракта человеческого организма, где они оказываются защищенными от действия антибиотиков [21]. Особенно актуальна эта проблема у больных с хроническим тонзиллитом, т.е. в условиях хронического воспаления, сопровождающегося незавершенным фагоцитозом, когда микроорганизмы, располагаясь внутриклеточно, персистируют и размножаются непосредственно в фагоцитарных клетках [6]. Другой проблемой является формирование биопленок, которые обнаруживают у 85% детей с хроническим тонзиллитом и аденоидитом [13]; более того, последние исследования показывают тесную взаимосвязь между гипертрофией миндалин и аденоидных вегетаций и наличием биопленок в их криптах [19]. Полисахаридные структуры, формирующие матрикс биопленки, эффективно защищают микроорганизмы, приводя к неэффективности традиционной терапии бета-лактамами. Кроме того, аминопенициллины, в связи со слабой способностью проникать через клеточную оболочку, не обладают активностью по отношению к внутриклеточным возбудителям (хламидии, микоплазмы), а их применение при инфекционном мононуклеозе, который трудно дифференцировать в течение первых дней заболевания от банальной ангины, приводит к возникновению макулопапулезной сыпи.

В связи с вышесказанным стратегия лечения тонзиллита должна быть направлена на эрадикацию как бактериальной флоры, локализованной внутриклеточно, так и в составе бактериальной биопленки [34]. Такими способностями обладают антибиотики из группы макролидов, обладающие антибактериальной активностью как в отношении БГСА, так и внутриклеточных возбудителей. Кроме того, макролиды, а среди них в первую очередь — кларитромицин, обладают выраженным противовоспалительным и иммуномодулирующим действием и способны разрушать структуру биопленок.

Серьезным преимуществом макролидов являются их неантибиотические эффекты — противовоспалительные и иммуномодулирующие, которыми обладают преимущественно 14-членные и 15-членные макролиды. Среди препаратов этой группы кларитромицин максимально повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, обладает синергидным эффектом с компонентом сыворотки и увеличивает активность Т-киллеров, что особенно важно при лечении сочетания вирусной и бактериальной инфекции [11]. Кроме того, кларитромицин обладает собственным противовоспалительным действием за счет снижения продукции медиаторов воспаления — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО), молекул межклеточной адгезии ICAM, Е-селектина и др. [23].

Важнейшим эффектом макролидов и, в частности, кларитромицина является способность повреждать матрикс биопленки, нарушая ее структуру и функционирование и увеличивая ее проницаемость, в том числе для других антибиотиков. Это свойство кларитромицина было показано для биопленок, сформированных такими микроорганизмами, как *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, в том числе пенициллин-резистентными, грибов рода *Candida* и др. [15, 18, 33].

Оригинальным кларитромицином является препарат Кларид[®] — полусинтетический 14-членный макролид последней генерации, обладающий широким спектром действия как на грамположительную, так и грамотрицательную микрофлору, в том числе и на микроорганизмы внутриклеточной локализации. Кларид[®] обладает максимальной активностью в отношении *S. pyogenes*, *S. aureus* и *S. pneumoniae* и не оказывает действия на *Escherichia coli*, поэтому не вызывает клинически значимых нарушений со стороны нормальной кишечной микрофлоры. Кларитромицин также активен в отношении некоторых атипичных микробных возбудителей человека, включая *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* [14]. Кларид[®] обладает способностью активно проникать в ткани респираторного тракта и создавать там концентрации, многократно превышающие плазменные. В частности, концентрация Кларид[®] в ткани небных миндалин в 2–6 раз превышает концентрацию, отмечаемую в сыворотке крови [16]. Это позволяет существенно повысить эффективность терапии и даже в ряде случаев преодолеть резистентность, продемонстрированную *in vitro*. Важной особенностью Кларид[®] является образование в организме активного метаболита — 14-гидрокси-кларитромицина, который также обладает антибактериальной активностью; антибиотик и метаболит действуют синергично на некоторые стрептококки и стафилококки. Кроме того, кларитромицин обладает постантибиотическим эффектом, т. е. продолжающимся подавлением роста бактерий *in vitro* при удалении антибиотика из среды, в отношении *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* (включая пенициллинрезистентные штаммы), *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, который может продолжаться от 2 до 10 часов.

В клинической практике кларитромицин рекомендован для применения в педиатрии при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, заболеваниях кожи и мягких тканей, заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (в составе эрадикационной терапии) [9, 11]. При лечении острых тонзиллитов, в том числе БГСА-этиологии, кларитромицин показал высокий



Кларид[®] СР
кларитромицин

Кларид[®] СР — препарат стартовой антибактериальной терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей

Кларид[®] СР

МНН: кларитромицин

Регистрационный номер: П N015763/01

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

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 (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); одновременный прием со следующими препаратами: алпрозолам, мидазолам, триазолам (пероральные лекарственные формы); дети до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); порфирия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** нарушения функции печени и почек; миастения гравис (возможно усиление симптомов); одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются печенью (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **Применение при беременности и лактации:** безопасность применения кларитромицина у беременных и кормящих женщин не изучена. 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 наступила во время применения препарата, пациентку следует предупредить о возможных рисках для плода. Известно, что кларитромицин выводится с грудным молоком. В период лактации следует решить вопрос об отмене грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** таблетки Кларид[®] СР нельзя разламывать или разжевывать, их необходимо проглатывать целиком. Обычно взрослым назначают внутрь по одной таблетке (500 мг) один раз в день во время еды. При более тяжелой инфекции дозу увеличивают до двух таблеток (1000 мг) один раз в день. Обычная продолжительность лечения 5–14 дней. Исключение составляют внебольничная пневмония и синусит, которые требуют лечения в течение 6–14 дней. **Побочное действие:** диспепсия, тошнота, боли в области живота, рвота, диарея, гастралгия, острый панкреатит, глоссит, стоматит, кандидоз слизистой оболочки ротовой полости, обесцвечивание языка и зубов, псевдомембранозный энтероколит; повышение активности печеночных ферментов, гепатоцеллюлярный и холестатический гепатит, холестатическая желтуха; головные боли; искажение или потеря вкусовых ощущений. **Полный перечень побочных эффектов представлен в инструкции по применению.** **Передозировка:** прием большой дозы кларитромицина может вызвать симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. При передозировке следует проводить симптоматическую терапию, включающую промывание желудка, направленную на поддержание жизненно важных функций организма. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** использование следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов: цизаприд и пимозид; терфенадин и астемизол; эрготамин и дигидроэрготамин; эфавиренз, неврапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин. Сильные индукторы системы цитохрома P450, такие как эфавиренз, неврапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин; флуконазол; ритонавир. **Особые указания:** при наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль ферментов сыворотки крови. В случае совместного назначения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами, необходимо контролировать протромбиновое время. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. Информация для медицинских работников, не для пациентов. ИМП от 16.02.2010

ООО «Эбботт Лэбораториз»

1125447, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а,
строение 1, бизнес-центр "Метрополис",
тел: (495) 258-4280, факс: (495) 258-4281
www.abbott-russia.ru

Abbott
A Promise for Life

РЕКЛАМА
2012/07-915

профиль эффективности: по данным различных клинических исследований, кларитромицин продемонстрировал клиническую эффективность от 91% до 98%, а частота достижения бактериологической эрадикации составляла от 88% до 100% [22, 26, 30, 31].

Нежелательные свойства кларитромицина обычно носят легкий, непродолжительный характер и редко требуют отмены препарата. У детей чаще всего отмечают побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота и рвота, боли в животе), а также головные боли [11]. Аллергия на макролиды встречается значительно реже, чем на пенициллины [25].

Таким образом, кларитромицин, вследствие совокупности оптимального спектра действия, бактерицидного и неантибиотических эффектов может рассматриваться как средство первой линии, наравне с пенициллинами, при лечении острых и обострения хронических тонзиллитов. Высокая эффективность препарата Кларид® в отношении типичных и атипичных возбудителей тонзиллита, тропность антибиотика к лимфоидной ткани, отсутствие влияния на нормальную микрофлору желудочно-кишечного тракта и редко отмечаемые нежелательные явления особенно актуальны в педиатрической амбулаторной практике. ■

Литература

1. Бабияк В. И., Говорухин М. И., Митрофанов В. В. Некоторые психологические аспекты проблемы «качества жизни» человека // Российская оториноларингология. 2004. № 1 (8). С. 3–6.
2. Богомильский М. Р. Антибактериальная терапия при остром тонзиллофарингите у детей // Consilium Medicum. 2005. Т. 7, прил. № 1 (Педиатрия). С. 5–7.
3. Гаращенко Т. И. Макролиды в терапии острого тонзиллита и его осложнений у детей // РМЖ. 2001. Т. 9, № 19. С. 812–816.
4. Гаращенко Т. И., Страчунский Л. С. Антибактериальная терапия ЛОР-заболеваний в детском возрасте. В кн.: Детская оториноларингология: Руководство для врачей. Под ред. М. Р. Богомильского, В. Р. Чистяковой. Т. II. М.: Медицина, 2005. С. 275–317.
5. Козлов Р. С., Сивая О. В., Шпынев К. В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-1 // КМАХ. 2005. Т. 7, № 2. С. 154–166.
6. Крюков А. И. Клиника, диагностика и лечение тонзиллярной патологии (Пособие для врачей). М., 2011. 32 с.
7. Линьков В. И., Цурикова Г. П., Нуралова И. В., Панькина Н. А. Значение хламидийной инфекции в развитии хронических воспалительных заболеваний глотки // Новости отоларингологии и логопатологии, 1995, № 3 (4), с. 146–146.
8. Лучихин Л. А. Ангина. В кн.: Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В. Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 652–673.
9. Рачина С. А., Страчунский Л. С., Козлов Р. С. Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического применения в XXI веке? // КМАХ. 2005. Т. 7, № 4. С. 369–392.
10. Солдатский Ю. Л., Онуфриева Е. К., Исаева Е. К. и др. Эффективность и безопасность применения ирригационного спрея для горла в комплексной терапии воспалительных заболеваний ротоглотки в детском возрасте // Педиатрическая фармакология. 2011. Т. 8, № 1. С. 72–76.
11. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998. 303 с.
12. Таточенко В. К., Бакрадзе М. Д., Дарманян А. С. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение // Фарматека. 2009. № 14. С. 65–69.
13. Al-Mazrou K., Al-Khattaf A. Adherent biofilms in adenotonsillar diseases in children // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008. Vol. 134, № 1. P. 20–23.
14. Anzueto A., Norris S. Clarithromycin in 2003: sustained efficacy and safety in an era of rising antibiotic resistance // Int J Antimicrob Agents. 2004. Vol. 24, № 1. P. 1–17.
15. Aquina A., Frances M. L., Del Pozo J. L. et al. Lysostaphin and clarithromycin: a promising combination for the eradication of *Staphylococcus aureus* biofilms // Int J Antimicrob Agents. 2011. Vol. 37, № 6. P. 585–587.
16. Bearden D. T., Rodvold K. A. Practical pharmacology-penetration of macrolides into pulmonary sites of infection // Infect Med. 1999. 16. P. 480–484.
17. Brook I., Yocum P., Foote P. A. Changes in the core tonsillar bacteriology of recurrent tonsillitis: 1977–1993 // Clin Inf Dis. 1995. Vol. 21, № 1. P. 171–176.
18. Del Pozo J. L., Frances M. L., Hernaez S. et al. Effect of amphotericin B alone or in combination with rifampicin or clarithromycin against *Candida* species biofilms // Int J Artif Organs. 2011. Vol. 34, № 9. P. 766–770.
19. Diaz R. R., Picciafuoco S., Paraje M. G. et al. Relevance of biofilms in pediatric tonsillar disease // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011. Vol. 30, № 12. P. 1503–1509.
20. Edmonson M. B., Farwell K. R. Relationship between clinical likelihood of group A Streptococcal pharyngitis and the sensitivity of rapid antigen-detection test in pediatric practice // Pediatrics. 2005. Vol. 115, № 2. P. 280–285.
21. Greco R., De Martino L., Donnarumma G. et al. Invasion of cultured human cells by *Streptococcus pyogenes* // Res Microbiol. 1995. Vol. 46, № 7. P. 551–560.
22. Kaplan E. L., Gooch W. M., Notario G. F., Craft J. C. Macrolide therapy of group A streptococcal pharyngitis: ten days of macrolide therapy (clarithromycin) is more effective in streptococcal eradication than five days (azithromycin) // Clin Infect Dis. 2001. Vol. 32, № 12. P. 1798–1802.
23. Labro M. T. Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? // J Antimicrob Chemother. 1998. Vol. 41, Suppl. B. P. 37–46.
24. Leung A. K., Newman R., Kumar A., Davies H. D. Rapid antigen detection testing in diagnosing group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis // Expert Rev Mol Diagn. 2006. Vol. 6, № 5. P. 761–766.
25. Lutonski D. M., Lafollette J. A., Biaglow M. A., Haglund L. A. Antibiotic allergies in the medical record: effect on drug selection and assessment of validity // Pharmacotherapy. 2008. Vol. 28, № 11. P. 1348–1353.
26. McCarty J., Hedrick J. A., Gooch W. M. Clarithromycin suspension vs. penicillin V suspension in children with streptococcal pharyngitis // Adv Ther. 2000. Vol. 17, № 1. P. 14–26.
27. McIsaac W. J., Goel V., To T. et al. The validity of sore throat score in family practice // CMAJ. 2000. Vol. 163, № 7. P. 811–815.
28. Nash D. R., Harman J., Wald E. R., Kelleher K. J. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections // Arch Pediatr Adolesc Med. 2002. Vol. 156, № 11. P. 1114–1119.
29. Panasiuk L., Lukas W., Paprzycki P. Empirical first-line antibioticotherapy in adult rural patients with acute respiratory tract infections // Ann Agric Environ Med. 2007. Vol. 14, № 2. P. 305–311.
30. Quinn J., Ruoff G. E., Ziter P. S. Efficacy and tolerability of 5-day, once-daily telithromycin compared with 10-day, twice-daily clarithromycin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis/pharyngitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study // Clin Ther. 2003. Vol. 25, № 2. P. 422–443.
31. Takker U., Dzyublyk O., Busman T., Notario G. Comparison of five days of extended-release clarithromycin versus ten days of penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis/tonsillitis: results of a multicenter, double-blind, randomized study // Curr Med Res Opin. 2003. Vol. 19, № 5. P. 421–429.
32. Van Asselt G. J., Mouton R. P., van Boven C. P. Penicillin tolerance and treatment failure in group A streptococcal pharyngotonsillitis // Eur J Clin Microbiol Infect. 1996. Vol. 15, № 2. P. 107–115.
33. Yasuda H., Ajiki Y., Koga T. et al. Interaction between biofilms formed by *Pseudomonas aeruginosa* and clarithromycin // Antimicrob Agents Chemother. 1993. Vol. 37, № 9. P. 1749–1755.
34. Zautner A. E. Adenotonsillar disease // Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2012. Vol. 6, № 2. P. 121–129.

Новый взгляд на профилактику железодефицитных состояний у детей старше года

В. Ю. Ярцева*

Ю. С. Абросимова**

*Отдел организации медицинской помощи матерям и детям Минздрава

Тверской области, Тверь

**ООО «Нутриция», Химки

Ключевые слова: дети раннего возраста, дефицит железа, анемия, пищевые потребности, сбалансированный рацион, питательные вещества, коровье молоко, сухие молочные напитки, пребиотик, детское питание.

О важности сбалансированного рациона и соблюдения режима питания на первом году жизни врачам известно уже более 100 лет. В отличие от серьезного подхода к вскармливанию детей первого года жизни, питанию детей старше года уделяется относительно мало внимания, несмотря на то, что сбалансированный рацион остается очень важным на данной стадии быстрого роста и развития организма. Известно, что за второй год жизни ребенок вырастает на 12–14 см и прибавляет в массе 3–4 кг, что составляет около 50% темпа роста грудного ребенка, возрастает уровень энергетических затрат на физическую активность. У ребенка этого возраста отмечается анатомическое и функциональное развитие органов желудочно-кишечного тракта: формируется жевательный аппарат, емкость желудка увеличивается с 250 мл в 1 год до 300–400 мл к 3 годам, повышается активность ферментов, увеличивается продукция пищеварительных соков [1].

Анатомо-физиологические особенности — не единственный фактор, определяющий «критичность» возрастного периода 1–3 года. Не менее важно формирование пищевого поведения, происходящее в этом возрасте. Индивидуальные вкусовые предпочтения возникают как на генетической основе, так и на основе ранее полученного опыта [2, 3]. Недавние исследования показали, что дети предпочитают фрукты и овощи, которые обладают большим энергетическим потенциалом (больше калорий на 1 грамм) [4].

Контактная информация об авторах для переписки: YartsevaVU@web.region.tver.ru

Таблица 1
Нормы суточных потребностей в энергии и пищевых веществах детей 1–2 лет и взрослых [5]

Нутриент/сутки	Ребенок 1–2 года	Взрослый мужчина
Энергия, ккал	1200	2450–3750*
Белок, г	36	72–104*
Кальций, мг	800	1000
Железо, мг	10	10
Йод, мг	0,07	0,15
Витамин D, мкг	10	10

*В зависимости от физической активности.

Врожденное предпочтение сладкой, энергоемкой пищи, желание или нежелание что-либо есть у маленьких детей может стать серьезным препятствием для обеспечения полноценного и сбалансированного питания.

Все эти факторы являются основанием для разработки специальных врачебных рекомендаций по здоровому питанию детей старше года. Они должны быть просты, обоснованы и выполнимы, а главное — понятны родителям.

Пищевые потребности у детей раннего возраста

Вышеописанные анатомо-физиологические особенности детей старше 1 года определяют их пищевые потребности (табл. 1).

В пересчете на килограмм массы тела среднесуточные потребности детей второго и третьего года жизни в большинстве питательных веществ значительно превышают потребности взрослого человека, что требует повышенного содержания этих компонентов в ежедневном рационе.

Так, младенцам и детям младшего возраста количество необходимого железа равно потребностям взросло-

го мужчины (10 мг/сут), а в пересчете на килограмм массы тела ребенку ежедневно требуется в 5 раз больше железа, чем взрослому.

Следовательно, несбалансированное питание в этом возрасте критично — даже незначительные отклонения в рационе приводят к развитию дефицитных состояний.

Характер питания быстро изменяется в период от 9 месяцев до 3 лет, так как ребенок переходит на питание, принятое в семье. По сравнению с младенцами, перерывы между приемом пищи у детей второго и третьего года жизни значительно больше, спектр употребляемых продуктов разнообразнее. Имея большую питательную ценность, подавляющую часть рациона должна составлять энергоемкая, густая и плотная пища — злаки, овощи, фрукты, мясо и т.д. Достижение баланса между потреблением молока и других продуктов становится важным шагом в переходе ребенка к взрослому столу [1, 6].

Влияние современного образа жизни на пищевой статус детей раннего возраста

Культура вскармливания детей напрямую зависит от пищевого пове-

Таблица 2

Железосодержащие белки организма и их функции		
Белок	Локализация	Функция
Гемоглобин	Эритроциты	Перенос кислорода к тканям
Миоглобин	Мышцы	Накопление кислорода
Железосодержащие белки митохондрий (цитохромы и др.)	Большинство клеток	Производство энергии в клетках (АТФ)
Трансферрин	Кровь	Транспортировка железа
Ферритин/гемосидерин	Печень, селезенка, костный мозг	Депо железа
Железосодержащие ферменты-оксидазы	Головной мозг	Функционирование нейротрансмиссерных систем

дения родителей. Современный ритм, социально-экономические факторы оказывают существенное влияние на образ жизни и питание взрослого человека:

- Выход женщин на работу вскоре после родов для поддержки семейного бюджета сокращает ранее уделяемое ребенку время.
- Отсутствие культуры «семейных обедов» ведет к разрозненному приему пищи, несоблюдению режима питания.
- Все больше значения придается удобству, поэтому фаст-фуд, закуски, полуфабрикаты употребляются в большем количестве.
- Маленькие дети часто едят вне дома, поэтому родители уделяют большое внимание удобству упаковки продуктов питания, чем содержанию.

В результате влияний современного образа жизни характер питания детей младшей возрастной группы и дошкольников существенно изменился [4].

Несколько исследований, проведенных в России в течение последних лет, показали, что рацион детей младшей возрастной группы далек от идеала [7–9]:

- 72% детей на завтрак едят глазированные сырки или сладкие йогурты;
- каждый десятый ребенок не ест фрукты;
- некоторые дети выпивают около 1100 мл/сут коровьего молока;
- 17% детей вообще не едят мясо;
- рыбу едят только 52% детей.

Данные исследования очевидно продемонстрировали дисбаланс в рационе детей младшей возрастной группы в России. Общая картина, полученная в результате этих исследований, не нуждается в комментариях.

Учитывая характер питания детей младшего возраста в России на сегодняшний день и отсутствие сбалансированности его элементов, дети

подвержены развитию дефицитных состояний или избытка каких-либо питательных веществ, что может стать проблемой для их здоровья в будущем [7].

Дефицит железа

По российским данным, более чем у 40% детей раннего возраста выявляется железодефицитная анемия. С учетом, что железодефицитные состояния без анемии встречаются в 1,5–2 раза чаще, можно предположить, что более 60% детей раннего возраста в России страдают железодефицитом [10].

Последствия дефицита железа определяются степенью вовлеченности данного элемента в метаболизм. Железо является составляющим элементом гемоглобина, миоглобина и некоторых ферментов, выполняя разнообразные функции в обмене веществ (табл. 2). При отсутствии коррекции этиологических факторов, железодефицит неминуемо приводит к развитию железодефицитной анемии, которая отрицательно сказывается на интеллектуальном развитии, поведенческих и физических навыках, приводит к задержке психомоторного и когнитивного развития. Доклинические проявления дефицита железа предшествуют клинической манифестации анемии, последствия которой могут быть как легкими, так и тяжелыми. Есть данные, что влияние железодефицитной анемии на психомоторное развитие может носить необратимый характер, несмотря на проведенное лечение [11, 12].

Итак, актуальность поиска новых путей профилактики дефицита железа у детей раннего возраста обусловлена следующими причинами:

- железо — важный элемент питания, участвующий во многих физиологических процессах, включая развитие головного мозга;
- железодефицит и железодефицитная анемия — распространенная

проблема у детей раннего возраста в России;

- несмотря на лечение препаратами железа, железодефицитная анемия может иметь необратимые последствия на психомоторное развитие ребенка.

Практическая нутрициология

Общепризнано, что профилактические меры способны предотвратить развитие железодефицитных состояний. Необходимо обеспечение рациона ребенка основными источниками железа (красным мясом, субпродуктами, рыбой, яйцами), важно учитывать биодоступность железа в рационе — контролировать объем употребления продуктов с низким содержанием железа и продуктов, ингибирующих всасывание железа.

Кроме того, необходима просветительская работа с родителями — так, нередко заблуждения, что куриная грудка и яблочный сок являются основными поставщиками железа. В действительности эти продукты в употребляемых количествах не могут обеспечить даже половину суточной потребности в железе.

Следует отметить опасность раннего введения обычного коровьего молока и употребления его в больших количествах в сочетании с диетой с низким содержанием железа.

Исследования, проведенные в нескольких странах, показывают прямую связь между развитием железодефицитных состояний и употреблением большого количества коровьего молока [13]. Согласно современным рекомендациям по питанию детей старше года молоко в натуральном виде должно присутствовать в рационе в виде кисломолочных продуктов (кефир, ряженка, йогурты), а также использоваться для приготовления различных блюд — молочных каш, запеканок, чая с молоком и др.

Большинство матерей больше осведомлены о полезных свойствах коровьего молока, чем о недостатках его избыточного потребления, предлагая молоко ребенку в больших объемах, чем рекомендовано. К ограничивающим факторам использования коровьего молока относят небольшое количество железа, витамина D, эссенциальных жирных кислот, низкий процент усвояемости железа (около 10%) [14].

Вышеописанные факты, тенденции современного образа жизни и доказательства негативных последствий

NUTRICIA

с 1972 года
МАЛЮТКА®

**ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА
ЛЕГЧЕ ПРЕДУПРЕДИТЬ,
ЧЕМ ЛЕЧИТЬ!**



Умное железо® в составе Малютки® для больших - это железо в оптимальном сочетании с цинком и витамином С для лучшего усвоения железа, что важно для профилактики железодефицита.

Малышам полезно
Умное железо®

Узнайте больше на www.promalutok.ru



ЗДОРОВЫЙ МАЛЫШ – СЧАСТЛИВЫЙ МАЛЫШ!

Таблица 3

Состав молочного напитка Малютка® 3 по сравнению с цельным коровьим молоком [17, 18]

В 100 мл	Малютка® 3	Коровье молоко
Энергетическая ценность, ккал	70	65
Белок, г	2	3,3
Казеин/сывороточный белок	80/20	80/20
Углеводы, г	8,5	4,8
Жир, г	3,9	3,6
Полинасыщенные жирные кислоты, г	0,485	0,1
Пищевые волокна, г	0,8	Нет
Натрий, мг	25	47
Кальций, мг	97	118
Фосфор, мг	55	84
Железо, мг	1,1	0,05
Цинк, мг	0,65	0,38
Медь, мкг	42	8
Йод, мкг	16	2,7
Селен, мкг	1,9	1
Витамин А, мкг RE	69	40
Витамин D, мкг	1,5	0,07
Витамин E, мг α-TE	1,2	0,09
Витамин K, мкг	5,3	0,3
Тиамин (B ₁), мкг	63	39
Фолиевая кислота, мкг	13	5
Витамин C, мг	9,7	2

дефицитных состояний явились основанием для разработки специализированных продуктов для здорового питания детей старше года.

Это сухие молочные напитки, производимые специально для детского питания. Их ключевыми преимуществами являются сбалансированное содержание важных минеральных веществ и витаминов (железо, цинк, йод и витамин D), обогащение эссенциальными жирными кислотами, снижение уровня белка и насыщенных жирных кислот по сравнению с обычным коровьим молоком. Добавление в рецептуру напитков функциональных ингредиентов — например, пребиотиков, оказывает положительное влияние на пищеварение ребенка. Современные технологии производства позволяют сохранять полезные компоненты напитка при его разведении [15]. Таким образом, частичное замещение

большого количества коровьего молока специализированным продуктом может позволить поддерживать необходимый уровень потребления потенциально дефицитных элементов питания и уменьшить долю избыточно употребляемых компонентов.

Многочисленные исследования показали эффективность потребления обогащенного железом молочного напитка в профилактике дефицитных состояний у детей раннего возраста [12, 16–19]. Например, Daly и соавт. [17] установили, что применение смеси, обогащенной железом, вместо коровьего молока в качестве основного напитка у детей в возрасте от 6 до 18 месяцев приводит к достоверному снижению частоты анемии на 12-м и 18-м месяце жизни, а также полному отсутствию анемии в возрасте 2 лет. Рандомизированное исследование Williams J. с соавт. [19] показало, что в возрасте 2 лет в группе

детей, получавших специализированный молочный напиток, параметры психомоторного развития были выше, чем у детей, получавших обычное коровье молоко.

Малютка® 3 — это специально разработанный сухой молочный напиток для детей старше 12 месяцев. Сравнительные данные пищевой ценности молочного напитка в сравнении с коровьим молоком представлены в табл. 3.

Следует отметить, что по сравнению с коровьим молоком сухой молочный напиток Малютка® 3:

- повышает потребление железа, йода, цинка и витамина D с целью профилактики дефицита этих компонентов;
- является дополнительным источником ненасыщенных жирных кислот, что важно в данный период активного роста и развития;
- содержит пребиотические волокна для повышения концентрации бифидобактерий в кишечнике, увеличения частоты дефекаций и образования мягкого стула.

Важной особенностью молочного напитка Малютка® 3 является комплекс «Умное железо®» — это железо в оптимальном сочетании с цинком и витамином C для лучшего усвоения железа. При соблюденном балансе всасывание указанных элементов оптимально [14], это придает комплексу «Умное железо®» особое значение в профилактике железодефицитных состояний у детей раннего возраста.

Следует отметить, что профилактика железодефицитных состояний с помощью специализированного молочного напитка имеет ряд преимуществ перед всеобщим профилактическим назначением железосодержащих препаратов — эффективность, удобство, практичность, отсутствие побочных эффектов [16–19].

Производитель молочных напитков рекомендует их для детей младшей возрастной группы от 1 до 3 лет в качестве отдельного питья или для приготовления блюд со злаками на завтрак или ужин. Рекомендованный объем потребления 300–400 мл в день.

В ситуациях, когда ребенок отказывается от обычного молочного напитка, важно привлечь его к полезному продукту приятным вкусом. С учетом пищевых предпочтений у детей старше года, в России было создано детское молочко Малютка® 3 с разными фруктовыми добавками (банан, персик, лесные ягоды). Рецепт данного про-

дукта также включает комплекс «Умное железо[®]», пребиотики, необходимые витамины и микроэлементы с учетом возрастных потребностей.

Заключение

Дефицит железа является распространенной проблемой среди детей старше одного года. Своевременная диетологическая профилактика дефицита нутриентов открывает новые возможности формирования будущего здоровья ребенка. Сухой молочный напиток Малютка[®] 3, разработанный с учетом особых возрастных потребностей, позволяет оптимизировать питание детей младшей возрастной группы в условиях современного ритма жизни. ■

Литература

1. Справочник по детской диететике / Под ред. И. М. Воронцова, А. В. Мазурина. 2-е изд., доп. и перераб. Л.: Медицина, 1980. 416 с.
2. Bartoshuk L. M. Comparing sensory experiences across individuals // Chemical Senses. 2000; 25: 447–460.
3. Beauchamp G. K., Moran M. Acceptance of sweet and salty tastes in 2-year-old children // Appetite. 2003; 41: 97–98.
4. Gregory J. R., Collins D. L., Davies P. S. W. et al. National Diet and Nutrition Survey: children aged 1,5–4,5 years. Volume I: report of the diet and nutrition survey. London: HMSO, 1995.
5. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08 (от 18 декабря 2008 года). 41 с.
6. Ладодо К. С. Рациональное питание детей раннего возраста. М.: Миклош, 2007. 143 с.
7. Перевощикова Н. К., Бурмистрова Е. Ю. Особенности рациона детей в возрасте 1–3 лет и возможности его коррекции // Вопросы детской диетологии. 2010, т. 8, № 5, с. 20–24.
8. Казюкова Т. В., Тулупова Е. В. Некоторые аспекты использования специального детского молочка в питании детей 2-го и 3-го года жизни // Педиатрия. 2011, т. 90, № 4, с. 84–91.
9. Ладодо К. С. Распространенность дефицита минералов и витаминов у детей второго года жизни // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011, № 5, с. 94–98.
10. Казюкова Т. В. Профилактика дефицита железа у детей раннего возраста // Педиатрия. 2011, т. 90, № 4, с. 112–119.
11. Lozoff B. et al. Long term developmental outcome of infants with iron deficiency // N Eng J Med. 1991; 325: 687–694.
12. Walter T. et al. Cognitive effect at 5 years of age in infants who were anaemic at 12 months: a longitudinal study // Pediatr Res. 1990; 28: 295.
13. Казюкова Т. В. и соавт. Отдаленные последствия дефицита железа у детей раннего возраста // Вопросы детской диетологии. 2012, т. 10, № 3, с. 39–46.
14. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М., 2010. 68 с.
15. Конь И. Я., Абрамова Т. В., Коновалова Л. С., Куркова В. И. и соавт. Новые подходы к организации питания детей от 1 года до 3 лет с использованием продуктов промышленного производства // Лечащий врач. 2008, № 7, с. 23–28.
16. Moffatt M. E. K., Longstaffe S., Besant J. et al. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron-fortified infant formula: A randomized clinical trial // J Pediatr. 1994; 125: 527–534.
17. Daly A. et al. Prevention of anaemia in inner city toddlers by an iron supplemented cow's milk formula // Arch Dis Child. 1996; 75: 9–16.
18. Gill D. G. et al. Follow-on formula in the prevention of iron deficiency: a multicentre study // Acta Paediatr. 1997; 86: 683–689.
19. Williams J. et al. Iron supplemented formula milk related to reduction in psychomotor decline in infants from inner city areas: randomised study // BMJ. 1999; 693–698.

2012

20-21 сентября, Новосибирск

III Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока

12-13 октября, Екатеринбург

I Съезд терапевтов Уральского федерального округа

7-9 ноября, Москва

VII Национальный конгресс терапевтов

С 2012 г. конгресс проходит в самом современном конгрессно-выставочном центре Москвы – «Крокус Экспо» по адресу: Москва, 65–66 км МКАД, Павильон № 3, 4-й этаж, зал № 20.

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Основные темы научной программы:

- Диагностика, профилактика и лечение патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, суставов и соединительной ткани, центральной и периферической нервной системы.
- Бактериальные и вирусные инфекции.
- Артериальные и венозные тромбозы.
- Создание и внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения терапевтических заболеваний.

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Дирекция выставки:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 786-25-57
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Генеральные информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТИК

Архив
внутренней
медицины



Российское научное
медицинское общество
терапевтов

Теперь в
«Крокус
Экспо»!

Реклама

130 лет со дня рождения Владимира Никитича Виноградова



Коэнзимное ацетилирование и уровень свободных жирных кислот крови у детей с ацетонемией и билиарной недостаточностью

Ф. Н. Рябчук, кандидат медицинских наук, доцент

З. И. Пирогова, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: дети, метаболический сдвиг, ацетилирование, кофермент А, тиоловые соединения, свободные жирные кислоты, ацетонемия, билиарная недостаточность, коррекция рецидивов, протекторный комплекс.

Ацетонемические состояния наблюдаются у детей с заболеваниями органов пищеварения, нервно-артритическим диатезом, инфекционными заболеваниями и в стрессовых ситуациях. Провоцируют ацетонемию физические и психические перегрузки, диетические погрешности и различные ситуации, сопровождающиеся избыточными энергетическими расходами в организме. Основным звеном метаболических сдвигов при ацетонемических состояниях является нарушение гликолиза и липолиза, неполное окисление жирных кислот [1], накопление кетонных тел, развитие эндогенной интоксикации, сопровождающейся приступами неукротимой рвоты [2, 3].

Ключевой механизм, обуславливающий развитие ацетонемии, связан с дефицитом фермента коэнзимного ацетилирования [3]. Процессы ацетилирования занимают центральное место в межклеточном обмене веществ и наиболее интенсивно протекают в печени. Путем ацетилирования осуществляется окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты, синтез и распад жиров, синтез ацетилхолина, стероидов и др. При исключении из диеты пантотеновой кислоты происходит уменьшение содержания кофермента А (КоА) в тканях [4]. Активность КоА определяется также наличием в его структуре сульфгидрильных (SH) групп. Среди активаторов фермента КоА большое значение имеют соединения, содержащие SH-группы [1]. Среди тиоловых соединений в клинической практике наиболее известен Унитиол, который эффективно используется при тяжелых интоксикациях [5].

Контактная информация об авторах для переписки: fedorov@vitafon.ru

Таблица 1

Показатели активности КоА и уровень СЖК в крови у детей с ХГД и сопутствующей ДЖВП при ацетонемии

Группа обследованных детей	Число детей, n	Активность КоА, %		Уровень СЖК, мкмоль/л	
		M ± m	p	M ± m	p
ХГД с синдромом ДЖВП без осадочных образований в желчи	30	15,8 ± 1,80	p ₁₋₂ < 0,01	712 ± 28,2	p ₁₋₂ < 0,01
ХГД с синдромом ДЖВП с осадочными образованиями в желчи	35	9,4 ± 1,30	p ₂₋₃ < 0,001	805 ± 17,5	p ₂₋₃ < 0,001
Контрольная группа	21	37,0 ± 0,27	p ₁₋₃ < 0,001	187,2 ± 25,4	p ₁₋₃ < 0,001

Таблица 2

Динамика показателей активности КоА и уровень СЖК в крови у обследованных детей после курса протекторной терапии

Обследованные больные	Число детей, n	КоА, %		СЖК, мкмоль/л	
		M ± m	p	M ± m	p
ХГД с сопутствующей ДЖВП без явлений холестаза	30	35,2 ± 0,80	p ₁₋₂ < 0,001	212 ± 13,4	p ₁₋₂ < 0,01
ХГД с сопутствующей ДЖВП с явлениями холестаза	35	28,12 ± 1,02	p ₂₋₃ < 0,001	310 ± 17,5	p ₂₋₃ < 0,01
Контрольная группа	21	37,0 ± 0,27	p ₁₋₃ > 0,05	187,2 ± 25,4	p ₁₋₃ > 0,05

Расположение SH-групп в структуре Унитиола (2,3-димер-каптопропансульфата натрия) таково, что они могут активно вступать в метаболические процессы. По мнению А.Лабори [6], тиоловые соединения вызывают метаболическую реанимацию в связи с присутствием в их структуре SH-групп. Эффективны тиоловые группы в препарате Липоевая кислота (Липамид). Это позволило применить препараты, содержащие сульфгидрильные группы с целью активации КоА [6].

Цель исследования. Изучить активность коэнзимного ацетилирования и показатели уровня свободных жирных кислот (СЖК) в крови у детей с рецидивирующими приступами ацетонемических рвот при гастродуоденобилиарной патологии. Оценить влияние тиолсодержащих и энерготропных препаратов на активность КоА, разработать протекторную терапию для профилактики ацетонемических метаболических кризов.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 65 пациентов в возрасте от 3 до 10 лет с заболеваниями органов пищеварения. В комплекс обследования включались оценка клинико-анамнестических данных, анализы клинического минимума, УЗИ органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия с проведением хелпил-теста, гастроимпедансометрия, биохимические исследования крови: протеинограмма, сахар, холестерин (традиционными методами), уровень свободных жирных кислот (СЖК) — колориметрическим методом Dupcombe [7]. Определение активности КоА проводилось по методу Л. Н. Буловской [4]. Качественным методом (тест-полоски) проводилось определение ацетона в моче.

Результаты. Основной жалобой у больных при поступлении в стационар были приступы тошноты, слабости, рвоты от 3 до 8 раз в сутки с последующим появлением запаха ацетона изо рта и ацетонурии. Рецидивы ацетонемических рвот у детей приводили к ухудшению у них трофического статуса и нарушению иммунологической резистентности организма. Возникла подверженность детей вирусным инфекциям, на фоне которых ацетонемия была их постоянным спутником, развивался причинно-следственный порочный круг.

В результате проведенного обследования у 22 детей был выявлен поверхностный антральный гастрит, у 18 детей — поверхностный распространенный гастрит и у 25 пациентов — поверхностный гастродуоденит с узелковой гиперплазией в антральном отделе желудка. Хелпил-тест у обследованных детей был отрицательным. Показатели гастроимпедансометрии подтвердили диагнозы хронического гастрита и хронического гастродуоденита (ХГД) у детей. У 30 пациентов кислотообразующая функция желудка была повышенной, у 35 больных — резко повышенной. У всех обследованных детей по данным УЗИ была выявлена сопутствующая дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП), гипертонический тип, из них у 35 детей (53,8%) были осадочные образования в желчи (явления холестаза), у 30 детей — желчь не имела осадочных образований.

Биохимические исследования крови выявили разной степени выраженности диспротеинемию, дислипидемию и тенденцию к гипогликемии. Активность КоА и уровень СЖК в крови у обследованных детей на фоне ацетонемии представлены в табл. 1. Ацетонурия у всех обследованных детей была резко выраженной (ацетон мочи был на ++ или +++).

Активность КоА у детей до начала лечения на фоне ацетонемии была резко сниженной, наиболее значимо у пациентов с сопутствующей ДЖВП с осадочными образованиями в желчи, составив только 25% от возрастного норматива (p₂₋₃ < 0,001), у пациентов с сопутствующей ДЖВП без осадочных образований в желчи активность КоА оказалась ниже возрастного норматива на 57% (p₁₋₃ < 0,01). Уровень СЖК в крови имел противоположную направленность: у детей с сопутствующей ДЖВП с явлениями холестаза он превышал средневозрастную норму в 4,3 раза (p₂₋₃ < 0,001), у пациентов без проявлений холестаза содержание СЖК в крови превышало возрастной норматив в 3,7 раза (p₁₋₃ < 0,001). Следует отметить, что уровень СЖК у больных с проявлениями холестаза был достоверно выше, по сравнению с таковым у пациентов без осадочных образований в желчи (p₁₋₂ < 0,01).

По поводу ацетонемии больным назначался протекторный комплекс терапии, включающий пантотенат каль-

ция (100 мг/сутки), витамин В₆ (30 мг/сутки) внутримышечно. В качестве активатора КоА применялся препарат Унитиол — донатор сульфгидрильных групп в дозе 0,1 мл 5% раствора на 1 кг массы тела внутримышечно 2 раза в день в течение 7 дней. При уменьшении частоты рвот назначался Элькар (в возрастной дозе), он увеличивает скорость окисления жиров в митохондриях клеток и уменьшает выраженность кетоацидоза [8]. С антикетогенной целью использовался витамин В₁₂ по 500 мкг/сутки в течение 3 дней (внутримышечно). В последующие дни комплекс протекторных средств назначался детям на фоне антацидов и прокинетики (Маалокс, Мотилиум). Симптомы эндогенной интоксикации удавалось купировать при редкой частоте рвот путем пероральной регидратации (раствор Регидрона), при частых рвотах — инфузия 5% глюкозы и изотонического раствора хлорида натрия (соотношение 1:1) в объеме 40–50 мл/кг массы тела внутривенно. Объем жидкости на сутки дополнялся введением питья минеральной воды, сладкого чая, Регидрона. После ликвидации рвот назначалась диета, богатая углеводами и белком (обезжиренный творог, мясное суфле, жидкие каши, муссы, кисель). После ликвидации ацетонемии больным назначался лечебный стол 1 (по Певзнеру).

Курс метаболической терапии в короткие сроки устранял ацетонемия и кетонурию. После 3-недельного срока протекторной терапии у больных повторно исследовали активность КоА и уровень СЖК в крови (табл. 2).

После окончания курса лечения средняя величина показателя активности КоА составила у детей без проявлений холестаза в желчи $35,2 \pm 0,80\%$ (при норме $37,0 \pm 0,27$), полученные значения показателей достоверно не отличались от величин норматива ($p > 0,05$), в то время как этот же показатель у больных с проявлениями холестаза увеличивался в 3 раза по сравнению с исходным значением, однако средняя величина активности КоА достоверно отличалась от таковой в контроле ($28,12 \pm 1,02\%$ и $37,0 \pm 0,27\%$, $p_{2-3} < 0,01$). Следовательно, активность КоА у детей с холестатическими изменениями в билиарной системе наступает медленнее, чем у детей с ДЖВП без осадочных образований в желчи. При улучшении показателей активности КоА отмечена положительная динамика в содержании СЖК в крови у пациентов обеих групп наблюдения, однако более выраженная направленность к их нормализации была у больных с ДЖВП без проявлений холестаза ($212,0 \pm 13,4$ мкмоль/л при норме $187,2 \pm 25,4$ мкмоль/л), данная средняя величина уже достоверно не отличалась от норматива ($p_{1-3} > 0,05$). У детей с ДЖВП при выраженных проявлениях холестаза средняя величина содержания СЖК в крови снизилась по сравнению с исходным значением в 2,6 раза и составила $310,0 \pm 17,5$ при норме $187,2 \pm 25,4$ мкмоль/л, однако данный показатель еще достоверно отличался от возрастного норматива ($p_{2-3} < 0,01$).

Таким образом, явления билиарной недостаточности с нарушением коллоидной структуры желчи требуют пролонгированной и более расширенной метаболической терапии (включение в программу лечения Хофитола или Урсофалька).

Анализ результатов исследований позволил сформулировать рекомендации по метаболической коррекции рецидивов ацетонемических состояний у больных на фоне сопутствующих заболеваний органов пищеварения. В терапию

детям с рецидивами ацетонемии необходимо включать пантотеновую кислоту, Унитиол, витамин В₆ и Элькар. Использование пантотеновой кислоты и донаторов сульфгидрильных групп в сочетании с активаторами окисления жирных кислот в митохондриях клеток (Элькар) позволяет предупредить развитие дисферментоза и дислипидемии.

В состав метаболического комплекса для профилактики рецидивов ацетонемии включаются пантотенат кальция 100 мг/сутки, Липоевая кислота 25 мг/сутки, витамин В₆ 30 мг/сутки и Элькар 20% по 14 капель 2 раза в день. Элькар наиболее показан детям с резидуальными последствиями пренатального поражения головного мозга. Препарат обладает детоксигирующим действием, нормализует липидный и углеводный обмен, повышает устойчивость тканей к токсическим продуктам обмена, уменьшает образование кетокислот.

Курс протекторной терапии проводится в течение 1 месяца, 3–4 цикла в год. До назначения протекторной терапии у 42 детей (64,6%) провоцирующими факторами ацетонемии были алиментарные погрешности (избыток жирных блюд и «белого» мяса, богатого пуринами), у 20 детей (30,7%) — физические спортивные перегрузки и у 15 детей (23%) — острые инфекционные заболевания (с лихорадкой, диареей и обезвоживанием). После проведения плановой метаболической коррекции воздействие тех же провоцирующих ситуаций не вызывало у детей ацетонемических состояний.

Клинический пример. Ольга А., 9 лет, поступила в стационар по скорой помощи с диагнозом направления «острый гастроэнтерит».

Жалобы при поступлении на многократную рвоту, боли в животе, повышение температуры до $38,2^\circ\text{C}$.

Анамнез болезни. Больна вторые сутки, сначала появилась тошнота, боли в животе, рвота, затем отмечено повышение температуры и жидкий стул. Рвота повторялась после еды и питья.

В приемном покое температура 38°C , бледность и сухость кожных покровов и слизистых. Язык обложен белым налетом. Резкий запах ацетона изо рта. Питание пониженное, индекс массы тела — 14 при норме 18. Глаза запавшие, пульс 90 в минуту, ритмичный, дыханий 25 в минуту. Тоны сердца приглушены. Дыхание везикулярное. Живот при пальпации болезненный в зоне эпигастрия и пилородуоденальной области. Положительные пузырьные симптомы: Ортнера, Мерфи, Керра. Печень и селезенка не увеличены. Стул жидкий. Рвота в приемном покое повторялась трехкратно. Установлен диагноз острой кишечной инфекции.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности, нормальных родов. Масса при рождении 3450 г, длина 51 см. Закричала сразу, к груди приложена в родильном зале. Период новорожденности без особенностей. На грудном вскармливании до 2 месяцев, затем искусственное вскармливание смесью Нутрилон. Прикормы вводились по возрасту, аппетит был снижен, отмечали повышенную нервную возбудимость и недостаточные прибавки массы тела. В связи с низким аппетитом были частые погрешности в диете. С 3 лет посещала детский сад, переносила частые респираторные инфекции. Каждое ОРЗ сопровождалось подъемом температуры более $38,5^\circ\text{C}$, приступами рвот, снижением аппетита. В возрасте 3,5 и 4 лет приступы рвот повторялись. Бактериологические посевы и серологиче-



Возник вопрос о подавлении лактации?

**Достинекс® – всего 2 таблетки на курс
быстро и эффективно подавляют лактацию у большинства женщин¹**

Достинекс® (каберголин) таблетки.

Состав: каберголин 0,5 мг, по 2 или по 8 таблеток в упаковке. **Фармакологические свойства:** каберголин является дофаминергическим производным эрголина и характеризуется выраженным и длительным пролактинснижающим действием, обусловленным прямой стимуляцией D2-дофаминовых рецепторов лактотропных клеток гипофиза. **Показания к применению:** предотвращение физиологической лактации после родов, подавление уже установившейся послеродовой лактации, лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галакторею, пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы), идиопатическая гиперпролактинемия, синдром «пустого» турецкого седла в сочетании с гиперпролактинемией. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к каберголину или другим компонентам препарата, а также к любым алкалоидам спорыньи, детский возраст (до 16 лет), т.к. безопасность и эффективность препарата у детей не установлена. **Побочные действия:** наиболее часто встречаются такие побочные эффекты, как снижение АД в течение первых 3-4 дней после родов, головокружение, головная боль, тошнота, рвота. Побочные явления носят транзиторный характер, а по тяжести являются нетяжелыми или среднетяжелыми. **С осторожностью назначать при:** артериальной гипертензии, развившейся на фоне беременности; тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях, синдроме Рейно; пептической язве, желудочно-кишечных кровотечениях; тяжелой печеночной недостаточности; тяжелых психотических или когнитивных нарушениях (в т.ч. в анамнезе); симптомах нарушения функции сердца и дыхания вследствие фиброзных изменений (в т.ч. в анамнезе); одновременном применении с препаратами, оказывающими гипотензивное действие.

Перед применением препарата следует тщательно ознакомиться с Инструкцией по медицинскому применению.

На правах рекламы.

Список литературы:

1. Доскин В.А., Лещенко М.В. и соавт. Карманный справочник участкового педиатра. Изд-во Литтерра, 2010 г.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Достинекс № П N013905/01 от 19.11.2007



ские исследования на острые кишечные инфекции были отрицательные. В 7 лет был выявлен лямблиоз, но излечение от лямблий не привело к ликвидации приступов рвот и болей в животе. В 9 лет обследована у гастроэнтеролога, проведена фиброгастродуоденоскопия, диагностирован распространенный поверхностный гастрит, бульбит.

Семейный анамнез. У матери ребенка хронический гастродуоденит и желчнокаменная болезнь. У бабушки (по материнской линии) — сахарный диабет.

Данные обследования в стационаре. Анализ крови: гемоглобин — 126 г/л; эритроциты — $4,6 \times 10^{12}$ /л; гематокрит — 38%; тромбоциты — 330×10^9 /л; лейкоциты — $6,5 \times 10^9$ /л; палочкоядерные — 1%; моноциты — 3%; СОЭ — 8 мм/час.

Анализ мочи — цвет ярко-желтый, относительная плотность — 1018; белок — нет, сахар — нет, лейкоциты — 2–3 в п/зр., соли оксалатов +, ацетон ++++.

Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза — 13,1 ед.; аспартатаминотрансфераза — 18,2 ед.; сахар крови — 3,5 ммоль/л; мочевины — 6,2 ммоль/л; билирубин общий 16,7 мкмоль/л; амилаза — 47,2 ед., СЖК — 680,3 мкмоль/л; мочевины — 600 мкмоль/л; активность КоА — 9,8% (при средней норме 37%); калий — 3,9 ммоль/л; натрий 134 ммоль/л; хлор — 106 ммоль/л; рН — 7,4.

Реакции непрямой гемагглютинации крови с кишечными и иерсиниозными диагностикумами — отрицательная.

Бактериологические посевы кала на дизентерийную и тифо-паратифозную флору отрицательные. Иммуноферментный анализ кала на ротавирусы — положительный. Копрограмма: консистенция жидкая, крахмал внеклеточный +, крахмал внутриклеточный ++; лейкоциты 10–15 в п/зр.; слизь +++.

Фиброгастродуоденоскопия: распространенный поверхностный гастрит, поверхностный дуоденит, эрозивный эзофагит. *Helicobacter pylori* (–).

УЗИ органов брюшной полости: обнаружена деформация желчного пузыря, перетяжка в области шейки, осадочные образования в желчи.

В результате проведенного обследования установлен диагноз острого гастроэнтерита, ротавирусной этиологии. Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит, поверхностный тип, в фазе обострения. Эрозивный эзофагит. Нутритивная недостаточность I-й ст. Осложнение: синдром ацетонемии.

Проведенное лечение. Дробное питье минеральной воды Боржоми, чая. В связи с повторными рвотами после питья — инфузия внутривенно 10% раствора глюкозы и раствора Рингера в соотношении 1:1 в объеме 400 мл/сутки в течение первых 2 дней лечения, витамин В₆ внутривенно 50 мг, витамин С 200 мг. Витамин В₁₂ внутримышечно по 500 мкг № 3, внутрь Липоевая кислота по 25 мг 2 раза в сутки и пантотенат кальция 100 мг/сутки. После ликвидации рвот назначался Элькар по 28 капель 2 раза в сутки, Маалокс и Гевискон внутрь.

В результате проведенного лечения состояние ребенка улучшилось, температура тела нормализовалась к концу первого дня лечения, рвоты исчезли на вторые сутки терапии, возобновился аппетит и оформился стул на 3-й день госпитализации.

Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендацией соблюдения диеты стола 1, исключением

потребления тугоплавких жиров, шоколада, субпродуктов, «белого» мяса, продолжения приема антацидных и желчегонных препаратов. Для профилактики ацетонемических состояний назначен протекторный комплекс, состоящий из пантотената кальция (100 мг/сутки), Липоевой кислоты (25 мг/сутки), Элькара (20 капель 2 раза/сутки), витамин В₆ и В₁ (возрастные дозы). Курс лечения в течение 1 месяца (проводить 3 цикла в год). При дальнейшем наблюдении за пациенткой ацетонемические состояния не возобновлялись.

Выводы

1. У больных ХГД и сопутствующей ДЖВП выявлено нарушение процессов ацетилирования в печени, связанное с дефицитом КоА.
2. Дефицитное коэнзимное ацетилирование обуславливает нарушение процессов бета-окисления жирных кислот с нарастанием их уровня в крови и появлением продуктов их неполного окисления (ацетона, кетонных тел и др.), что сопровождается развитием эндотоксикоза.
3. Негормональный антагонизм СЖК с инсулином при длительном неустранении может быть пусковым механизмом формирования метаболического синдрома у детей, в том числе при его развитии у детей без признаков абдоминального ожирения.
4. Ацетилирующая функция печени наиболее значительно нарушается у пациентов с билиарной недостаточностью при обнаружении осадочных образований в желчи.
5. К факторам, определяющим эффективность коррекции у детей ацетонемических состояний, относят кофактор А — пантотеновую кислоту, средства — носители сульфгидрильных групп (Липоевая кислота, Унитиол), витамины В₁, В₆, В₁₂ и энерготропные препараты (Элькар).
6. Использование протекторных средств для процессов ацетилирования предупреждает рецидивы ацетонемии у детей. ■

Литература

1. Кротович В. А. Введение в энзимологию. М., 1974. С. 52–55.
2. Рябчук Ф. Н. Корректирующая терапия ацетонемических кризов у детей с сочетанной гастродуоденальной патологией. В кн.: Сборник научных трудов «Актуальные вопросы педиатрии». СПб, 2001. С. 110–113.
3. Рябчук Ф. Н., Пирогова З. И. Ацетилирующая функция печени и активность субстратного пищеварения у детей с неязвенной диспепсией // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2003. № 2–3. С. 145
4. Буловская Л. Н. Некоторые процессы ацетилирования в организме человека в норме и при ряде заболеваний нервной системы. Дисс. канд. мед. наук. 1958. С. 55, 85.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна. 2007. С. 714, 748.
6. Лабри А. Регуляция обменных процессов. Пер. с франц. М., 1970.
7. Duncombe W. G. The colorimetric micro-determination of non-esterified fatty acids in plasma. Clin. Chim. Acta. 1964. № 9. Р. 122–125.
8. Хорошилов И. Е. Нутриционная и метаболическая терапия в лечении ожирения и кахексии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 14-го Международного Славяно-Балтийского научного форума. СПб: Гастро. 2012. С. 103.

Диагностика и лечение легочного сердца у детей

Л. И. Агапитов, доктор медицинских наук

ФГБУ НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочное сердце, гипоксия, гипертрофия правого желудочка, тромбоэмболия, цианоз, перфузионная сцинтиграфия.

Хронические заболевания легких сопровождаются развитием легочной гипертензии у 30–50% больных [1, 2]. Среди всех причин легочной гипертензии в 10% случаев повышение давления в легочной артерии регистрируется вследствие патологии легких [3].

Известно, что декомпенсированное хроническое легочное сердце в 30–37% случаев служит причиной смерти от недостаточности кровообращения и составляет 12,6% в структуре причин летальности от сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы по частоте летальных исходов легочное сердце занимает третье место после острого инфаркта миокарда и гипертонической болезни [4].

Впервые изменения в сердце на фоне заболеваний легких были описаны Р.Лаэннеком в 1819 году. Термин «легочное сердце» был введен в практику Paul D. White в 1931 году. Этот термин встречается практически во всей литературе и является наиболее употребляемым для обозначения поражения сердечно-сосудистой системы при заболеваниях бронхолегочного аппарата [5].

Определение

Хроническое легочное сердце, легочно-сердечный синдром, легочно-сердечная недостаточность — все эти термины обозначают одно патологическое состояние, связанное с поражением правых отделов сердца и разви-

ем в конечном итоге недостаточности правого желудочка. Было предложено много различных трактовок термина «легочное сердце», тем не менее, общепринятое удовлетворительное определение до настоящего времени не сформулировано [6].

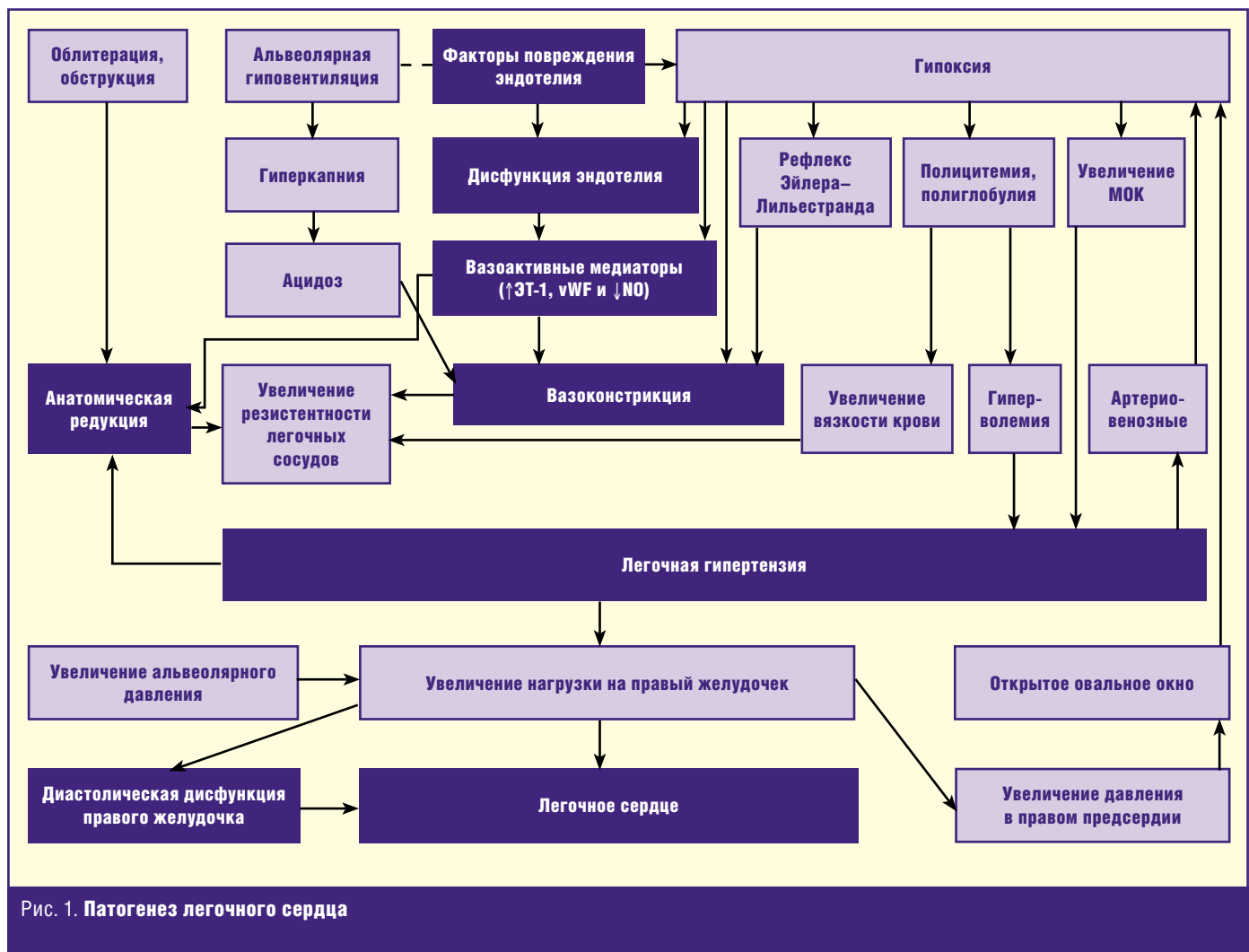
Комитет экспертов ВОЗ определил легочное сердце как «гипертрофию правого желудочка, развившуюся при заболеваниях, поражающих функцию или структуру легких, либо то и другое одновременно, за исключением случаев, когда изменения в легких являются результатом первичного поражения левых отделов сердца или врожденных пороков сердца». Эксперты ВОЗ основывались на данных патологоанатомических исследований, в связи с чем в клинической практике настоящее определение имеет ограниченное применение. Так, за последующие десятилетия описано немало случаев изолированной дилатации правого желудочка без признаков его гипертрофии. В 1970 году R. Behnke заменил в определении легочного сердца «гипертрофию» на «нарушение структуры и функции правого желудочка». R. Tendera, S. Pasyk под синдромом легочного сердца понимали «гипертрофию или недостаточность правого желудочка сердца, сопровождающуюся легочной гипертензией».

Следовательно, в понятие легочное сердце различные авторы включают гипертрофию, дилатацию, недостаточность правого желудочка сердца, легочную гипертензию. Неконкретность понятия легочного сердца не может не сказываться на представлениях о его частоте, клинике, диагностике, патогенезе и лечении.

В настоящее время под легочным сердцем чаще всего подразумевают легочную гипертензию в сочетании с гипертрофией, дилатацией правого желудочка, дисфункцией обоих желудочков сердца, возникающих вследствие структурных и функциональных изменений в легких, нарушения функции эндотелия сосудов легких и нейрогуморальных расстройств при хронической гипоксии, вызванной патологией органов дыхания [4].

В последнее время происходит пересмотр должных показателей гемодинамики в малом круге кровообращения. Ранее нормальным среднее давление в легочной артерии считалось менее 25 мм рт. ст. Однако E. Weitzenblum предлагает говорить о легочной гипертензии вследствие хронической бронхолегочной патологии уже при значениях среднего давления в легочной артерии более 20 мм рт. ст. [1]. Рядом исследователей также установлено, что нормальные значения среднего давления в легочной артерии не превышают 20 мм рт. ст. [7, 8]. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества и Европейского респираторного общества для установления клинической роли среднего давления в легочной артерии, находящегося в диапазоне 21–24 мм рт. ст., необходимы дальнейшие популяционные исследования [9]. Мы предлагаем считать показатели среднего давления в легочной артерии более 20 и менее 25 мм рт. ст. пограничными, требующими динамического наблюдения.

Легочная гипертензия, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксией, входит



в современную классификацию повышенного давления в малом круге кровообращения, разработанную группой экспертов Европейского кардиологического общества и Европейского респираторного общества [9].

Патогенез

Патогенез легочного сердца сложен и включает в себя широкий комплекс анатомических и функциональных факторов, приводящих к легочной гипертензии, гипертрофии или дилатации правого желудочка, а затем и к правожелудочковой недостаточности.

Развитию легочного сердца обязательно предшествует легочная гипертензия, которая обусловлена увеличением сопротивления легочному кровотоку на уровне мелких мышечных артерий и артериол.

Увеличение сосудистого сопротивления происходит вследствие: анатомической редукции сосудистого русла легких (в меньшей степени), функционального компонента вазоконстрик-

ции (в большей степени), сочетания этих факторов.

На рис. 1 представлена разработанная нами схема патогенеза хронического легочного сердца у детей [10].

Анатомическое увеличение сопротивления легочных сосудов

В эксперименте показано, что сокращение кровеносного русла малого круга кровообращения на 1/3 сопровождается во всех случаях повышением давления в легочной артерии при физической нагрузке, а удаление 2/3 легочной ткани ведет к повышению давления в покое. Когда сосудистый резерв легких истощается вследствие прогрессирующего уменьшения площади и растяжимости легочной сосудистой сети, даже небольшое увеличение легочного кровотока, связанное с повседневной активностью, приводит к появлению значительной легочной гипертензии. Воспалительный процесс в легких вызывает потерю функционирующей легочной паренхимы, уменьшение объема малого круга кровообращения. Продолжающие функциониро-

вать сосуды не остаются интактными. Они претерпевают морфологические изменения (гипертрофия мышечного слоя, фиброз интимы), ведущие к уменьшению растяжимости сосудов и сужению их просвета, вплоть до обтурации. Этот процесс ускоряется легочной гипертензией, которая приводит к фиброзу утолщению стенок функционирующих мелких артерий с сужением их просвета, в результате чего формируется порочный круг.

Вазомоторное увеличение сопротивления легочных сосудов

Ведущее значение в патогенезе легочной гипертензии и легочного сердца имеет гипоксия, которая является одной из главных причин вазоконстрикции.

В развитии гипоксемии имеет значение нарушение диффузии и соотношения между вентиляцией и кровотоком, а на более поздней стадии — образование артериовенозных анастомозов. Одним из главных условий образования артериовенозных

шунтов является высокая легочная гипертензия. Однако кровь, протекающая через них, не насыщается кислородом, что увеличивает гипоксемию и давление в малом круге кровообращения.

Развитие легочной гипертензии не зависит от типа вентиляционных нарушений и связано, прежде всего, с альвеолярной гипоксией и в меньшей степени с гиперкапнией и ацидозом.

Гиповентиляция альвеол вызывает и усиливает вазоконстрикцию из-за альвеолярно-капиллярного рефлекса Эйлера–Лильестранда.

На гипоксию и ацидоз развиваются сначала компенсаторно такие реакции, как полицитемия и полиглобулия, которые в дальнейшем способствуют повышению гидродинамического сопротивления в малом круге кровообращения. Помимо увеличения сосудистого сопротивления гипоксия способствует увеличению минутного объема крови и сердечного выброса, что способствует сохранению достаточного снабжения тканей кислородом.

Гипоксическая вазоконстрикция более выражена у детей, чем у взрослых. Реактивность легочных сосудов у детей также существенно выше.

Механизм действия гипоксии на легочные сосуды до конца не изучен. Предлагаются два альтернативных механизма: прямой эффект гипоксии на гладкую мускулатуру легочных сосудов; непрямой эффект, который гипоксия индуцирует посредством освобождения вазоактивных медиаторов.

В настоящее время общепризнанным является суждение о ключевой роли нарушения функции эндотелия в патогенезе развития идиопатической и наследственно-обусловленной легочной гипертензии [11]. В последние годы появляются сообщения о нарушении баланса эндотелинзависимых вазоконстрикторов и вазодилаторов при легочной гипертензии, обусловленной бронхолегочной патологией [9, 12]. Вследствие повреждения или дисфункции сосудистого эндотелия легких, чаще всего из-за хронической гипоксемии, развивается дисбаланс в продукции или метаболизме вазоактивных медиаторов, который приводит к вазоспазму и возникновению гипертензии в малом круге кровообращения.

Существенное влияние на легочное кровообращение оказывает механи-

ка дыхания. Капиллярное ложе теснейшим образом связано со стромой, и дыхательные движения в значительной мере отражаются на легочном кровообращении. Подъем давления при выдохе связан с возрастанием внесосудистого давления, которое у больных с бронхиальной астмой, эмфиземой, спастическим бронхитом достигает больших значений. Передаваясь на легочные капилляры, оно ведет к повышению сосудистого сопротивления. Таким образом, сужение легочных сосудов с нарастанием сопротивления кровотоку происходит при заболеваниях легких также в результате повышения внутриальвеолярного давления, чему способствуют частые кашлевые толчки, особенно во время обострения бронхолегочной инфекции.

Смешанные (анатомо-функциональные) нарушения

Соотношение органического и функционального компонентов легочного сосудистого сопротивления в каждом конкретном случае различно и зависит от вида легочного заболевания и стадии развития легочного сердца. Часто соотношение функционального и анатомического компонентов на протяжении болезни меняется.

При легочном сердце из-за высокого давления в правом предсердии происходит его дилатация с растяжением межпредсердной перегородки. Овальное окно увеличивается и полностью не прикрывается клапаном. Возникает клапанно-некомпетентное открытое овальное окно. Через него идет патологический право-левый сброс, который способствует гипоксемии и может быть причиной парадоксальных эмболий.

У ряда больных отмечается увеличение артериального давления в большом круге кровообращения, что нередко совпадает с усилением астмоидного синдрома и нарастанием гипоксемии. Предполагается цереброишемический или почечно-ишемический генез подобной гипертензии, а также влияние гипоксемии на функцию надпочечников. Мы считаем, что в развитии системной артериальной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией ключевое значение имеет эндотелиальная дисфункция, выявляемая у таких больных [13].

Клиника

Развитие легочного сердца — это динамический процесс, который

может становиться клинически проявляемым только на поздних стадиях заболевания.

Начальная стадия — увеличение резистентности легочных сосудов, проявляется как легочная гипертензия. Это мягкое и интермиттирующее повышение легочного артериального давления требует небольших компенсаторных усилий правого желудочка и не проявляется клинически.

Во второй стадии выявляются изменения в правом желудочке в ответ на повышение легочного артериального давления. На этой стадии может употребляться диагноз «легочное сердце».

Третья стадия — выраженная гипертрофия и дилатация правого желудочка. В легочной васкуляризации происходят резко выраженные изменения, может быть недостаточность правого желудочка.

Обычно легочное сердце является хроническим состоянием. Однако легочное сердце может развиваться и остро, например, при внезапной легочной тромбоэмболии.

Развитие хронического легочного сердца происходит в течение длительного времени. Но однажды возникшая легочная гипертензия с годами прогрессирует. Сначала появляется гипертензия напряжения (скрытая гипертензия), которая выявляется посредством физической нагрузки. Затем гипертензия покоя. Выделение основных периодов имеет существенное практическое значение. Констатация гипертензии покоя обязывает врача главное внимание сосредотачивать на лечении не только хронического бронхолегочного заболевания, но и скрытой недостаточности правого желудочка. В то время как на стадии гипертензии напряжения главное внимание врача должно быть приковано к лечению хронического заболевания легких, что является лучшей профилактикой появления стойкой легочной гипертензии.

При хроническом легочном сердце на первый план длительно выступают признаки основного заболевания. Диагностика у пациента легочного сердца зависит от информированности специалиста о реальной вероятности возникновения такого осложнения. У детей чаще всего формирование легочного сердца наблюдается при хронических бронхолегочных заболеваниях, таких как муковисцидоз, гемохроматоз, гиперчувствительный пнев-

монит, хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (бронхоэктатическая болезнь, хронический бронхит), врожденной патологии, протекающей с хроническим бронхитом и формированием бронхоэктазов.

Важно диагностировать увеличение правого желудочка до развития сердечной недостаточности. К сожалению, раннее клиническое распознавание легочного сердца может быть затруднено, так как основные симптомы часто неспецифичны и могут быть атрибутами легочных заболеваний.

Одной из основных жалоб у детей с легочной гипертензией обычно бывает одышка. Часто отмечается упорный и длительный кашель.

В основе механизма развития одышки лежит компенсаторная гипервентиляция в ответ на артериальную гипоксемию. Одышка также может носить рефлекторный характер при возбуждении дыхательного центра и прессорных рецепторов в стенке легочной артерии. Вначале одышка выявляется только при физической нагрузке. Затем при прогрессировании заболевания появляется в покое. Чем выше давление в легочной артерии, тем ярче выражена одышка.

Другим проявлением легочного сердца является возникновение обмороков. Синкопе возникают при физической нагрузке, во время эмоционального перенапряжения. Предположительные механизмы синкопе: гипоксия мозга, вазовагальный рефлекс с легочной артерии, острая правожелудочковая недостаточность, неспособность правого желудочка повышать сердечный выброс. Синкопе также могут быть связаны с кашлем. Кашлевое повышение внутригрудного давления снижает венозный возврат к сердцу и, следовательно, ведет к снижению сердечного выброса.

Цианоз бывает нередко диффузным, усиленным на кончиках пальцев, носе и мочках ушей. Для заболеваний легких характерен «теплый» цианоз (в отличие от «холодного» цианоза при поражении сердца). Большинство авторов связывают этот симптом с гипоксией и отмечают, что цианоз начинает определяться при уменьшении насыщения крови кислородом менее 85%. Причиной цианоза при легочном сердце может быть сброс крови через открывшееся овальное окно, а также шунтирование крови через артериовенозные анастомозы.

У больных с легочным сердцем возможны приступы болей в грудной

клетке, которые связывают с ишемией правого желудочка. Возникновение болей также может быть обусловлено влиянием общей гипоксии на миокард, относительной недостаточностью коронарного кровотока при гипертрофии миокарда правого желудочка и снижением сердечного выброса, рефлекторным спазмом коронарных артерий из-за расширения ствола легочной артерии. Болевой синдром возникает при физической нагрузке или психоэмоциональном напряжении, сопровождается усилением одышки, общим беспокойством, страхом. По характеру боли сжимающие, давящие, купируются дачей кислорода.

Артериальное давление в системе большого круга в ряде случаев повышено. Данные литературы по этому вопросу немногочисленны и противоречивы. По сведениям различных авторов, частота системной артериальной гипертензии у пациентов с хронической бронхолегочной патологией колеблется в довольно широком диапазоне — от 6,8% до 76,3%, в среднем составляя 34,3% [14, 15].

Обращает внимание усиленная пульсация во втором межреберье слева и в эпигастральной области, обусловленная гипертрофией правого желудочка.

При пальпации ощущается сердечный толчок вдоль левого края.

При аускультации часто отмечается глухость сердечных тонов за счет увеличения воздушности легких, оттеснения сердца кзади и нарушения сократимости миокарда. Определяется расщепление первого тона на верхушке в результате запаздывания закрытия трехстворчатого клапана в условиях повышенного давления в системе малого круга. По современным данным расщепление второго тона не является безусловным признаком легочной гипертензии и может выслушиваться, вероятно, лишь при невысокой гипертонии в малом круге кровообращения. При высокой легочной гипертензии второй тон над легочной артерией резко усилен, акцентирован, приобретает металлический оттенок. При выраженном повышении давления в малом круге кровообращения захлопывание клапана легочной артерии происходит быстрее, в результате чего аортальный и легочный компоненты второго тона сливаются. Часто выслушивается дополнительный сердечный тон, усиливающийся при

появлении правожелудочковой недостаточности. Во втором межреберье слева отмечается диастолический шум из-за недостаточности клапана легочной артерии (шум Грэхема—Стилла). Этот шум нежный по тембру, дующий, протодиастолический. Характерно, что он сочетается с акцентом второго тона, выслушиваемого в той же проекции. Систолический шум относительной недостаточности трехстворчатого клапана в пятом-шестом межреберье слева от грудины и на мечевидном отростке, усиливающийся при вдохе (симптом Риверо—Корвало). При значительной гипертрофии и дилатации правого желудочка шум может выслушиваться на верхушке сердца из-за ротации желудочка кпереди. При этом он образует практически всю переднюю поверхность сердца.

Аритмии при легочном сердце встречаются редко. Они появляются при выраженной гипоксии, при появлении дыхательного алкалоза, вызванного механической гипервентиляцией. Гипоксия вызывает стимуляцию лимбико-ретикулярного комплекса, способствует возникновению гиперкатехоламинемии и провоцирует дисритмии.

У ряда больных с легочным сердцем может появиться осиплость голоса, обусловленная сдавлением возвратного нерва расширенной легочной артерией (симптом Ортнера).

Размеры сердца могут оставаться нормальными. При длительном существовании легочного сердца развивается кардиомегалия, усиливается цианоз, приобретая багрово-синюшный оттенок, появляется деформация ногтей в виде «часовых стекол» и фаланг пальцев в виде «барабанных палочек». По мере нарастания сердечной недостаточности шейные вены выглядят резко набухшими. Однако вздутие шейных вен может быть отмечено у больных с obstructивными заболеваниями легких и в отсутствие легочного сердца. При этом шейные вены набухают лишь при выдохе из-за повышения внутригрудного давления и затрудненном притоке крови к сердцу.

Печень при легочном сердце увеличивается пропорционально степени правожелудочковой недостаточности. Следует иметь в виду, что при эмфиземе легких может наблюдаться смещение печени вниз вследствие низкого стояния диафрагмы и без призна-

ков правожелудочковой недостаточности. При выраженной правожелудочковой декомпенсации надавливание на область печени усиливает набухание шейных вен (гепатоюгулярный рефлюкс).

Отеки являются безусловным признаком правожелудочковой недостаточности кровообращения при заболеваниях легких.

Диагностика

По замечанию Б.Е. Вотчала (1964), говорить о легочном сердце только на стадии недостаточности кровообращения — значит опоздать с диагностикой изменений сердца, лежащих в основе этой недостаточности [16].

В диагностике легочного сердца существенную помощь оказывают инструментальные методы исследования.

При рентгенографии легких выявляются специфические для основного заболевания изменения бронхосудистого рисунка. Однако в 10% случаев они могут не определяться. На рентгенограмме при хроническом легочном сердце определяется выбухание дуги легочной артерии. Легочный рисунок обеднен по периферии. Расширен контур правого желудочка, правый атриовазальный угол приподнят, наибольшая выпуклость тени правого желудочка примыкает к диафрагме.

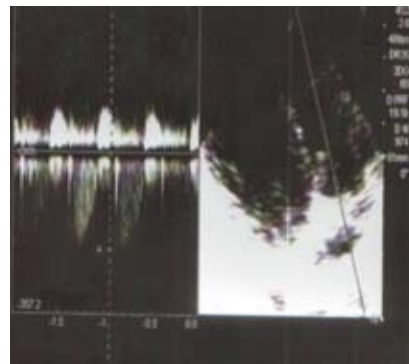
Томография помогает дифференцированно оценить состояние легочных артерий и вен. При легочном сердце обычно отмечается увеличение ширины междолевой части правой легочной артерии.

При легочном сердце наблюдаются выраженные изменения функции внешнего дыхания по обструктивному, рестриктивному или смешанному типам, жизненная емкость легких обычно снижена.

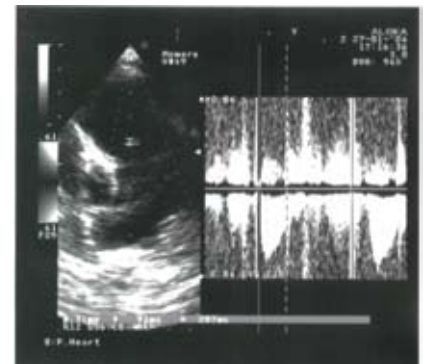
Диагностическая ценность электрокардиографии (рис. 2) при легочном сердце зависит от выраженности изменений в легких и вентиляционных нарушений. Более ценно ЭКГ-обследование при сосудистых заболеваниях легких, поражении интерстициальной ткани, при альвеолярной гиповентиляции. При легочном сердце, развившемся вследствие хронического бронхита, эмфиземы, диагностические признаки встречаются редко — в результате ротации и смещения сердца, увеличения расстояния между электродами и поверхностью сердца, ряда других причин.



Рис. 2. ЭКГ пациента с хроническим легочным сердцем (отклонение электрической оси сердца вправо, P-pulmonale, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, доминирующий зубец R с инверсией зубца T в V1)



А



Б

Рис. 3. Допплерэхокардиограммы пациента с хроническим легочным сердцем: (А — патологическая трикуспидальная регургитация, Б — ускоренный поток в легочной артерии)

К вероятным признакам легочного сердца у детей относят:

- 1) P-pulmonale в отведениях II, III, aVF;
- 2) отклонение электрической оси сердца вправо более 110° ;
- 3) соотношение R/S в V6 меньше или равно 1;
- 4) rRS в правых грудных отведениях;
- 5) блокаду правой ножки пучка Гиса.

К диагностическим ЭКГ-критериям легочного сердца относят классические признаки — доминирующий зубец R с инверсией зубца T — в отведении V1.

Постоянная гипоксия и влияние инфекции приводят к диффузным изменениям миокарда в виде снижения амплитуды зубцов комплекса QRS и сдвига сегмента ST-T, преимущественно в правых грудных отведениях.

Эхокардиография позволяет обнаружить увеличение размеров полости и гипертрофию миокарда правого желудочка, утолщение и парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, расширение легочного ствола. С помощью доплерэхокардиографии (рис. 3) определяют легочное артериальное давление,

величины клапанных регургитаций. Допплерэхокардиография позволяет провести количественную и качественную оценку легочной гипертензии, осуществлять динамическое наблюдение пациентов. Как правило, легочная гипертензия при хронических бронхолегочных заболеваниях характеризуется легкой и умеренной степенью выраженности. При этом среднее давление в легочной артерии фиксируется на уровне 20–40 мм рт. ст. [17].

Данный метод имеет существенные преимущества в диагностике легочной гипертензии перед сложными инвазивными и неинвазивными методами. Последние (кардиография правого желудочка, поликардиография, реопульмонография) обладают низкой чувствительностью и специфичностью и пригодны только для весьма отдаленного суждения о наличии легочной гипертензии.

Помимо неинвазивного определения систолического, диастолического и среднего давления в легочной артерии с помощью ЭхоКГ можно рассчитать такой гемодинамически важный параметр, как общее легочное сосудистое сопротивление.

В ответ на перегрузку давлением развиваются изменения конфигурации и функциональных характеристик правого желудочка сердца, выявляющаяся его дилатация. При визуализации правого желудочка по короткой оси он имеет овальную форму за счет смещения межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка, диаметр левого желудочка уменьшается, и он приобретает форму полумесяца. При визуализации правого желудочка по длинной оси его апикальная часть теряет свою треугольную форму и становится более округлой. Дилатация правых отделов сердца может сопровождаться дилатацией ствола и ветвей легочной артерии.

При обследовании детей с легочной гипертензией возможно проведение теста с физической нагрузкой, который позволяет уточнить степень функциональных нарушений. В последнее время большое распространение получают диагностические пробы с изометрической нагрузкой, которые, не вызывая выраженной тахикардии и тахипноэ, позволяют выявить изменения диастолической функции миокарда во время физической нагрузки и оценить эффективность проводимой терапии.

При перфузионной сцинтиграфии у больных с легочной гипертензией можно обнаружить как абсолютную неизменную картину, так и небольшие периферические субсегментарные дефекты перфузии без нарушенной вентиляции. Этот метод является наиболее информативным в диагностике хронической тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей. При этом дефекты перфузии обнаруживаются в долевых и сегментарных зонах. Перфузионная сцинтиграфия необходима не только для исключения тромбоэмболической легочной гипертензии, но также для исключения нарушения соотношения вентиляции/перфузия. У больных с паренхиматозной болезнью легких перфузионные дефекты совпадают с дефектами вентиляции. При перфузионной сцинтиграфии легких выявляется определенная закономерность — чем выше давление, тем интенсивнее включение метки в верхних отделах легких.

Иногда при подозрении на легочное сердце требуется катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии. Катетеризация сердца и легочных сосудов является наиболее точным методом верификации наличия легоч-

ной гипертензии, оценки ее характера и выраженности путем прямого измерения давления в легочной артерии, легочных венах, полостях сердца. Вместе с тем инвазивные исследования имеют ограничения из-за возможных осложнений в виде нарушений ритма, острой правожелудочковой недостаточности и даже смерти. Ограничения метода связаны также с необходимостью использования специальной дорогостоящей аппаратуры, невозможностью многократных исследований.

Ангиография применяется для исключения сосудистых аномалий легких.

В диагностике и дифференциальной диагностике легочной гипертензии важную роль играют также такие современные методы исследования, как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, электронно-лучевая томография. Они дают возможность увидеть размеры полостей, сосудов, состояние стенок сердца, дефекты перегородок, тромбы, опухоли. Компьютерная томография обеспечивает детальное изображение легочной паренхимы, позволяет диагностировать интерстициальные заболевания легких и эмфизему.

В диагностике легочного сердца у детей следует в первую очередь сосредоточить внимание на легочной гипертензии, а не на гипертрофии миокарда правого желудочка (более поздний симптом). Это поможет своевременно использовать медикаментозные средства, улучшающие легочную гемодинамику, и тем самым в определенной мере предупредить или замедлить переход компенсированного легочного сердца в состояние декомпенсации.

Лечение

Комплексное лечение легочного сердца при хронических бронхолегочных заболеваниях должно включать:

- лечение основного заболевания;
- ликвидацию гипоксии;
- устранение эндотелиальной дисфункции;
- снижение давления в малом круге кровообращения;
- лечение правожелудочковой недостаточности.

В лечении больных с бронхиальной обструкцией, осложненной легочной гипертензией, применение адреналина, норадреналина, эфедрина требует особой осторожности, так как они, помимо бронходилатирующего

действия, вызывают гипертензивные реакции в малом круге кровообращения.

Хотя гипоксия не является единственным этиологическим фактором легочной гипертензии, однако развивающаяся гипоксемия у больных с хронической бронхолегочной патологией обуславливает необходимость применения кислорода в качестве терапевтического средства. При тяжелых формах гипертензии, сопровождающихся уменьшением парциального давления кислорода в крови ниже 50 мм рт. ст., показаны длительные ингаляции кислорода. Рекомендуются давать кислород в небольших концентрациях (30–60%) в дозе до 3–5 л/мин. Сеансы кислородотерапии проводят 3–4 раза в день по 20–30 мин.

В ряде экспериментов на животных установлено положительное влияние левокарнитина на функциональное состояние эндотелия [18, 19]. Мы показали высокую эффективность левокарнитина в качестве эндотелийпротективного препарата и считаем целесообразным его включение в комплексное лечение детей с хронической бронхолегочной патологией и нарушением легочной гемодинамики уже на ранних этапах становления заболевания [20].

Для лечения легочной гипертензии часто используется медикаментозная терапия, направленная на снижение тонуса резистивных сосудов и включающая применение сосудорасширяющих средств различных групп.

Антагонисты кальция вызывают дилатацию сосудов малого и большого круга кровообращения и, по экспериментальным данным, являются прямыми легочными вазодилататорами. Но терапия блокаторами кальциевых каналов имеет ряд ограничений и возможна не у всех больных. У ряда пациентов не отмечается стойкого снижения давления в легочной артерии при назначении антагонистов кальция. Следует помнить о возможности развития таких нежелательных эффектов, как усиление гипоксемии из-за увеличения перфузии плохо вентилируемых участков легких, системная гипотензия и тахикардия. Согласно последним данным группы экспертов ВОЗ длительное применение обычных вазодилаторов у пациентов с хронической бронхолегочной патологией и легочной гипертензией недостаточно эффективно.

В последние годы формируется представление, что при хронических



Карнитон®

Является источником
L-КАРНИТИНА, который:

- устраняет признаки астении после перенесенных заболеваний;
- увеличивает работоспособность, снижает утомляемость;
- необходим при повышенных умственных, эмоциональных, физических нагрузках;
- улучшает качество жизни пожилых людей: увеличивает физическую и умственную выносливость, улучшает память.

УДОБЕН В ПРИМЕНЕНИИ: выпускается в форме
концентрированного раствора и в форме таблеток.



Подробная информация
доступна на сайте www.carniton.ru

Изображение используется в иллюстративных целях.
Представленные в изображении лица являются моделями.
СГР № RU.77.99.11.003.E.010689.03.11, № RU.77.99.11.003.E.010686.03.11.
Не является лекарством. Реклама.

бронхолегочных заболеваний и легочной гипертензии целесообразно применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [21, 22]. Действие ингибиторов АПФ не ограничивается блокадой превращения ангиотензина I в активное прессорное вещество ангиотензин II. Другим их эффектом, также непосредственно связанным с инактивацией АПФ, является предупреждение деградации брадикинина, вызывающего релаксацию гладких мышц сосудов и способствующего высвобождению зависимого от эндотелия релаксирующего фактора — оксида азота. Кроме того, под влиянием ингибиторов АПФ снижается синтез других сосудосуживающих веществ (норадреналина, эндотелина-1). Выявлено положительное влияние ингибиторов АПФ на функциональное состояние эндотелия [23].

Простагландины, силденафил и антагонисты эндотелиновых рецепторов пока не нашли широкого применения в лечении хронического легочного сердца. Существуют единичные исследования, показывающие эффективность специфической терапии легочной гипертензии при хронической бронхолегочной патологии [24]. Тем не менее, данная группа препаратов, на наш взгляд, имеет широкие перспективы в педиатрии.

Профилактика гипоксической дистрофии миокарда предусматривает применение средств, улучшающих питание миокарда.

При наличии признаков застоя крови в большом круге кровообращения (периферические отеки, асцит) показана терапия диуретиками и ограничение потребления соли и жидкости.

Изменившиеся за последние 10–15 лет представления о механизме действия и эффективности сердечных гликозидов привели к пересмотру тактики и ограничению их показаний при лечении легочной гипертензии. Имеется сообщение, что кратковременное внутривенное введение дигоксина больным с легочной гипертензией вызывает умеренное повышение сердечного выброса и значительное снижение уровня циркулирующего норадреналина [25]. Однако вопрос о длительной поддерживающей терапии сердечными гликозидами, скорее всего, должен решаться отрицательно, за исключением упорно прогрессирующей недостаточности кровообращения, когда они применяются

по витальным показаниям. В остальных случаях вероятность развития побочных эффектов значительно превышает минимальное положительное действие препарата.

Следует подчеркнуть, что лечение больных с легочным сердцем представляет собой одну из актуальных и наиболее сложных задач современной пульмонологии и кардиологии. Прогресс в методах лечения и появление новых эффективных лекарственных препаратов позволяют у большинства больных добиться благоприятных результатов в лечении легочного сердца и предупреждать переход в необратимую стадию. ■

Литература

1. Weitzenblum E., Chaouat A. Cor pulmonale // *Chron Respir Dis*. 2009; 6 (3): 177–185.
2. Белозеров Ю. М. Детская кардиология. М.: Медпресс-информ, 2004; 400 с.
3. Gabbay E., Yeow W., Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study // *Am J Resp Crit Care Med*. 2007; 175: 713.
4. Федорова Т. А. Хроническое легочное сердце. В кн.: Хронические обструктивные заболевания легких. Под ред. А. Г. Чучалина. М., 1998: 192–216.
5. McGinn S., Paul W. D. Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism // *J. A. M. A*. 1935; 104: 1473–1480.
6. Перепеча Н. Б., Рябова С. И. Легочное сердце. В кн.: Кардиология. СПб, 2008, т. 2, с. 318–336.
7. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review // *Eur Respir J*. 2009; 34 (4): 888–894.
8. Badesch B. D., Champion H. C., Gomez-Sanchez M. A., Hoepfer M., Loyd J., Manes A., McGoon M., Naeije R., Olschewski H., Oudiz R., Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension // *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 55–56.
9. Galie N., Hoepfer M., Humbert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *European Heart Journal*, 2009; 30 (20): 2493–2537.
10. Белозеров Ю. М., Агапатов Л. И. Легочная гипертензия у детей. Лекция для врачей. Приложение к журналу «Российский вестник перинатологии и педиатрии». М., 2006, 64 с.
11. Humbert M., Morrell N. W., Archer S. L., Stenmark K. R., MacLean M. R., Lang I. M., Christman B. W., Weir E. K., Eickelberg O., Voelkel N. F., Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension // *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 13–24.
12. Агапатов Л. И., Белозеров Ю. М., Мизерницкий Ю. Л. и др. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе легочной гипертензии у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2007; 5: 37–42.
13. Агапатов Л. И., Белозеров Ю. М., Мизерницкий Ю. Л. и др. Роль легочной гемодинамики и дисфункции эндотелия в развитии артериальной гипертензии у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями // *Вопросы практической педиатрии*, 2009; 6: 12–18.
14. Дворецкий Л. И. Артериальная гипертония у больных ХОБЛ // *Рус. мед. журн*. 2003; 11: 21–28.
15. Задонченко В. С., Адашева Т. В., Шилова Е. В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких // *Рус. мед. журн*. 2003; 11: 535–538.
16. Вотчал В. Е. Патогенез, профилактика и лечение легочного сердца. Труды 15 Всесоюзного съезда терапевтов. М.: Медгиз. 1964, с. 189–196.
17. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale // *Heart*. 2003; 89 (2): 225–230.
18. Bueno R., Sotomayor M., Perez-Guerrero C. et al. L-carnitine and propionyl-L-carnitine improve endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: different participation of NO and COX-products // *Life Sci*. 2005; 77: 2082–2097.
19. Sotomayor M., Mingorance C., Rodriguez-Rodriguez R. et al. L-carnitine and its propionate: improvement of endothelial function in SHR through superoxide dismutase-dependent mechanisms // *Free Radic. Res*. 2007; 41: 884–891.
20. Агапатов Л. И., Белозеров Ю. М. Эффективность L-карнитина в коррекции эндотелиальной дисфункции у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями и нарушением легочной гемодинамики // *Вопросы практической педиатрии*. 2010, № 4, с. 74–77.
21. Задонченко В. С., Погонченкова И. В., Гринев С. О., Нестеренко О. И., Холодкова Н. Б. Хроническое легочное сердце // *Российский кардиологический журнал*. 2003; 4: 5–10.
22. Morrell N. W., Danilov S. M., Satyan K. B. et al. Right ventricular angiotensin converting enzyme activity and expression is increased during hypoxic pulmonary hypertension // *Cardiovasc. Res*. 1997; 34: 393–403.
23. Ulfendahl H. R., Aurell M. ReninAngiotensin. London: Portland Press. 1998, с. 305.
24. Ulrich S., Suna G., Huber L. Experience with pulmonary selective vasodilator treatment in COPD with severe pulmonary hypertension. Abstracts 21 st Annual Congress, Amsterdam, The Netherlands 24–28 September. 2011. P. 427.
25. Rich S., Seidltz M., Dodin E. et al. The short term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension // *Chest*. 1998; 114: 787–792.

ВЕТОРОН®



Укрепляет **ИММУНИТЕТ**

- Снижает риск возникновения и частоту острых респираторных инфекций¹.
- Эффективен в реабилитации после острых респираторных инфекций, в том числе у часто болеющих детей^{1,2}.
- Уменьшает продолжительность лихорадки, зуда и высыпаний при ветряной оспе³.
- Может быть использован у детей с отягощенным аллергоанамнезом¹.
- Рекомендован для восстановления структуры и функции бронхиального эпителия².



¹ Панков Д.Д., Ковригина Е.С., Ключникова И.В., Панков Д.Д. (мл.). Применение бета-каротина в комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т. 6. – № 2.

² Сорока Н.Д. Бета-каротин в терапии острых респираторных заболеваний у детей // Детские инфекции. – 2011. – № 1.

³ Мартынова Г.П., Богвилене Я.А., Вайцель Е.В., Евреимова С.В., Сайбель И.В. Применение бета-каротина в комплексной терапии ветряной оспы у детей // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2011. – № 1.



Целиакия: исходы и новые подходы к диагностике

С. В. Бельмер, доктор медицинских наук, профессор

Т. В. Гасилина, кандидат медицинских наук

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

Ключевые слова: дети, хроническое заболевание, целиакия, врожденная непереносимость глютена, новый алгоритм диагностики, риск онкологической патологии, строгая безглютеновая диета, тонкая кишка, биопсия слизистой, серологические тесты.

Целиакия — врожденная иммунологически опосредованная непереносимость белкового злака глютена, приводящая к атрофии ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки и синдрому нарушенного кишечного всасывания. На фоне заболевания при отсутствии лечения развивается тяжелая полиорганная недостаточность, которая может стать причиной не только тяжелого состояния, но и гибели больного. В то же время своевременно начатая терапия, в основе которой лежит безглютеновая диета, в большинстве случаев приводит к восстановлению нарушенных функций и ремиссии заболевания. В этом случае строгое пожизненное соблюдение безглютеновой диеты является обязательным условием не только сохранения ремиссии, но обеспечивает высокое качество жизни больного, адекватное физическое и интеллектуальное развитие. Опасность заболевания заключается в том, что нередко у больных, на протяжении многих лет строго соблюдающих диету, создается иллюзия полного выздоровления. При этом незначительные отклонения от диеты могут и не вызывать существенных изменений в состоянии здоровья, что приводит в ряде случаев к отказу от диеты. В то же время, несмотря на мнимое благополучие, эти больные подвергаются высокому риску онкологической патологии [1].

В целом целиакия не должна быть причиной гибели больного. Летальность при целиакии определяется как самим заболеванием, так и развивающимися осложнениями. Своевременно диагностированная целиакия в современных условиях не должна представлять угрозу для жизни пациента при условии адекватного лечения. К сожалению, невозможно определить частоту летальных исходов в тех случаях, когда диагноз не был поставлен вообще и причиной гибели считается

кишечная инфекция, гипотрофия неустановленного происхождения и т. п. Другой аспект, связанный с летальностью при целиакии, определяется осложнениями целиакии, как правило, развивающимися в более позднем возрасте, среди которых особое внимание привлекают онкологические заболевания.

J. West и соавт., которые провели масштабное исследование, проследив с 1987 по 2002 годы судьбу 4732 больных целиакией, выявили 134 случая (5%) онкологических заболеваний (всего за этот период от различных причин умерло 237 больных). Общая вероятность развития любого онкологического заболевания, по сравнению с популяцией в целом, по полученным в этом исследовании данным составила 1,29, рака желудочно-кишечного тракта — 1,85, рака молочной железы — 0,35, рака легких — 0,34, лимфопролиферативного заболевания — 4,80. Смертность среди больных целиакией составила 1,31, по сравнению с популяцией в целом [2]. Результаты работы указывают на умеренно повышенный риск рака гастроинтестинальной локализации и существенно повышенный риск лимфопролиферативных заболеваний при снижении риска рака молочной железы и легких. Последнюю особенность авторы связывают с тем, что больные целиакией меньше курят.

Углубленный анализ спектра онкологических заболеваний за тот же период времени [3], в который вошли более 5000 пациентов с целиакией, показал, что риск данной патологии у лиц с установленным диагнозом (более двух лет назад) и получавших адекватную терапию не отличается от такового в общей популяции, составляя 1,02. При этом обращает на себя внимание высокий относительный риск развития неходжкинской лимфомы (5,8) и лимфомы тонкой кишки (40,51), однако реальная частота этих заболеваний очень низка (4 случая и 1 случай соответственно). Риск рака гастроинтестинальной локализации, по результатам данного исследования,

составил 1,58, рака легких — 1,51 и рака молочной железы — 0,59. Интересно, что среди пациентов, находящихся в процессе обследования и в течение первых двух лет лечения (т. е. среди лиц, относительно недолго соблюдающих диету), риски указанных заболеваний значительно выше: общий риск онкологической патологии — 2,00, лимфомы тонкой кишки — 358,8, неходжкинской лимфомы — 20,94, гастроинтестинального рака — 4,24, рака легких — 1,48, рака молочной железы — 1,59. Хотя речь идет об относительно небольшом числе заболеваний в абсолютном выражении, тем не менее, данное наблюдение указывает на превентивную роль безглютеновой диеты.

Данная закономерность была отмечена и ранее в ходе менее продолжительных наблюдений. Так, G. K. T. Holmes и соавт. выявили 2-кратный риск онкологических заболеваний у пациентов с целиакией, но сопоставимый с таковым в общей популяции риск у больных, строго соблюдающих безглютеновую диету пять и более лет [4].

Интересно также, что по данным P. D. Howdle и G. K. T. Holmes из 175 случаев аденокарциномы тонкой кишки (1998–2000 гг.) в 13% случаев она была диагностирована у больных целиакией. При этом диагноз «целиакия» был поставлен одновременно с диагнозом «аденокарцинома» примерно в 1/3 случаев. У остальных пациентов диагноз «целиакия» был выставлен в среднем за 8 лет до выявления опухоли тонкой кишки, а течение заболевания характеризовалось хорошим ответом на безглютеновую диету у большинства пациентов [5].

Итальянские исследователи опубликовали сходные данные, проследив в анамнезе 1072 взрослых пациентов с целиакией с 1962 по 1994 гг. Относительный риск гибели от онкологических заболеваний (основная причина — неходжкинская лимфома) среди пациентов с целиакией по их данным примерно в 2 раза превышал таковой в общей популяции, причем наиболее опасными в этом отно-

шении были первые три года от момента постановки диагноза, а существенными факторами риска — несоблюдение безглютеновой диеты, сохраняющийся синдром мальабсорбции и поздняя диагностика целиакии [6].

Сопоставляя группу больных целиакией, которым диагноз был поставлен в детстве, с теми, кому он был поставлен в старшем возрасте, было установлено, что в долгосрочном плане риск летального исхода за период наблюдения был значительно выше в первой группе (3,32 по сравнению с 1,58 соответственно). Важно, однако, что высокая летальность среди больных с детства оказалась выше за счет причин, не связанных на первый взгляд с основным заболеванием, в первую очередь, с несчастными случаями, однако авторы исследования считают это закономерным результатом хронического заболевания и недостаточной жизненной адаптацией пациентов [7].

Таким образом, целиакия без адекватного лечения, помимо связанных с трофическими и метаболическими нарушениями проблем, представляет серьезную угрозу для жизни больных, не соблюдающих безглютеновую диету, существенно повышая риск онкологической патологии. В то же время строгое соблюдение безглютеновой диеты достоверно снижает этот риск, делая его сопоставимым с таковым в популяции в целом. Своевременная диагностика и правильное лечение делают жизнь больного целиакией полноценной и безопасной с точки зрения развития угрожающих для жизни осложнений.

Тяжесть исходов целиакии без лечения определяет необходимость совершенствования диагностических алгоритмов с целью ранней и достоверной ее диагностики. Сегодня диагноз целиакии ставится на совокупности клинических данных, результатов гистологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки и серологических маркеров в соответствии с ранее принятыми международными и отечественными протоколами [8–10]. Характерными гистологическими признаками заболевания являются атрофия ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки, углубление крипт, лимфо-плазмочитарная инфильтрация собственной пластинки, повышенная митотическая активность эпителия. Среди серологических маркеров наиболее широко в настоящее время используется определение антител к тканевой трансглутаминазе (АТТГ), повышенный титр которых с высокой степенью вероятности указывает на целиакию. Тем не менее, однозначных патогномических тестов на целиа-

кию нет, и в случае атипичных форм заболевания могут возникать серьезные диагностические затруднения. В связи с этим алгоритмы диагностики целиакии постоянно обсуждаются среди специалистов в этой области. Одна из постоянных тем этих дискуссий — можно ли отказаться хотя бы у части больных от проведения биопсии слизистой оболочки тонкой кишки, заменив ее, например, достоверными серологическими тестами.

Так, в своем исследовании Н. Clouzeau-Girard и соавт. показали, что сочетание положительных результатов типирования на характерные для целиакии гаплотипы HLA DQ2/DQ8 и серологических маркеров (в частности, АТТГ) характеризуется высокими чувствительностью (98,8%) и специфичностью (96,2%) в отношении целиакии. Следовательно, по мнению авторов, у тех больных, у которых данное сочетание будет выявлено, от биопсии можно отказаться [11].

Эта идея легла в основу нового алгоритма диагностики целиакии, предложенного в январе 2012 года рабочей группой экспертов Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) [12].

Суть нового алгоритма сводится к следующему. Предположив на основании клинических данных возможность целиакии, врач назначает пациенту определение в крови АТТГ класса IgA, а также общего содержания IgA в крови. Последнее необходимо для исключения ложноотрицательных результатов у больных с селективным дефицитом IgA. Если указанный иммунодефицит имеет место (т. е. выявлено низкое содержание общего IgA и АТТГ), следует провести определение АТТГ класса IgG или других достоверных серологических маркеров заболевания (IgG-антитела к деамидированным пептидам глиадина (АДПГ) или антиэндомизиевых (АЭМА) антител). Низкое содержание перечисленных антител у пациентов без иммунодефицитного состояния позволяет с высокой степенью вероятности исключить целиакию. В то же время при наличии отчетливой клинической симптоматики все-таки рекомендуется проведение биопсии слизистой оболочки тонкой кишки и HLA-типирования с целью определения характерных для целиакии гаплотипов DQ2 или DQ8.

Высокие титры (более чем 10-кратное превышение нормы) серологических маркеров указывают на высокую вероятность целиакии, а следующим этапом является определение в крови АЭМА

и HLA-типирование. Положительные результаты указанных тестов подтверждают диагноз целиакии. В этом случае биопсия слизистой оболочки тонкой кишки не требуется. В случае низких титров серологических маркеров, определяемых на первом этапе обследования, а также при неоднозначных результатах, полученных на втором этапе, показано проведение биопсии, которая позволяет вынести окончательное суждение, есть ли у пациента целиакия или нет.

Для лиц с подозрением на целиакию, но без явных клинических ее проявлений на первом этапе обследования рекомендуется проведение HLA-типирования и в случае отсутствия гаплотипов DQ2 или DQ8 целиакия представляется маловероятной. Наоборот, в случае их выявления показано определение серологических маркеров (АТТГ) и в случае превышения нормы в 3 и более раз следует провести исследование на АЭМА. Положительный результат последнего является показанием для биопсии слизистой оболочки тонкой кишки.

Обсуждая представленный экспертами алгоритм, нельзя не отметить его относительную сложность, особенно с точки зрения внедрения его в отечественных условиях. С другой стороны, не все гастроэнтерологи готовы отказаться от биопсии слизистой оболочки тонкой кишки, даже в отдельных случаях опасаясь пропустить заболевание. В настоящее время алгоритм не только широко обсуждается, но его эффективность проверяется в мультицентровых исследованиях. Время даст ответы на возникшие вопросы, но сегодня биопсию и определение АТТГ обоих классов (IgA и IgG) в большинстве случаев можно считать оптимальным диагностическим выбором.

Одновременно с разработкой алгоритмов идет поиск принципиально новых диагностических маркеров целиакии, а ранее известные методы диагностики совершенствуются. В качестве дополнительного (а иногда и альтернативного определению АТТГ) серологического метода исследования может быть рекомендовано определение в крови АДПГ, относительно недавно вошедшего в широкую клиническую практику.

По данным W. Sakly и соавт., которые обследовали большую группу детей и взрослых больных целиакией, чувствительность IgG и IgA АДПГ составляет 94% и 97% соответственно, по сравнению с 96% АЭМА и АТТГ. Специфичность АДПГ — 93,6% при определении IgG и 92% — IgA. Специфичность АЭМА и АТТГ по результатам данного исследо-

вания составляет 100%. Положительные результаты определения IgG и IgA АДПГ наблюдались значительно чаще у больных целиакией, по сравнению с лицами в контрольной группе (94%, по сравнению с 4,4%, $p < 10^{-7}$ и 97%, по сравнению с 8%, $p < 10^{-7}$), одинаково как у детей, так и у взрослых (94% и 95,5% для IgG и IgA соответственно) [13].

По результатам метаанализа, в ходе которого были проанализированы результаты обследования 3110 пациентов (1876 с целиакией и 1234 без целиакии) информативность серологических методов на сегодняшний день представляется следующим образом. Чувствительность и специфичность определения IgA-АЭМА, также как и IgA-АТТГ, превышает 90% в большинстве исследований. При определении IgA-АДПГ чувствительность в различных исследованиях колеблется от 80,7% до 95,1%, а специфичность — от 86,3% до 93,1%. В случае определения IgG-АДПГ чувствительность варьировала от 80,1% до 98,6%, а специфичность — от 86% до 96,9% [14].

Результаты многочисленных исследований, направленных на определение места в диагностическом алгоритме целиакии различных серологических тестов, носят несколько противоречивый характер, хотя в целом можно говорить о сходной диагностической значимости определения АТТГ и АДПГ [15–18].

Известно, что традиционные серологические тесты менее эффективны для диагностики целиакии у детей младше 2 лет. Так, по данным М. Maglio и соавт. у детей младше 2 лет высокий уровень антиглиадиновых антител (АГА) класса IgA (АГА-IgA) может быть выявлен в 89% случаев, а АГА-IgG — 94%, а у детей старше 2 лет — 67% и 84% соответственно. Что касается АЭМА и АТТГ, эти значения составляют 88% и 87% соответственно, для детей младшей группы, но соответственно 88% и 96% — старшей [19]. Представленные данные указывают, что ранее исключенные из алгоритмов диагностики целиакии АГА могут обрести «новую жизнь» для диагностики этого заболевания у детей младшего возраста.

В этом отношении интерес представляет работа А. Mubarak и соавт., которые включили в свое исследование 212 детей с подозрением на целиакию. Авторы установили, что положительный и отрицательный предиктивный уровень (positive and negative predictive values) для IgA-АДПГ составляет 85–89% и 74–85% соответственно, а для IgG-АДПГ — 85% и 89–91%. Для АЭМА эти значения составляют 77% и 97%, а для АТТГ — 87%

и 96% соответственно. Таким образом, в целом использованные в работе серологические тесты представили сходные результаты с некоторым преимуществом определения АТТГ. Иная картина наблюдалась в группе детей до 2-летнего возраста (41 ребенок): 100% положительный и 94% отрицательный предиктивный уровень был установлен как для АДПГ, так и АТТГ. Для АЭМА эти показатели составили 96% и 93% соответственно. На основании этих результатов можно сделать вывод, что для детей младше 2 лет определение АДПГ имеет преимущество, по сравнению с АЭМА [20].

Высокая информативность определения АДПГ была также продемонстрирована при герпетиформном дерматите [21]. Более того, определение АДПГ также эффективно для оценки степени соблюдения диеты больными целиакией [22, 23]. Серологические маркеры целиакии выявляются у 20% родственников первой линии родства, не предъявляющих характерных для заболевания жалоб [24], что позволяет их использовать для определения групп риска.

Помимо традиционного иммуноферментного ELISA (англ. enzyme-linked immunosorbent assay) метода определения антител в последние годы серьезный интерес привлекает новый быстрый магнито-электрохимический иммуносенсорный метод (rapid magneto-electrochemical immunosensor for CD diagnosis). В данной системе применяются магнитные шарики, покрытые антигенами тканевой трансглутаминазы, связывающие АТТГ в образцах сыворотки и конъюгированные со щелочной фосфатазой IgA в качестве метки [25]. Метод позволяет получить результаты в течение 30 минут при минимальной концентрации антител 390 ng/mL при использовании относительно доступной по стоимости аппаратуры вне специализированной лаборатории. Результаты исследования сопоставимы с таковыми при проведении традиционного ELISA-теста [26–28]. Можно предположить интересные перспективы применения данного метода после внедрения его в широкую клиническую практику.

Результаты исследований, посвященных оценке значения видеокapsульной эндоскопии для диагностики целиакии, неоднозначны. По результатам проведенного метаанализа она может быть альтернативным методом обследования этих больных, хотя точность его и оставляет желать лучшего. Основным недостатком метода, безусловно, остается невозможность взятия биопсии и прицельного изучения того или иного участка кишеч-

ника. В среднем (по данным метаанализа) его чувствительность составляет 89% (95% доверительный интервал: 82–94%) и специфичность — 95% (95% доверительный интервал: 89–98%). Метод в настоящее время может быть использован в тех случаях, когда обычная эндоскопия невозможна, но дальнейшие работы в этом направлении, безусловно, необходимы [29].

Перспективным представляется также определение депозитов антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе (анти-ТТГ-IgA) в слизистой оболочке тонкой кишки. По данным М. Maglio и соавт., обследовавших значительную группу детей, названные депозиты можно выявить у 96% детей с целиакией, а также у 68% детей с высокими титрами АТТГ, но без атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, но у 12% детей с низким уровнем АТТГ. Авторы рассчитали чувствительность данного теста на уровне 96%, а специфичность — 88%, причем конкордантность выявления депозитов и высокого уровня АТТГ составляет 85% [30]. При этом определение депозитов анти-ТТГ-IgA не повышает эффективность диагностики целиакии в возрасте младше 2 лет, т.к. они обнаруживаются у 73% детей младшей возрастной группы, но у 100% — в старшей [31].

Таким образом, сегодня диагностический процесс при целиакии по-прежнему базируется на трех ключевых позициях: клинические данные, гистологическая картина и серологические маркеры. Следует признать, что попытка видоизменить этот алгоритм, дополняя его, например, HLA-типированием, позволяет в ряде случаев избежать проведения биопсии, но приводит к некоторому усложнению процедуры. Вместе с тем перспективным является внедрение определения в крови АДПГ, в первую очередь, у детей первых двух лет жизни, хотя диагностическая значимость такого подхода еще требует дополнительного уточнения. Безусловно, интересным является новый магнито-электрохимический иммуносенсорный метод определения антител в крови, который существенно упрощает и ускоряет диагностику без существенного (по заявлениям авторов) его удорожания. Наконец, признана высокая диагностическая значимость определения депозитов анти-ТТГ-IgA в слизистой оболочке тонкой кишки, но в этом случае отказываться от биопсии представляется невозможным. И это будет уже совсем иной путь, нежели тот, на который нацелены эксперты EPSGHAN. Целиакия пока еще оставляет широкий простор для размышлений и исследований.

Актуальный рецепт здорового питания

Беби 1 Премиум

Беби 2 Премиум



Обогащены пребиотиками (ГОС, ФОС)

- Обеспечивают становление и поддержание нормальной микрофлоры кишечника.
- Положительно влияют на моторику желудочно-кишечного тракта и консистенцию стула.
- Улучшают всасывание жизненно важных витаминов, макро- и микроэлементов (железо, кальций, витамин Д).

Обогащены нуклеотидами

- Являются важными защитными факторами грудного молока.
- Служат предшественниками РНК и ДНК – являются основными «строительными белковыми блоками».
- Выполняют роль коферментов во многих обменных процессах, являются универсальными источниками энергии в период активного роста ребенка.
- Оказывают иммуномодулирующую роль, влияют на выработку антител при вакцинации.
- Способствуют созреванию и репарации слизистой оболочки кишечника.

www.bebi.ru

Хотя отсутствие четких представлений о патогенезе целиакии осложняет разработку высокоэффективных методов ее диагностики, существующие возможности позволяют своевременно ставить диагноз и назначать адекватное лечение, предотвращая тяжелые угрожающие жизни последствия как нарушенного кишечного всасывания, так и собственно иммунопатологического процесса. Эти же методы позволяют в течение всей жизни пациента осуществлять мониторинг и своевременно проводить корректирующую терапию. Развитие диагностической базы целиакии продолжается. Появление новых методов и алгоритмов позволит обеспечить высокое качество жизни больных этим непростым заболеванием. ■

Литература

1. Aziz I., Sanders D.S. Are we diagnosing too many people with coeliac disease? // *Proc Nutr Soc.* 2012, May 3; 1–7. Epub ahead of print.
2. West J., Logan R.F.A., Smith C.J., Hubbard R.B., Card T.R. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study // *BMJ*. doi: 10.1136/bmj.38169.486701.7C (published 21 July 2004).
3. Card T.R., West J., Holmes G.K.T. Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective, population-based, cohort study // *Aliment Pharmacol Ther.* 2004. Vol. 20. P. 769–775.
4. Holmes G.K.T., Prior P., Lane M.R., Pope D., Allan R.N. Malignancy in coeliac disease effect of a gluten free diet // *Gut*. 1989. Vol. 30. P. 333–338.
5. Howdle P.D., Holmes G.K.T. Small bowel malignancy in coeliac disease // *Gut*. 2004. Vol. 53. P.470.
6. Corrao G., Corazza G.R., Bagnardi V., Brusco G., Ciacci C., Cottone M., Sategna Guidetti C., Usai P., Cesari P., Pelli M.A., Loperfido S., Volta U., Calabro A., Certo M. Club del Tenue Study Group. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study // *Lancet*. 2001. Vol. 358. № 9279. P. 356–361.
7. Solaymani-Dodaran M., West J., Logan R.F. Long-term mortality in people with celiac disease diagnosed in childhood compared with adulthood: a population-based cohort study // *Am J Gastroenterol*. 2007. Vol. 102. № 4. P. 864–870.
8. Walker-Smith J.A., Guandalini S., Schmitz J., Shmerling R.H., Visakorpi J.K. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition // *Arch. Dis. Child*. 1990, 65: 909–911.
9. Целиакия у детей. Под ред. С.В. Бельмера и М.О. Ревновой. М.: Медпрактика-М, 2010. 392 с.
10. Мухина Ю.Г., Бельмер С.В., Боровик Т.Э., Захарова И.Н. и др. Диагностика и лечение целиакии у детей. Методические рекомендации № 40. Утв. Департаментом здравоохранения г. Москвы. М., 2010. 24 с.
11. Clouzeau-Girard H., Reboussoux L., Taupin J.L., Le Bail B., Kalach N., Michaud L., Dabadie A., Olives J.P., Blanco P., Morali A., Moreau J.F., Lamireau T. HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of celiac disease: is intestinal biopsy still mandatory? // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011, Jun; 52 (6): 729–733.
12. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R., Troncone R., Giersiepen K., Branski D., Catassi C., Leigeman M., Maki M., Ribes-Koninkx C., Ventura A., Zimmer K.P. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease // *J Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2012, 54: 136–160.
13. Sakly W., Mankai A., Ghedess A., Achour A., Thabet Y., Ghedira I. Performance of anti-deamidated gliadin peptides antibodies in celiac disease diagnosis // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012, Mar 19. Epub ahead of print.
14. Giersiepen K., Leigemann M., Stuhldreher N., Ronfani L., Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012, Feb; 54 (2): 229–241.
15. Mozo L., Gomez J., Escanlar E., Bousono C., Gutierrez C. Diagnostic value of anti-deamidated gliadin peptide IgG antibodies for celiac disease in children and IgA-deficient patients // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012, Jul; 55 (1): 50–55.
16. Olen O., Gudjonsdottir A.H., Browaldh L., Hessami M., Elvin K., Liedberg A.S., Neovius M., Grahnquist L. Antibodies Against Deamidated Gliadin Peptides and Tissue Transglutaminase for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease — Diagnostic Performance and Cost in Clinical Practice // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012, Jun 19. Epub ahead of print.
17. Villalta D., Tonutti E., Prause C., Koletzko S., Uhlig H.H., Vermeersch P., Bossuyt X., Stern M., Laass M.W., Ellis J.H., Ciclitira P.J., Richter T., Daehrich C., Schlumberger W., Mothes T. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency // *Clin Chem*. 2010, Mar; 56 (3): 464–468. Epub 2009, Dec 18.
18. Agardh D. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007, Nov; 5 (11): 1276–1281. Epub 2007, Aug 1.
19. Maglio M., Tosco A., Paparo F., Auricchio R., Granata V., Colicchio B., Indolfi V., Miele E., Troncone R. Serum and intestinal celiac disease-associated antibodies in children with celiac disease younger than 2 years of age // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010, Jan; 50 (1): 43–48.
20. Mubarak A., Gmelig-Meyling F.H., Wolters V.M., Ten Kate F.J., Houwen R.H. Immunoglobulin G antibodies against deamidated-gliadin-peptides outperform anti-endomysium and tissue transglutaminase antibodies in children < 2 years age // *APMIS*. 2011, Dec; 119 (12): 894–900. doi: 10.1111/j.1600-0463.2011.02817.x. Epub 2011 Sep 22.
21. Kasperkiewicz M., Dahnrich C., Probst C., Komorowski L., Stocker W., Schlumberger W., Zillikens D., Rose C. Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadin-analogous fusion peptides // *J Am Acad Dermatol*. 2012, Apr; 66 (4): 583–8. Epub 2011, Aug 12.
22. Monzani A., Rapa A., Fonio P., Tognato E., Panigati L., Oderda G. Use of deamidated gliadin peptide antibodies to monitor diet compliance in childhood celiac disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011, Jul; 53 (1): 55–60.
23. Nachman F., Sugai E., Vazquez H., Gonzalez A., Andrenacci P., Niveloni S., Mazure R., Smecuol E., Moreno M.L., Hwang H.J., Sanchez M.I., Maurino E., Bai J.C. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011, Jun; 23 (6): 473–480.
24. Osmancevic L., Terzic S. Frequency of serological tests positive findings for celiac disease at the first relative of children with celiac disease // *Med Arh*. 2011; 65 (6): 354–356.
25. Adornetto G., Volpe G., De Stefano A., Martini S., Gallucci G., Manzoni A., Bernardini S., Mascini M., Moscone D. An ELIME assay for the rapid diagnosis of coeliac disease // *Anal Bioanal Chem*. 2012, May; 403 (4): 1191–1194.
26. Dulay S., Lozano-Sanchez P., Iwuoha E., Katakis I., O'Sullivan C.K. Electrochemical detection of celiac disease-related anti-tissue transglutaminase antibodies using thiol based surface chemistry // *Biosens Bioelectron*. 2011, Mar 3. Epub ahead of print.
27. Osales-Rivera L.C., Acero-Sanchez J.L., Lozano-Sanchez P., Katakis I., O'Sullivan C.K. Electrochemical immunosensor detection of antigliadin antibodies from real human serum // *Biosens Bioelectron*. 2011, Jul 15; 26 (11): 4471–4476. Epub 2011, May 27.
28. Civit L., Frago A., Holters S., Durst M., O'Sullivan C.K. Electrochemical genosensor array for the simultaneous detection of multiple high-risk human papillomavirus sequences in clinical samples // *Anal Chim Acta*. 2012, Feb 17; 715: 93–98. Epub 2011, Dec 16.
29. Rokkas T., Niv Y. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of celiac disease: a meta-analysis // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012, Mar; 24 (3): 303–308.
30. Maglio M., Tosco A., Auricchio R., Paparo F., Colicchio B., Miele E., Rapacciuolo L., Troncone R. Intestinal deposits of anti-tissue transglutaminase IgA in childhood celiac disease // *Dig Liver Dis*. 2011, Aug; 43 (8): 604–8. Epub 2011, Feb 20.
31. Maglio M., Tosco A., Paparo F., Auricchio R., Granata V., Colicchio B., Indolfi V., Miele E., Troncone R. Serum and intestinal celiac disease-associated antibodies in children with celiac disease younger than 2 years of age // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010, Jan; 50 (1): 43–48.

Противовирусная терапия острых респираторных инфекций у детей

В. А. Булгакова, доктор медицинских наук

ФГБУ НЦЗД РАМН, Москва

Ключевые слова: дети, вирус, острые респираторные инфекции, грипп, возбудитель, иммунитет, персистенция, иммуномодуляторы, резистентность организма, бронхиальная астма, инозин пранобекс.

Проблема лечения и профилактики острых инфекционных болезней органов дыхания, особенно вирусной этиологии, остается актуальной для практического здравоохранения, несмотря на широкий выбор имеющихся в настоящее время на фармацевтическом рынке препаратов.

Достижения медицинской науки и иммунопрофилактики позволили за последние годы раскрыть многие стороны сложной и многоплановой проблемы лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), среди которых особое место по тяжести и последствиям занимает грипп. Эффективным методом профилактики инфекций является вакцинация, приводящая к развитию специфической резистентности [1]. Но на сегодняшний день в отношении огромного числа респираторных возбудителей она ограничена и проводится, как известно, лишь против гриппа, гемофильной и пневмококковой инфекций. В то же время изменчивость вирусных антигенов, характерная для возбудителя гриппа, не позволяет обеспечить достаточный и стойкий по времени иммунитет, что, тем не менее, не отрицает необходимость вакцинации, особенно лиц из групп риска (детей, взрослых старше 60 лет, работников медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.) [2].

Острые респираторные заболевания являются наиболее распространенной патологией у детей и взрослых и занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости населения. При этом проблема острых респираторных инфекций (ОРИ) наиболее актуаль-

на в педиатрической практике, что обусловлено их значительной распространенностью в детской популяции, а также высоким риском развития серьезных осложнений [3]. Хорошо известно, что 90–95% всех ОРИ имеют вирусное происхождение.

Диагностика ОРВИ и гриппа основана на совокупности клинико-эпидемиологических данных. Биологические свойства вирусов, также как и особенности других микроорганизмов, определяют поражение слизистой оболочки респираторного тракта и, следовательно, клинические проявления заболевания. В настоящее время для раннего подтверждения диагноза существует возможность экспресс-диагностики вирусных инфекций дыхательных путей с использованием современных диагностических систем [4].

Благодаря развитию молекулярно-биологических лабораторных методов исследования, в последние годы произошли значительные изменения в структуре респираторных инфекций. Если в прежние годы при постановке ребенку диагноза ОРВИ предполагались, прежде всего, хорошо изученные и известные возбудители — такие как вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), энтеро- и риновирусы, то в последние годы возрос удельный вес герпес-вирусов и атипичных возбудителей, обнаружены ранее неизвестные вирусы, вызывающие инфекции респираторного тракта человека: коронавирусы, метапневмовирус, бокавирус [5–8].

Процессы, вызванные вирусной инфекцией, в значительной степени определяют характер течения инфекционного процесса и его исход. Степень виремии — вирусной нагрузки — прямо коррелирует с проявлениями токсикоза, тяжестью состоя-

ния больного, лихорадкой, реакцией иммунной системы. Важной биологической особенностью вирусов является возможность персистирования в организме и развитие хронической или латентной вирусной инфекции [9]. Установлено, что и вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, РС-вирус могут длительное время персистировать в организме после перенесенной болезни [10]. Персистенция вирусов вызывает дефекты иммунной реактивности и создает благоприятные условия для бактериальной инфекции.

Все это объясняет необходимость решения лечащим врачом вопроса о проведении этиотропной противовирусной терапии ОРВИ и гриппа. Однако противовирусных препаратов, обладающих клинически доказанной эффективностью, существует гораздо меньше, чем антибиотиков [11]. Кроме того, несмотря на то, что современные противовирусные химиопрепараты способны подавлять вирусную репликацию, они обладают токсичностью при действии на клетки организма, а к некоторым — быстро возникает устойчивость [12]. Наряду с узкой специфичностью и формированием устойчивости вирусов к противовирусному действию ряда таких препаратов, токсичность является ограничивающим фактором для их применения в клинической практике, особенно для назначения детям [13]. Кроме того, использование противогриппозных химиопрепаратов ограничено также и по времени — они эффективны лишь в первые 24–48 часов от начала заболевания.

Приоритет при выборе противовирусных препаратов заключается в избирательном подавлении репродукции вирусов без существенного нарушения жизнедеятельности клеток макроорганизма. К таким препаратам относится Изопринозин (инозин пранобекс),

обладающий этиопатогенетическим действием при лечении ОРВИ и гриппа. Преимущественным свойством препарата является и его комплексное действие — противовирусное и иммуномодулирующее. Инозин пранобекс в соответствии с международной классификацией лекарственных средств относится к группе противомикробных противовирусных препаратов для системного использования и к группе иммуномодуляторов (код АТС J05AX05). В Российской Федерации Изопринозин зарегистрирован для лечения и профилактики острых и хронических вирусных инфекций и разрешен для применения в педиатрической практике (www.drugreg.ru).

Изопринозин обладает прямым противовирусным действием — подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения, в результате чего в клетке нарушается синтез вирусных белков и снижается интенсивность размножения вируса. Активность Изопринозина одинаково высока как в первые часы заболевания, так и в последующие дни [14]. Одновременно Изопринозин модулирует неспецифический иммунитет, увеличивая резистентность организма к большому числу вирусов [15].

Противовирусная активность Изопринозина доказана и в отношении респираторных вирусов, включая вирусы гриппа А и В, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус [16]. Ингибирующее влияние препарата на репродукцию вирусов гриппа выявлено как при предварительной обработке культуры клеток (профилактический режим), так и при внесении препарата непосредственно после инфицирования клеток (терапевтический режим). В специальном исследовании, проведенном в НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург, 2009 г.), было показано, что Изопринозин проявляет отчетливую противогриппозную активность в культуре клеток, зараженных вирусом «свиного» гриппа.

Противовирусный механизм Изопринозина реализуется уже к концу первых суток приема препарата [17, 18]. Инозин пранобекс нарушает на стадии транскрипции синтез вирусной РНК, что впоследствии делает невозможными процессы репликации полных РНК и ДНК соответствующих типов вирусов, т.е. нарушается воспроизводство вирусов и снижается

вирусемия [19]. При этом Изопринозин не влияет на развитие и функции здоровых клеток (отсутствие токсического эффекта), что очень важно при выборе лекарственного средства в педиатрической практике.

Как известно, сохранение постоянства внутренней среды организма иммунная система осуществляет с помощью факторов врожденного и приобретенного иммунитета путем распознавания и элиминации из организма чужеродных веществ антигенной природы как экзогенного (в основном это возбудители инфекции), так и эндогенного происхождения (клетки, измененные вирусами, ксенобиотиками, злокачественные клетки и т.д.). Противовирусное действие Изопринозина активно обсуждалось в ранних его исследованиях и считалось главным свойством препарата. Было установлено, что инозин пранобекс, проникнув в инфицированные клетки, ингибирует синтез вирусных мРНК, а в нормальных клетках, наоборот, ускоряет экспрессию как общего РНК, так и мРНК, что особенно важно для клеток иммунной системы. С одной стороны, Изопринозин блокирует размножение вирионов, ингибируя вирусную мРНК в инфицированных клетках, а с другой, поддерживает функциональную активность иммунокомпетентных клеток [20]. Таким образом, этиотропная противовирусная эффективность Изопринозина может быть дополнительно связана и с его иммуномодулирующими возможностями. В последующем на основании результатов многочисленных исследований действия препарата было показано, что наряду с противовирусным эффектом инозин пранобекс обладает свойствами иммуномодулятора [21, 22].

Инозин пранобекс, стимулируя дифференцировку Т-лимфоцитов в цитотоксические Т-клетки и Т-хелперы, а также повышая продукцию лимфокинов, стимулирует выработку интерлейкина (IL) 1, IL-2, интерферона-гамма (IFN γ) и функциональную активность NK-клеток (естественные киллеры, англ. Natural killer cells). Изопринозин также потенцирует морфофункциональную состоятельность нейтрофилов и моноцитов, усиливая хемотаксис макрофагов и фагоцитоз, тем самым нормализует клеточный иммунитет. В то же время, стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и повышая продукцию антител,

нормализует гуморальный иммунитет. При этом происходит повышение концентрации иммуноглобулинов IgG, IgA и IgM, а также поверхностных маркеров комплемента и вируснейтрализующих антител. Активизируя функцию иммунокомпетентных клеток, Изопринозин еще и опосредованно подавляет синтез вирусной РНК, что сопровождается ингибированием вирусной репродукции.

По данным зарубежных авторов, после применения Изопринозина для лечения ОРВИ у детей и взрослых клиническое улучшение наблюдалось в 89,6% изученных случаев (у 1573 из 1754 пациентов), при этом иммунологическое улучшение было достоверно установлено в 93,1% изученных случаев (у 1273 из 1376 пациентов). Показано, что Изопринозин потенцирует хемотаксис и фагоцитирующую активность нейтрофилов, моноцитов и макрофагальных клеток (Kozma D. et al., 1989), повышает функциональную активность цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных клеток-киллеров и продукцию вируснейтрализующих антител (Wiedermann D. et al., 1987). Действие препарата сопровождается повышением продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками (Hersey P. et al., 1994). Важным его эффектом является увеличение секреции эндогенного IFN γ , а также снижение биосинтеза IL4. В экспериментах с помощью инозин пранобекса удавалось преодолевать даже генетически детерминированный блок функций иммунокомпетентных клеток (Fischbach M., Taleb N., 1985). Таким образом, Изопринозин модулирует неспецифический иммунитет, увеличивая резистентность организма к широкому спектру вирусов.

Инозин пранобекс — синтетический аналог инозина, состоит из соли пара-ацетамидобензойной кислоты и N, N-диметил-амино-2-пропанола и бета-изомера инозина в соотношении 3:1, получен путем соединения инозина с вспомогательной молекулой, которая повышает доступность инозина для лимфоцитов и, таким образом, усиливает его иммуностимулирующие свойства. Инозин является природным пуриновым соединением, присутствующим в пище и входящим в состав некоторых важных веществ: пуриновых коэнзимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (АТФ, ГТФ) и циклических пуриновых нуклеотидов. Инозин принима-

ет участие в регуляции многих физиологических процессов в организме. Как и другие нуклеозиды, проявляет свойство стимулировать лейкопоэз, процессы регенерации и репарации, функциональную активность клеток иммунной системы.

Известно, что снижение общего иммунитета может быть обусловлено недостаточным поступлением субстратов энергетического обмена в клетку, вследствие чего иммунокомпетентные клетки находятся в состоянии энергетического дефицита и адекватно ответить на инфекцию не могут. Эти состояния зачастую формируют вторичную иммунную недостаточность (ВИН), когда изменений в количественном составе иммунокомпетентных клеток при иммунологических исследованиях не выявляется, а причина частой заболеваемости до конца не ясна. Само по себе частое чередование инфекционных процессов, например у часто болеющих респираторными инфекциями детей, также сопровождается развитием энергетически дефицитных состояний и снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток вследствие их энергетического голода [23], что в свою очередь способствует как обострению имеющихся хронических воспалительных заболеваний, так и хронизации вирусной инфекции. Необходимо также учитывать, что ВИН приводит к так называемому синдрому послевиральной астении, который может развиваться у больных в течение одного месяца после начала инфекции и отличается разнообразной клинической симптоматикой, ведущими среди которой являются усталость и эмоциональные нарушения. Назначение Изопринозина в подобной ситуации способствует нормализации энергетического обмена в клетках. Проникая в клетки, инозин пранобекс повышает их энергетический уровень, усиливает устойчивость к цитопатогенному действию вирусов и препятствует развитию синдрома поствирусной астении, особенно характерного при гриппе и повторных ОРВИ [24].

Эффективность и безопасность инозина пранобекса с позиций доказательной медицины подтверждена зарубежными и отечественными исследованиями. Применение Изопринозина при гриппе и ОРВИ сокращает продолжительность и выраженность симптомов заболевания (лихорадочного периода, интоксикации, катаральных симптомов

в носоглотке). Показано уменьшение продолжительности болезни и купирование симптомов заболевания через 48–72 часа после назначения препарата детям в возрасте от 1 мес до 12 лет при ОРВИ (ринофарингит, острый ринофарингит), у пролеченных пациентов температура была невысокой и держалась не более 2 дней, общие симптомы исчезали за 1–2 дня [19]. Результаты использования Изопринозина в терапии при бронхолите (возраст пациентов от 2 до 17 мес), острого бронхита (дети от 1 мес до 8 лет) и бронхопневмонита (пациенты от 15 мес до 3 лет) свидетельствуют о быстром улучшении состояния и наступлении ремиссии через 3–4 дня [25]. Применение Изопринозина для лечения ОРВИ у пациентов с ослабленным иммунитетом позволяет снизить потребность в назначении антибиотиков, не требует дополнительного назначения других лекарственных средств, сокращает сроки госпитализации [26–29].

Лечебно-профилактическая эффективность Изопринозина продемонстрирована в многоцентровом постмаркетинговом исследовании в рамках программы «Здоровый ребенок», проведенном в 13 городах РФ (2007) с участием более 2,5 тыс. детей в возрасте 12 мес и старше с ОРВИ [16, 30]. Согласно результатам исследования, применение Изопринозина у детей, включая лиц с неблагоприятным преморбидным фоном (часто болеющих детей, пациентов с аллергиями, с хроническими инфекциями ЛОР-органов и респираторного тракта), способствовало сокращению продолжительности симптомов заболевания, в том числе температурной реакции, интоксикации и катаральных явлений в носоглотке. Похожие данные представлены Golebiowska-Wawrzyniak M. et al. (2005) по результатам обследования детей с неблагоприятным преморбидным фоном и рецидивирующими респираторными инфекциями [14].

Метаанализ оценки клинической и иммунологической эффективности инозина пранобекса при респираторных инфекциях у иммунокомпрометированных пациентов по данным опубликованных исследований, в которых 2,5 тыс. пациентам (детям и взрослым) инозин пранобекс использовался с лечебно-профилактической целью, также подтвердил эффективность терапии [31].

Инозин пранобекс является препаратом выбора для лечения детей с герпесвирусными и смешанными

респираторными инфекциями, оптимизации программы лечения часто болеющих детей [32]. Анализ различных схем лечения детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями смешанной этиологии выявил лучший положительный клинико-серологический результат при лечении Изопринозином — у 77% пациентов (Ацикловиром у 50%, Арбидолом или Циклофероном у 30%) [33].

Инозин пранобекс относится к малотоксичным веществам и в этом отношении имеет преимущества перед другими синтетическими противовирусными препаратами и иммуномодулирующими средствами с противовирусной активностью. Клинические исследования продемонстрировали его хорошую переносимость. По данным зарубежных и отечественных исследований, среди побочных эффектов, связанных с приемом препарата, были отмечены головные боли и головокружение, зуд, тяжесть в области желудка, которые встречались редко и купировались при его отмене. При длительном приеме может наблюдаться повышение уровня мочевой кислоты в крови и моче, которые возвращаются к норме после прекращения лечения. В России применение препарата в форме таблеток разрешено у детей с трех лет. За рубежом он доступен также в форме сиропа и не имеет возрастных ограничений.

При ОРВИ и гриппе Изопринозин назначается из расчета 50 мг/кг в сутки, разделенных на 3–4 приема в течение всего острого периода болезни (от 5 до 10 дней): взрослым 6–8 таблеток в сутки, детям (с трех лет) по 1 таблетке на 10 кг/массы тела в сутки.

Клинико-иммунологическая эффективность Изопринозина изучалась нами при лечении ОРИ у детей с бронхиальной астмой, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в Научном центре здоровья детей РАМН (Москва) [35]. При этом исключалось использование противовирусных препаратов (Ремантадин и др.), применяемых для лечения гриппа или других ОРВИ. Эффективность препарата оценивалась по срокам уменьшения симптомов интоксикации, катаральных явлений, клинических проявлений болезни, данных лабораторного исследования, свидетельствующих об активности патологического процесса, элиминации вирусов со слизистой полости носа, данных иммунного статуса (табл.).

Дизайн исследования клинико-иммунологической эффективности Изопринозина при ОРВИ

Пациенты	86 детей обоего пола со среднетяжелым персистирующим течением бронхиальной астмы и ОРВИ в возрасте от 5 до 14 лет
Распределение	Простое рандомизированное
Контроль	Группа сравнения — 30 детей, получавших по поводу ОРВИ только симптоматическую терапию
Основное назначение	Лечение — Изопринозин внутрь в лечебных дозах из расчета 50 мг/кг массы тела на 3 или 4 приема в течение 5–7 дней
Детали исследования	1. Исключалось использование противовирусных препаратов, применяемых для лечения гриппа или других ОРВИ 2. Эффективность лечения оценивали по срокам уменьшения интоксикации, катаральных явлений, клинических проявлений болезни, элиминации вирусов со слизистой полости носа, динамики показателей иммунного статуса

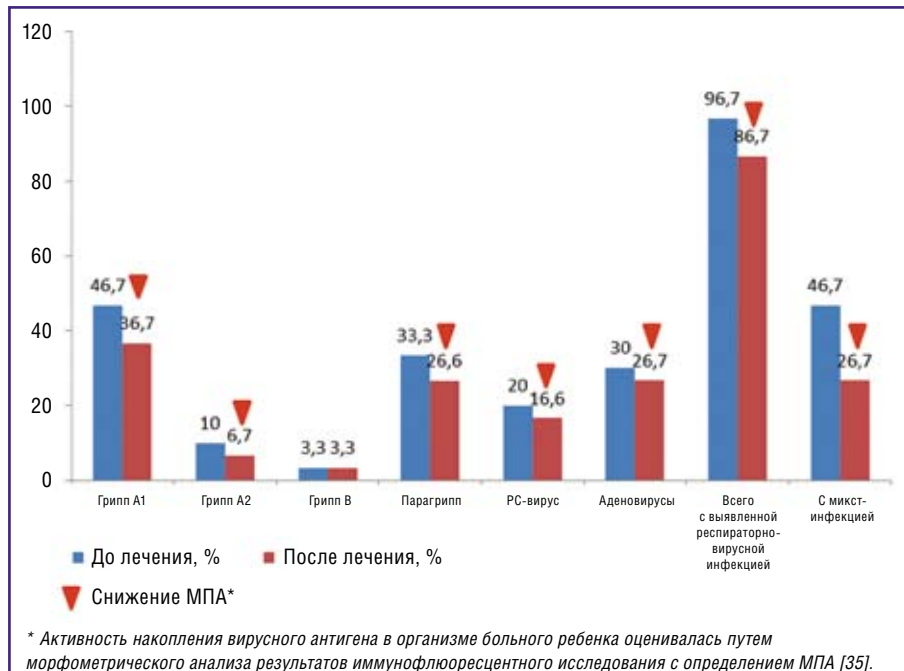
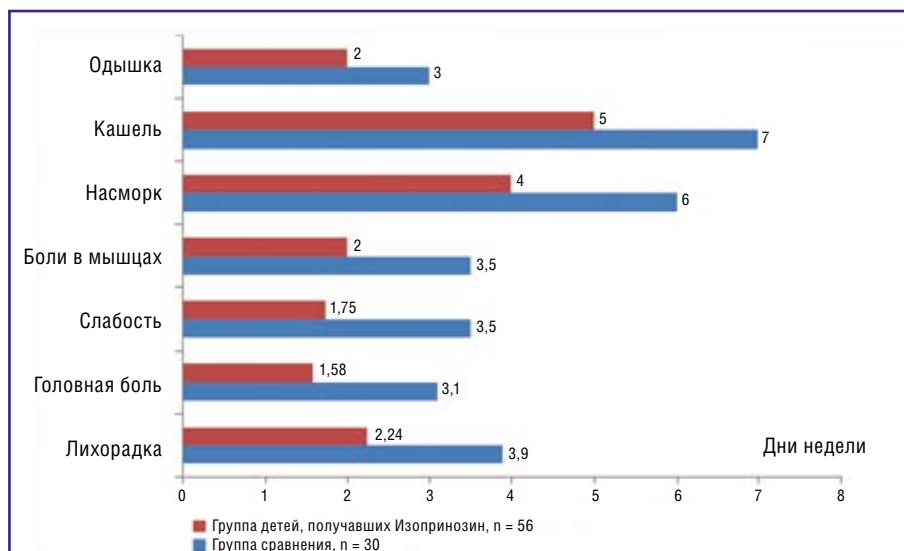


Рис. 1. Результаты вирусологического исследования смывов из носа и зева до и после лечения Изопринозином



– Длительность лихорадочного периода при применении Изопринозина в 90% случаев не превышала двух дней.

– Выраженность температурной реакции, катаральных симптомов и признаков интоксикации у пациентов с ОРВИ обеих групп была практически одинаковой, в то же время длительность катаральных симптомов и признаков интоксикации при применении Изопринозина была в 1,5–2 раза меньше ($p < 0,05$).

Рис. 2. Сравнительная характеристика продолжительности симптомов ОРВИ на фоне лечения Изопринозином

В обеих группах до лечения и сразу после выздоровления в мазках носоглоточных смывов иммунофлюоресцентным методом определялись вирусные антигены. Этиология ОРВИ была установлена у 93,3% из всех наблюдавшихся пациентов, в том числе у половины обследованных детей выявлена смешанная вирусная инфекция. В основном диагностировались грипп (в т. ч. грипп типа А1, А2, В), парагрипп, аденовирусная инфекция (серотипы 1–3, 5–7). Повторное обследование детей после окончания лечения в обеих группах выявило сохранение различных респираторных вирусов, однако в группе пролеченных Изопринозином отмечена тенденция к снижению числа тестируемых у них вирусов и частоты выявления смешанной респираторно-вирусной инфекции. Морфометрический показатель активности (МПА) вирусной инфекции после лечения Изопринозином снизился в среднем в 1,2 раза (рис. 1).

Результаты клинического мониторинга свидетельствовали о более легком течении гриппа и ОРВИ у детей, получивших Изопринозин (рис. 2).

Мониторинг биохимических показателей крови и гемограммы не выявил существенных изменений как у детей, получавших Изопринозин, так и у детей в группе сравнения ($p > 0,05$). У всех детей, получавших препарат, отмечалось достоверное повышение $sCD4^+$, $sCD25$, $IL12$ и $IL8$ ($p < 0,05$) и уменьшение $sCD30$, $TNF\alpha$ ($p < 0,05$) после приема препарата. Отмечалась тенденция к незначительному понижению $IL4$ ($p > 0,05$). Выявлялось достоверно значимое увеличение концентрации $IFN\gamma$ ($p < 0,001$), сохранявшееся и в период реконвалесценции ОРВИ. Вероятно, достигаемый применением Изопринозина терапевтический эффект связан с активацией Th1-иммунного ответа, проявляемой повышением продукции $IFN\gamma$ и $IL12$, которые вызывают пролиферацию NK-клеток, оказывающих противовирусное действие.

Переносимость Изопринозина была хорошей. Выбывших из исследования пациентов в связи с нежелательными побочными явлениями и индивидуальной непереносимостью препарата не было.

Таким образом, прием Изопринозина ослабляет симптомы острой респираторной вирусной инфекции, сокращает время болезни, предотвращает осложнения и восстанавливает ослабленный иммунитет, он эффективен не только в первые часы развития заболевания, но и в последующий период. Инозин пранобекс является препаратом многоцелевого влияния, кроме прямого противовирусного действия он обладает иммуномодулирующим и энерготропным эффектами. Применение препарата при лечении ОРВИ и гриппа позволяет уменьшить потребность в назначении других лекарственных средств и снизить медикаментозную нагрузку на организм. Изопринозин может применяться как для лечения, так и для профилактики гриппа и ОРВИ у взрослых и детей. ■

Литература

- Баранов А. А., Таточенко В. К., Намазова-Баранова Л. С. Достижения и проблемы иммунопрофилактики // Вестник Российской академии медицинских наук. 2011. № 6. С. 21–26.
- Костинов М. П., Чучалин А. Г., Чебыкина А. В. Особенности формирования поствакцинального иммунитета к гриппу у пациентов с хронической бронхолегочной патологией // Инфекционные болезни. 2011. № 3. С. 35–40.
- Коровина Н. А., Заплатников А. Л., Леписева И. В. и др. Современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // Педиатрическая фармакология. 2008. Т. 5. № 1. С. 21–25.
- Носик Н. Н., Стаханова В. М. Лабораторная диагностика вирусных инфекций // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2000. № 2 (2). С. 70–78.
- Williams J. V., Harris P. A., Tollefson S. J. et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in other-wise healthy infants and children // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350 (5). P. 443–450.
- Wenzel R. P., Fowler A. A. 3 rd. Clinical practice: Acute bronchitis // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355 (20). P. 2125–2130.
- Боковой А. Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007. № 6. С. 34–39.
- Булгакова В. А., Зубкова И. В. Хламидийная и микоплазменная инфекции при атопической бронхиальной астме у детей // Инфекционные болезни. 2008. Т. 6. № 3. С. 56–60.
- Жукова О. Б., Рязанцева Н. В., Новицкий В. В. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты // Бюллетень сибирской медицины. 2003. № 4. С. 113–119.
- Замахина Е. В., Фомина В. Л., Кладова О. В. и др. Клинико-патогенетическое значение персистенции респираторных вирусов у часто болеющих ОРЗ детей // Педиатрия. 2009. Т. 87, № 3. С. 42–47.
- Ханова Н. И., Смирнов И. Е., Пятигорская Н. В., Береговых В. В. Организация лекарственного обеспечения педиатрического научного учреждения // Российский педиатрический журнал. 2011. № 3. С. 49–54.
- Бурцева Е. И., Шевченко Е. С., Белякова Н. В. и др. Мониторинг чувствительности эпидемических штаммов вирусов гриппа изолированных в России к этиотропным препаратам // Вопросы вирусологии. 2009. Т. 54. № 5. С. 24–87.
- Еришов Ф. И. Антивирусные препараты: справочник (2-е издание). М.: Геотар-медиа, 2006. 312 с.
- Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex // Pol. Merkurius. Lek. 2005. Vol. 19. P. 379–382.
- Campoli-Richards, Deborah M., Sorkin, Eugene M., Heel, Rennie C. Inosine Pranobex: A Preliminary Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy // Drugs. 1986. Vol. 32 (5). P. 383–424.
- Осидак Л. В., Зарубаев В. В., Образцова Е. В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции. 2008. № 4. С. 35–41.
- Khakoo R. A., Watson G. W., Waldman R. H., Ganguly R. Effect of inosiplex (Isoprinosine) on induced human influenza A infection // J. Antimicrob. Chemother. 1981. Vol. 7. P. 389–397.
- Robert J., Ghipponi J., Guerrier G. et al. Prevention des infections respiratoires recidivantes de l'enfant par Isoprinosine // Gasette Medicale. 1987. Vol. 94 (45). P. 60–62.
- Cohen A. L., Antonini G. M., Stefano J. C. et al. Clinical study of different viral diseases treated with the syrup dosage form of metisoprinol // La Prensa Medica Argentina. 1973. Vol. 60. P. 267–278.
- Ohnishi H., Kosuzume H., Inaba H. et al. Mechanism of host defense suppression induced by viral infection: mode of action of inosiplex as an antiviral agent // Infect. Immun. 1982. Vol. 38 (1). P. 243–250.
- Земсков В. М. Иммуномодулирующие свойства препаратов инозина и их аналогов. Успехи современной биологии, 1989. Т. 107. Вып. 1. С. 69–78.
- Rhodes J. Discovery of immunopotentiatory drugs: current and future strategies // Clin. Exp. Immunol. 2002. Vol. 130. P. 363–369.
- Измайлова Т. Д., Петричук С. В., Шищенко В. М., Писарева И. В. От здоровой клетки к здоровому организму // Лечащий Врач. 2005. № 4. С. 66–68.
- Иммунокоррекция в пульмонологии/Под ред. А. Г. Чучалина. М.: Медицина, 1989. 256 с.
- Lo Laco F., Angello D., Malizia R., Balsamo M. Metisoprinol in the treatment of certain diseases of the upper respiratory tract in children // Aggiornamento Pediatrico. 1982. Vol. 33 (1–2). P. 85–90.
- Краснов В., Кулова А., Кулова Е. и др. Реабилитация в закрытых детских учреждениях часто болеющих детей с маркерами активности герпетических инфекций // Врач. 2007. № 12. С. 68–70.
- Абелевич М. М., Иванова Е. Л., Лукушкина Е. Ф. Этиопатогенетическая терапия инозином пранобексом у детей с осложненным течением аллергических заболеваний // НМЖ. 2008. № 1. С. 60–64.
- Аралова Е. В. Рациональная комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций у детей: автореферат дисс. кандидата медицинских наук. М., 2010. 26 с.
- Маркова Т. П. Применение иммунотропных препаратов в комплексном лечении и вакцинации детей с иммунодефицитными состояниями: автореферат дисс. доктора медицинских наук. М., 2011. 48 с.
- Эрман Е. С. Оценка клинико-эпидемиологической эффективности новых средств для профилактики гриппа и ОРВИ другой этиологии у часто болеющих детей: автореферат дисс. кандидата медицинских наук. СПб, 2009. 21 с.
- Елисеева М. Ю., Царев В. Н., Масихи К. Н. и др. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и метаанализ применения инозина пранобекса при ОРВИ // РМЖ. 2010. Том 18. № 5 (369). С. 313–320.
- Симованян Э. Н., Денисенко В. Б., Григорян А. В. Эффективность применения инозина пранобекс у часто болеющих детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией: результаты рандомизированного исследования // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 2. С. 16–21.
- Савенкова М. С., Афанасьева А. А., Минасян В. С., Тюркина С. И. Лечение часто болеющих детей со смешанной инфекцией // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 4. С. 83–88.
- Булгакова В. А. Научное обоснование и эффективность иммунопрофилактики и иммунотерапии вирусной и бактериальной инфекции у детей с бронхиальной астмой: автореферат дисс. доктора медицинских наук. М., 2009. 50 с.
- Лозовская Л. С., Ермакова М. К., Менемчаидис Г. И. и др. Хроническая врожденная Коксаки-вирусная инфекция и ее участие в этиологии аллергических болезней, выявляемых у детей // Вопросы вирусологии. 1999. № 6. С. 268–272.

Выбор оптимального жаропонижающего средства в педиатрической практике

Е. А. Ушкалова, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НЦАГиП им. В. И. Кулакова Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: дети, педиатрия, респираторные инфекции, лихорадка, температура тела, фебрильные судороги, жаропонижающие средства, препарат выбора, сравнительные исследования, монотерапия, суппозитории.

Лихорадка — одна из основных причин обращения за медицинской помощью в педиатрии, обуславливающая до 30% всех посещений врача детьми в целом и до 2/3 посещений детьми в возрасте до трех лет [1, 2].

В зависимости от этиологического фактора принято выделять две основных группы лихорадки: инфекционную и неинфекционную (при асептическом иммунном воспалении, повреждении тканей и нарушении функции вегетативной и центральной нервной системы (ЦНС)) [3].

В России лихорадка у детей наиболее часто встречается при инфекционных заболеваниях, особенно острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ). Большинство детей с ОРВИ лечатся на дому, нередко родители прибегают к самолечению с использованием безрецептурных анальгетиков [4].

Между тем умеренная лихорадка является важной защитно-приспособительной реакцией организма, способствующей гибели возбудителей инфекционных заболеваний, выработке антител, активизации фагоцитоза и иммунитета. Применение жаропонижающих средств иногда нежелательно в связи с тем, что они могут маскировать клинические проявления тяжелых инфекций, задерживать установление правильного диагноза, что повышает риск развития осложнений и летальных исходов [5]. В случае, когда ребенок получает антибактериальную терапию, регулярный прием жаропонижающих лекарственных средств может маскировать недостаточную эффективность антибиотика [3].

С другой стороны, повышение температуры тела до очень высоких значений ($> 40^{\circ}\text{C}$) может способствовать развитию отека мозга и нарушению функций жизненно важных органов [6]. Подъем температуры выше 38°C опасен для детей первых двух месяцев жизни из-за несовершенства процессов терморегуляции, для детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, входящих в группу риска по развитию фебрильных судорог, а также при наличии тяжелых заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, течение которых может ухудшиться при лихорадке [7].

У детей с патологией ЦНС (перинатальные энцефалопатии, эпилепсия и др.) на фоне повышенной температуры тела возможно развитие судорог [8]. Фебрильные судороги наблюдаются у 2–4% детей, чаще в возрасте 12–18 мес [6].

Целью назначения жаропонижающих препаратов детям является не только профилактика вышеуказанных ослож-

нений и обезвоживания, но и снижение дискомфорта, связанного с лихорадкой [9, 10]. Причем некоторые эксперты считают устранение дискомфорта основной целью лечения лихорадки в педиатрии [11].

Вопрос о применении антипиретика при лихорадке у ребенка должен решаться индивидуально. В группу риска по развитию осложнений при лихорадочных реакциях входят дети:

- в возрасте до 2 месяцев с температурой выше 38°C ;
- с фебрильными судорогами в анамнезе;
- с заболеваниями ЦНС;
- с хронической патологией органов кровообращения;
- с наследственными метаболическими заболеваниями [12].

Российские педиатры рекомендуют назначать жаропонижающие препараты детям первых 3 мес жизни при температуре $> 38^{\circ}\text{C}$, детям старше 3 мес (ранее здоровым) — при температуре $> 39^{\circ}\text{C}$ и/или при мышечной ломоте, головной боли [13].

Кроме того, антипиретики рекомендуются всем детям с фебрильными судорогами в анамнезе при температуре $> 38\text{--}38,5^{\circ}\text{C}$, а также с тяжелыми заболеваниями сердца и легких при температуре $> 38,5^{\circ}\text{C}$.

Жаропонижающая терапия должна проводиться на фоне этиологического лечения основного заболевания, а у детей с аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, аллергический ринит) на фоне применения антигистаминных препаратов [4].

При выборе жаропонижающего средства всегда необходимо взвешивать его соотношение польза/риск при данной патологии, оцененное на основании результатов адекватных рандомизированных контролируемых исследований. Необходимо отдавать предпочтение наиболее хорошо изученным в педиатрии препаратам, которых на сегодняшний день крайне мало — 75% находящихся на фармацевтическом рынке лекарственных средств (ЛС) никогда не изучались в адекватных клинических исследованиях у детей [14, 15]. Важным фактором при выборе ЛС детям также является наличие у препарата педиатрических лекарственных форм и их органолептические свойства (вкус, запах), а также удобство дозирования и применения, что позволяет повысить приверженность фармакотерапии и предотвратить медицинские ошибки.

Среди препаратов с анальгезирующим и жаропонижающим действием наиболее хорошо изученными в педиатрии являются ибупрофен и парацетамол. Эти препараты рекомендует Всемирная Организация Здравоохранения, они являются единственными представителями своей

Таблица

Режимы применения парацетамола и ибупрофена для лечения лихорадки у детей [8]

Лекарственное средство	Режим применения
Парацетамол	По 15 мг/кг не более 4 раза в сутки с интервалом не менее 4 ч
Ибупрофен (Нурофен для детей)	По 5–10 мг/кг 3–4 раза в сутки

группы, разрешенными для безрецептурного применения при лихорадке и боли у детей в большинстве экономически развитых стран, включая Российскую Федерацию. Парацетамол и ибупрофен могут назначаться детям с первых месяцев жизни как в стационаре, так и в домашних условиях [3]. Использование других неопиодных анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в педиатрии ограничено как в связи с недостатком данных об эффективности у этой категории пациентов, так и в связи с риском развития серьезных побочных эффектов. Некоторые НПВС разрешены только для рецептурного отпуска для лечения артритов у детей и подростков.

Следует отметить, что между парацетамолом и ибупрофеном имеются существенные различия, которые необходимо учитывать при выборе антипиретиков (табл.). Ибупрофен в отличие от парацетамола обладает не только жаропонижающими и анальгезирующими, но и противовоспалительными свойствами, поэтому его применение более предпочтительно у детей с лихорадкой, сопровождающейся воспалительными процессами, например, при ангине, отите, артритах и т. д. [16].

Доказательства эффективности ибупрофена при лихорадке у детей

Эффективность и безопасность ибупрофена у детей с лихорадкой изучалась более чем в 120 клинических исследованиях, в большинстве из которых препаратом сравнения был парацетамол [17].

Результаты этих исследований свидетельствуют, что как при однократном применении, так и при приеме повторных доз ибупрофен, по крайней мере, не уступает по эффективности парацетамолу или превосходит его.

Например, в открытом рандомизированном исследовании с тремя параллельными группами, участниками которого были дети в возрасте 6–24 месяцев, ибупрофен в дозе 7,5 мг/кг превосходил по эффективности парацетамол и ацетилсалициловую кислоту (оба препарата в дозе 10 мг/кг) [18].

Более выраженный жаропонижающий эффект ибупрофена в дозах 7,5 и 10 мг/кг по сравнению с парацетамолом в дозе 10 мг/кг был продемонстрирован в ряде других клинических исследований у детей [19–23]. Кроме того, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 127 детей 2–11 лет было показано, что ибупрофен лучше снижает высокую температуру тела ($> 39,2^{\circ}\text{C}$), чем парацетамол [24].

Более высокая эффективность ибупрофена в качестве антипиретика у детей при применении в дозе 5–10 мг/кг по сравнению с парацетамолом в дозах 10–12,5 мг/кг была подтверждена результатами метаанализа, включавшего 17 слепых рандомизированных клинических исследований [17]. Превосходство ибупрофена отмечено во все изученные интервалы времени (через 2, 4 и 6 ч после приема) и оказалось наиболее выраженным в период между 4 и 6 ч после начала лечения, когда эффект ибупрофена оказался выше

эффекта препарата сравнения более чем на 30 пунктов. При исключении из анализа исследований, в которых ибупрофен применяли в дозе 5 мг/кг, его преимущество перед парацетамолом возрастало еще больше (эффект оказался примерно в 2 раза сильнее, чем у парацетамола). Частота побочных эффектов, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта и почек, была одинаковой.

Заключение о превосходстве ибупрофена над парацетамолом по антипиретической и анальгезирующей эффективности у взрослых и детей было сделано и в последнем из опубликованных метаанализов, включавшем данные 85 сравнительных клинических исследований этих препаратов, в том числе 35 исследований по сравнению жаропонижающей активности [26].

Анализ опубликованных данных позволяет рекомендовать ибупрофен в качестве препарата выбора для лечения лихорадки у детей, так как он вызывает более выраженное снижение температуры тела, чем парацетамол, не повышая риска развития нежелательных явлений [27].

Очень интересные данные были получены в исследовании Autret-Leca et al. (2007): несмотря на то, что ибупрофен и парацетамол оказались сопоставимыми по эффективности и переносимости, значительно большее число родителей в группе ибупрофена, чем в группе парацетамола, оценили препарат, который получали их дети, как «очень эффективный» и в открытой, и в ослепленной фазах исследования [28]. Авторы считают, что такая оценка может быть объяснена какой-то дополнительной пользой препарата, которая не могла быть измерена в этом исследовании, но позволила уменьшить тревогу родителей в отношении лечения их детей.

Еще в одном исследовании проводилось целенаправленное изучение удовлетворенности родителей при применении их детям ($n = 490$) в качестве жаропонижающих средств суппозиторий ибупрофена в дозе 5–10 мг/кг/доза [29]. Средняя оценка степени удовлетворенности родителей по 5-балльной шкале составила $4,5 \pm 0,47$; 92,2% родителей заявили, что будут использовать этот препарат в будущем.

Сравнительных исследований ибупрофена с другими антипиретиками меньше, так как применение последних (например, ацетилсалициловой кислоты и метамизола натрия) у детей ограничено в связи с проблемами безопасности. Однако имеющиеся данные позволяют предположить, что ибупрофен также превосходит их по эффективности. Как указывалось выше, ибупрофен в дозе 7,5 мг/кг превосходил по эффективности ацетилсалициловую кислоту в дозе 10 мг/кг [18].

В сравнительном исследовании с участием 80 детей в возрасте от 6 месяцев до 8 лет однократная доза ибупрофена 10 мг/кг оказывала более выраженный жаропонижающий эффект, чем однократная доза Дипирона¹ (метамизола

¹ В РФ данный препарат не зарегистрирован.

натрия) 15 мг/кг [30]. Преимущество ибупрофена было особенно выражено у детей с высокой ($> 39,1$ °C) температурой тела. В других сравнительных клинических исследованиях ибупрофен не уступал по эффективности препаратам метамизола натрия для внутримышечного введения, что позволило авторам рекомендовать отдавать предпочтение в педиатрии ибупрофену как препарату для перорального введения, применение которого не связано с болью и другими нежелательными последствиями инъекций [31, 32].

Преимуществом ибупрофена перед другими антипиретиками является быстрое (в течение 15 минут) развитие жаропонижающего эффекта [32, 33] и его большая длительность (8 ч) [25].

Ибупрофен продемонстрировал себя эффективным средством для лечения (в дозе 7,5 мг/кг) и профилактики (в дозе 20 мг/кг/сут, разделенной на 3 приема) поствакцинальных реакций, включая лихорадку [34]. Профилактический эффект препарата в отношении поствакцинальных реакций был особенно выражен у детей в возрасте 3 месяцев [34].

Несмотря на то, что устранение дискомфорта, сопутствующего лихорадке, рассматривается в качестве основных целей назначения антипиретиков, целенаправленные исследования по этому вопросу практически отсутствуют. Как указывалось выше, в одном рандомизированном исследовании было показано более благоприятное влияние ибупрофена на данный показатель по сравнению с парацетамолом и ацетилсалициловой кислотой [18].

В небольшом отечественном исследовании с участием 30 детей от 3 мес до 2 лет с лихорадкой на фоне ОРВИ применение свечей Нурофена для детей (60 мг) приводило к более быстрому улучшению самочувствия, нормализации сна и аппетита, чем применение свечей парацетамола (80 мг) [35].

Это может объясняться как более широким спектром фармакологического действия ибупрофена, так и его более благоприятным влиянием на температурную кривую (скорость наступления эффекта, продолжительность действия). Возможно, что причиной может являться и вариабельная биодоступность парацетамола при ректальном пути введения [36].

Таким образом, данные доказательной медицины свидетельствуют, что по эффективности в качестве жаропонижающего средства у детей с лихорадкой ибупрофен имеет преимущества перед парацетамолом и другими антипиретиками. Многие эксперты считают, что ибупрофен должен рассматриваться в качестве препарата выбора при лихорадке у детей и взрослых [10, 25–28, 37, 38].

Отношение экспертов к комбинированной терапии ибупрофеном и парацетамолом противоречивое. В недавно проведенном двойном слепом клиническом исследовании РИТСН, сравнивавшем эффективность комбинации парацетамола (15 мг/кг) и ибупрофена (10 мг/кг) с монотерапией этими препаратами при лихорадке у детей в возрасте 6 мес — 6 лет с температурой $37,8$ – $41,0$ °C и более, комбинация препаратов позволяла нормализовать температуру тела на 23 мин быстрее, чем один парацетамол, но не быстрее, чем ибупрофен [38].

В систематическом обзоре, проанализировавшем данные 7 рандомизированных клинических исследований, не удалось показать ни существенной пользы, ни вреда комбинированной терапии [25]. В этой связи авторы обзо-

ра считают нецелесообразным применение комбинированной терапии. Большинство других экспертов также рекомендуют избегать комбинированного лечения в связи с проблемами безопасности, в том числе обусловленными потенциальной передозировкой препаратов [10, 11, 38–41]. В случае комбинированного или попеременного применения парацетамола и ибупрофена для предотвращения передозировки рекомендуется записывать время введения каждой дозы препаратов [38]. На основании полученных результатов авторы рекомендовали начинать лечение детей младшего возраста с монотерапии ибупрофеном как препарата выбора. ■

Литература

1. Boivin J. M., Weber F., Fay R., Monin P. Management of paediatric fever: is parents' skill appropriate? // Arch Pediatr. 2007; 14: 322–329.
2. Porth C. M., Kunert M. P. Alteracoes na regulacao da temperatura. In: Porth C. M., Kunert M. P. Fisiopatologia. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. P. 190–201.
3. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Заплатников А. Л. Острая лихорадка у детей // ПМЖ. 2005, № 17, 1165–1170.
4. Jenne H. A. Место ибупрофена в жаропонижающей терапии детей с аллергическими состояниями // Consilium medicum. 2003, № 6.
5. Niven D. J., Leger C., Kubes P., Stelfox H. T., Laupland K. B. Assessment of the safety and feasibility of administering anti-pyretic therapy in critically ill adults: study protocol of a randomized trial // BMC Res Notes. 2012, Mar 16; 5: 147.
6. Cremer O. L., Kalkman C. J. Cerebral pathophysiology and clinical neurology of hyperthermia in humans // Prog Brain Res. 2007; 162: 153–169.
7. Кетова Г. Г. Особенности использования жаропонижающих препаратов у детей // ПМЖ. 2008, № 18, 1170–1172.
8. Тимченко В. Н., Павлова Е. Б. Современные подходы к терапии лихорадки у детей с инфекционной патологией // ПМЖ. 2008, № 3, с. 113–117.
9. Lava S. A., Simonetti G. D., Ramelli G. P. et al. Symptomatic management of fever by Swiss board-certified pediatricians: results from a cross-sectional, Web-based survey // Clin Ther. 2012, Jan; 34 (1): 250–256.
10. Chiappini E., Principi N., Longhi R. et al. Management of fever in children: summary of the Italian Pediatric Society guidelines // Clin Ther. 2009, Aug; 31 (8): 1826–1843.
11. Sullivan J. E., Farrar H. C. Fever and antipyretic use in children // Pediatrics. 2011, Mar; 127 (3): 580–587.
12. Заплатников А. Л. Рациональное применение жаропонижающих лекарственных средств при ОРВИ у детей // ПМЖ. 2009, № 19, 1223–1236.
13. Таточенко В. К., Учайкин В. Ф. Лихорадка // Педиатрическая фармакология. 2006; 3: 43–44.
14. Carleton B. C., Smith M. A., Gelin M. N., Heathcote S. C. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions // Can J Clin Pharmacol. 2007, Winter; 14 (1): e 45–57.
15. Yewale V. N., Dharmapalan D. Promoting appropriate use of drugs in children // Int J Pediatr. 2012; 2012: 906570. Epub 2012 May 8.
16. Тимченко В. Н., Павлова Е. Б. Опыт применения препарата «Нурофен для детей» в лечении инфекционных заболеваний у детей. Информационное письмо. СПб, 2006. 8 с.
17. Perrott D. A., Piira T., Goodenough B., Champion G. D. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis // Arch Pediatr Adolesc Med. 2004, Jun; 158 (6): 521–526.
18. Autret E., Reboul-Marty J., Henry-Launois B. et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever // Eur J Clin. 1997; 51: 367–371.
19. Wilson J. T., Brown R. D., Kearns G. L. et al. Single-dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children // J Pediatr. 1991 Nov; 119 (5): 803–811.

20. Autret E., Breart G., Jonville A. P. et al. Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics // Eur J Clin Pharmacol. 1994; 46 (3): 197–201.
21. Van Esch A., Van Steensel-Moll H. A., Steyerberg E. W. et al. Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures // Arch Pediatr Adolesc Med. 1995, Jun; 149 (6): 632–637.
22. Czaykowski D., Fratarcangelo P., Rosefsky J. Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in febrile children // Pediatr. Res. 1994, 35, Abstr. 829.
23. Goldman R. D., Ko K., Linett L. J., Scolnik D. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children // Ann Pharmacother. 2004; 38 (1): 146–150.
24. Walson P. D., Galletta G., Braden N. J., Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children // Clin Pharmacol Ther. 1989, Jul; 46 (1): 9–17.
25. Pursell E. Treating fever in children: paracetamol or ibuprofen? // Br J Community Nurs. 2002; 7: 316–320.
26. Pierce C. A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review // Ann Pharmacother. 2010, Mar; 44 (3): 489–506.
27. Allan G. M., Ivers N., Shevchuk Y. T. Treatment of pediatric fever: Are acetaminophen and ibuprofen equivalent? // Can Fam Physician. 2010, Aug; 56 (8): 773.
28. Autret-Leca E., Gibb I. A., Goulder M. A. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study // Curr Med Res Opin. 2007, Sep; 23 (9): 2205–2211.
29. Hadas D., Youngster I., Cohen A. et al. Premarketing surveillance of ibuprofen suppositories in febrile children // Clin Pediatr (Phila). 2011, Mar; 50 (3): 196–199.
30. Magni A. M., Scheffer D. K., Bruniera P. Antipyretic effect of ibuprofen and dipyron in febrile children // J Pediatr (Rio J). 2011, Jan-Feb; 87 (1): 36–42.
31. Prado J., Daza R., Chumbes O. et al. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyron and intramuscular dipyron in children: a randomized controlled trial // Sao Paulo Med J. 2006, May 4; 124 (3): 135–140.
32. Yilmaz H. L., Alparslan N., Yildizdas D. Intramuscular Dipyron versus Oral Ibuprofen or Nimesulide for Reduction of Fever in the Outpatient Setting // Clin Drug Investig. 2003; 23 (8): 519–526.
33. Pelen F. et al. Treatment of Fever: monotherapy with ibuprofen. Ibuprofen pediatric suspension containing 100 mg/5 ml, Multicentre acceptability study conducted in hospital // Ann. Pediatr. 1998; 45, 10: 719–728. Br J Community Nurs. 2002, Jun; 7 (6): 316–320.
34. Diez-Domingo J., Planelles M. V., Baldo J. M. et al. Ibuprofen prophylaxis for adverse reactions to diphtheria-tetanus-pertussis vaccination: a randomized trial // Curr Ther Res. 1998; 59: 579–588.
35. Ключников С. О., Барсукова М. В., Дубович Е. Г., Суюндукова А. С. Рациональные подходы к применению жаропонижающих препаратов у детей // РМЖ. 2010, № 5, с. 243–247.
36. Anderson B. Paracetamol. In: Jacqz-Aigrain E, Choonara I, editors. Paediatric Clinical Pharmacology. New York: Taylor & Francis; 2006, p. 621–627.
37. Mennick F. Ibuprofen or acetaminophen in children? As the debate continues, the evidence may favor ibuprofen // Am J Nurs. 2004, Sep; 104 (9): 20.
38. Hay A. D., Costelloe C., Redmond N. M. et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial // BMJ. 2008, Sep 2; 337: a1302.
39. Meremikwu M., Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (2): CD003676.
40. Kearns G. L., Leeder J. S., Wasserman G. S. Combined antipyretic therapy: another potential source of chronic acetaminophen toxicity [Letter to the Editor Reply] // J Pediatr. 1998; 133: 713.
41. Pursell E. Combining paracetamol and ibuprofen for fever in children // BMJ. 2008; 337: 593.

НУРОФЕН® ДЛЯ ДЕТЕЙ



**до 8 часов
без жара
и боли**





ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖАРА И БОЛИ У ДЕТЕЙ*

**Нурофен® для детей.
Без сахара, спирта и красителей.**

Реклама. Рег. уд. ЛСР-006017/08, П N014745/01
Номер материала 000049. Дата выпуска 18.07.2012.

* Методические рекомендации ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий». Одобрено и рекомендовано «Российской ассоциацией педиатрических центров», 2008

Оценка эффективности гипоаллергенной молочной смеси в диетопрофилактике пищевой аллергии у детей грудного возраста

Н. А. Григорьева*, **

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

*ФГАОУ ВПО СВФУ им. М. К. Амосова Минобрнауки России,

**ГБУ РС (Я) ГКБ, Якутск

Ключевые слова: дети раннего возраста, пищевая аллергия, сенсibilизация, вскармливание, молочные смеси, атопический дерматит, генетическая предрасположенность, юный возраст матери, микрофлора кишечника, профилактика, питание.

Аллергические болезни занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости детей раннего возраста. Частота атопического дерматита (АтД) непрерывно увеличивается и составляет у детей первого года жизни от 13% до 28,5% в разных регионах России [1, 2]. Пищевая сенсibilизация в большинстве случаев вызывает дебют атопической болезни [3]. Начальные ее проявления нередко возникают уже в первые месяцы и даже дни жизни ребенка и часто носят характер кожных или гастроинтестинальных симптомов либо их сочетания [2, 4, 5].

Актуальность проблемы пищевой аллергии (ПА) диктует необходимость разработки профилактических программ, направленных на предупреждение или значительное снижение аллергических заболеваний, обусловленных пищевой сенсibilизацией [4, 5].

В отношении первичной профилактики ПА оптимальным следует считать полное грудное вскармливание (ГВ) до 4–6 мес. Длительное грудное вскармливание способствует снижению риска пищевой сенсibilизации и формированию иммунологической толерантности к пищевым антигенам, благодаря эффекту иммуномодуляции и влиянию на местный иммунитет желудочно-кишечного тракта [6].

Несмотря на несомненные преимущества грудного вскармливания, в последние годы отмечается тенденция к росту частоты АтД среди детей, находящихся на естественном вскармливании. Клинические симптомы пищевой аллергии могут возникать и у части (10–12%) детей, вскармливаемых грудью. Основной

причиной аллергических заболеваний у детей, находящихся на естественном вскармливании, являются не сами белки женского молока, а содержащиеся в нем пищевые антигены, которые могут поступать в женское молоко, если матери злоупотребляют продуктами, обладающими выраженной сенсibilизирующей активностью (молоко, рыба, яйца, орехи, некоторые виды овощей и фруктов) [4–6].

Одним из направлений профилактики ПА является активная работа с семьями детей из группы высокого риска развития аллергии. Как правило, это дети из семей с генетической предрасположенностью к аллергическим заболеваниям [2, 3, 5]. Дети юных мам также являются группой высокого риска по развитию аллергических заболеваний, так как большинство из них переводятся на искусственное вскармливание (ИВ) в ранние сроки и в 2 раза реже находятся на естественном вскармливании до возраста 1 года [7, 8].

При недостатке грудного молока или невозможности естественного вскармливания встает вопрос о полноценной его замене гипоаллергенными смесями [9–12]. До настоящего времени многие отечественные педиатры недооценивали принцип применения профилактических гипоаллергенных формул, часто назначая их на фоне уже развившихся проявлений аллергического заболевания.

Цель: внедрение научно-обоснованных методов первичной профилактики аллергических заболеваний у детей раннего возраста, родившихся у юных матерей, на основании клинико-иммунологических исследований.

Пациенты и методы: обследовано 82 ребенка в возрасте от 0 мес до 6 мес из группы высокого риска по развитию атопии. Критериями включения в группы наблюдения являлись: юный возраст матери, отягощенный аллергологиче-

ский анамнез (наличие в семье не менее чем у одного из ближайших родственников ребенка какого-либо аллергического заболевания); отсутствие врожденных и наследственных заболеваний, патологии со стороны ЖКТ; отсутствие приема пре- и пробиотиков; отсутствие острых интеркуррентных заболеваний на начало исследования; согласие родителей на участие в исследовании.

Исследование носило открытый, проспективный характер, дети осматривались троекратно: при рождении, затем — в 3 и 6 мес.

В ходе всего периода наблюдения оценивались клинические показатели, среди которых особое внимание обращалось на сбор аллергологического анамнеза, оценку физического развития (масса и длина тела), его динамику, аппетит, наличие срыгивания, колик, метеоризма, характер стула. При этом документировалось возникновение любых проявлений атопии (кожных, респираторных, кишечных).

У этих детей проводилось аллергологическое обследование, включающее определение уровней общего IgE, специфических IgE-антител (IgE-АТ) и IgG-антител (IgG-АТ) к белкам коровьего молока (БКМ), определение эозинофильного катионного белка (ЭКБ) в сыворотке крови и копрофилтрах в 3 и 6 мес с помощью иммуноферментного анализа в лаборатории НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ и НИИ питания РАМН, анализ кала на дисбактериоз в 3 мес в лаборатории «Центр-Биодиагностика» г. Якутск.

Все дети на искусственном вскармливании, включенные в исследование, случайным образом были разделены на две группы. В 1-ю группу были включены дети на грудном вскармливании (n = 28); во 2-ю группу дети на искусственном или смешанном вскармливании, получаю-

щие стандартную смесь с уровнем белка 1,2–1,5 г/100 мл ($n = 34$); в 3-ю группу дети на искусственном или смешанном вскармливании, получающие гипоаллергенную смесь Фрисолак ГА 1 ($n = 20$).

Статистическая обработка материала выполнена с применением статистических программ Statistica 6.1 и SPSS 13.0 версии. В исследовании применялся анализ таблиц сопряженности, где оценивались значения статистики Пирсона Хи-квадрат (χ^2), достигнутый уровень значимости (p) и фи-коэффициент (ϕ) — показатель силы связи. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости « p » принимался равным 0,05. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm m$, где M — среднее выборочное, m — ошибка среднего. В связи с ненормальным распределением при сравнении средних групповых количественных признаков применялся непараметрический метод — медианный тест Краскэла–Валлиса. Проверка нормальности распределения производилась тремя методами: графическим (с помощью построения «графиков нормального распределения на вероятностной бумаге»), Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилки. Определение тесноты корреляционной взаимосвязи между результатами проведенных исследований проводилось по следующим критериям: 1 — для переменных, относящихся к интервальной шкале и шкале отношений, был вычислен коэффициент корреляции Пирсона; 2 — для переменных, относящихся к ранговой шкале, вычислен коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Основные характеристики обследованных детей представлены в табл. 1. Как видно из нее, не было различий между группами по показателям массы и длины тела, оценке по шкале Апгар.

Проведенные наблюдения показали, что смесь Фрисолак ГА 1 хорошо переносилась детьми, обеспечивая их нормальное физическое развитие. У всех детей отмечался удовлетворительный аппетит. Показатели физического развития у наблюдаемых детей, получавших различные виды вскармливания, были в пределах возрастной нормы.

Клиническое обследование детей в возрасте 3 мес показало, что симптомы АтД регистрировались у 45% детей: на фоне применения стандартных молочных смесей в 56% случаев, на грудном вскармливании — в 46%, при использовании смесей Фрисолак ГА 1 подобные симптомы имели место в 3,7 раза реже (15%),

Основные характеристики групп обследованных детей

Таблица 1

Показатели	1-я группа ($n = 28$)	2-я группа ($n = 34$)	3-я группа ($n = 20$)
Мальчики ($n = 49$)	19	18	12
Девочки ($n = 33$)	9	16	8
Масса тела при рождении, г	$3627 \pm 510,7$	$3419 \pm 588,4$	$3358 \pm 555,4$
Рост при рождении, см	$52,7 \pm 2,2$	$51,2 \pm 3,0$	$52,1 \pm 2,5$
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин	$7,4 \pm 1,1$	$7,6 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,7$
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин	$8,1 \pm 0,8$	$8,4 \pm 0,6$	$8,4 \pm 0,5$

Клинические проявления пищевой аллергии у детей

Таблица 2

Характер патологии	1-я группа	2-я группа	3-я группа	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
Атопический дерматит	13 (46%)	19 (56%)	3 (15%)	$> 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
Легкое	8 (61,5%)	5 (26,3%)	3 (100%)	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Среднетяжелое	4 (30%)	11 (57,8%)	—	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Тяжелое	1 (7,6%)	3 (15,7%)	—	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Функциональные нарушения ЖКТ	16 (57,1%)	25 (73,5%)	6 (30%)	$> 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$
Диарея	4 (14,2%)	—	—	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Запор	4 (14,2%)	13 (38,2%)	1 (5%)	$< 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$
Колики	9 (32,1%)	8 (23,5%)	3 (15%)	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Срыгивание и рвота	9 (32,1%)	16 (47%)	4 (20%)	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
Общее беспокойство	10 (35,7%)	14 (41,1%)	2 (10%)	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Гемограмма детей в зависимости от вида вскармливания

Таблица 3

Показатели	ГВ	ИВ	Фрисолак ГА 1
Эритроциты, $\times 10^{12}$	$4,25 \pm 0,75$	$4,19 \pm 0,7$	$4,34 \pm 1,11$
Гемоглобин, г/л	$117 \pm 12,3$	$110 \pm 16,8$	$115,9 \pm 14,1$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$8,17 \pm 2,35$	$8,42 \pm 2,11$	$8,85 \pm 1,92$
Палочкоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	$2,5 \pm 2,5$	$6 \pm 4,3$	$3,5 \pm 2,0$
Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	$30,1 \pm 15,3$	$30,0 \pm 12,4$	$30,7 \pm 18,4$
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	$5,38 \pm 3,3$	$5,94 \pm 3,4$	$3,0 \pm 1,9^*$
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	$7,5 \pm 3,36$	$5,8 \pm 2,67$	$8,2 \pm 2,58$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$49,7 \pm 16,2$	$57,5 \pm 16,7$	$57,8 \pm 15,05$

Примечание: * $p < 0,05$.

чем при использовании стандартной смеси. У пациентов 1-й и 3-й групп отмечались легкие проявления АтД, тогда как среднетяжелое течение АтД в 2 раза чаще наблюдалось у детей, получавших стандартные молочные смеси (табл. 2).

В нашем исследовании статистически значимое увеличение функциональных нарушений ЖКТ, таких как запоры, срыгивания и рвота были выявлены в группе детей, получавших стандартные молочные смеси, по сравнению с детьми на грудном вскармливании и на гипоаллергенной смеси (табл. 2). При этом выявлена прямая корреляционная связь у детей с аллергией между грудным вскармливанием и диареей ($r = 0,36$, $p < 0,01$) и прямая корреляционная связь во 2-й группе между АтД и плохим сном у ребенка ($r = 0,21$, $p < 0,05$).

Неблагоприятное течение беременности и родов было отмечено у всех матерей, отнесенных в группу риска. У большин-

ства матерей была выявлена соматическая патология: анемии, болезни почек, заболевания желудочно-кишечного тракта, аллергии. Анализ акушерско-гинекологического анамнеза показал, что у большинства женщин с детьми с АтД беременность протекала с угрозой прерывания, с ОРЗ, с симптомами гестоза, токсикозом, большинство женщин имели хронические заболевания, курили во время беременности.

Динамика гастроинтестинальных расстройств в зависимости от характера вскармливания показала, что у детей на искусственном вскармливании стандартными смесями симптомы гастроинтестинальных расстройств в 3 мес составляют 73,5%, на грудном — 57%, на гипоаллергенной смеси 30% (рис.).

По результатам нашего исследования в клиническом анализе крови было выявлено повышение уровня эозинофилов у 29,8% детей на искусственном

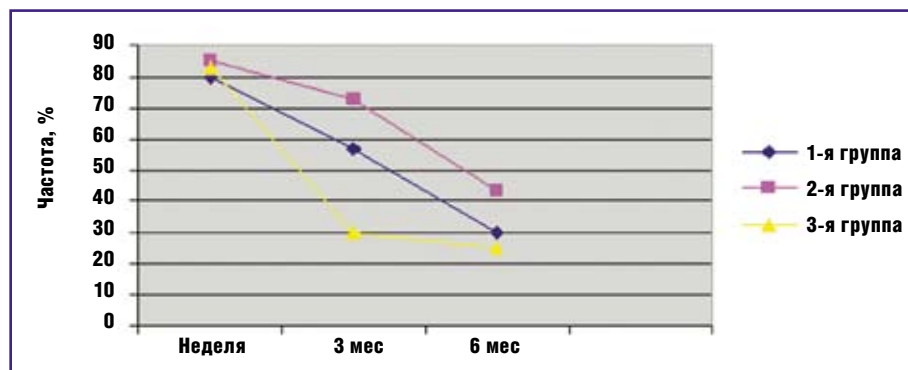


Рис. Динамика гастроинтестинальных расстройств у детей в зависимости от характера вскармливания

Таблица 4

Содержание общего IgE, специфического IgE к БКМ, ЗКБ в крови у детей юных матерей ($M \pm m$)

Группы детей	IgE кЕд/л	IgE к БКМ	ЗКБ
Грудное вскармливание, n = 28			
Без атопии, n = 15	$3,7 \pm 2,3$	0	$15,8 \pm 13,7$
Атопия, n = 13	$34,4 \pm 41,5^{**}$	$1 \pm 1,4$	$15,8 \pm 11,7$
Искусственное вскармливание, n = 34			
Без атопии, n = 15	$4,78 \pm 3,07$	0	$5,9 \pm 0$
Атопия, n = 19	$23,4 \pm 33,0^*$	$0,1 \pm 0,5$	$20,4 \pm 17,8^*$
Фрисолак ГА 1, n = 20			
Без атопии, n = 17	$3,6 \pm 4,6$	0	$16,0 \pm 12,3$
Атопия, n = 3	$6,2 \pm 7,7$	0	$8,66 \pm 2,9$

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

вскармливании, в группе детей, получающих Фрисолак ГА 1, было статистически значимое снижение числа эозинофилов ($p < 0,05$).

Отклонения в составе микрофлоры кишечника отмечались от 80% до 90% случаев у детей всех групп. Дисбактериоз 1–2 ст. наблюдался у детей на грудном вскармливании и на молочной смеси Фрисолак ГА 1, а дисбактериоз 2–3 ст. — у детей, получающих стандартную молочную смесь без пре-, пробиотиков и нуклеотидов. Содержание лактобактерий и бифидобактерий в кишечнике у большинства детей было снижено. Однако снижение числа лактобактерий было более выражено у детей, получающих стандартную смесь. Снижение общего содержания кишечной палочки, обнаружение гемолизующей кишечной палочки, патогенных энтеробактерий достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдалось у детей, получающих стандартную молочную смесь. Из числа условно-патогенной флоры в первой группе доминировал стафилококк — 31,2%, во второй — в 37,8%, в третьей — в 16,6% случаев. Другие условно-патогенные энтеробактерии встречались в 25% случаев в первой, 41,8% во второй и 23,3% в третьей группе. Нарушение становления микрофлоры, в частности при искусственном вскармливании стандартными молоч-

ными смесями, повышает риск аллергических реакций.

В нашем исследовании повышение уровня содержания общего IgE в сыворотке крови было обнаружено у 13 (38,2%) детей с атопией, у 7 (25%) детей на грудном вскармливании, у 5 (15%) на искусственном вскармливании, у 1 (5%) на ГА смеси. Аллергия на белок коровьего молока выявилась у 8,2% от общего количества детей и в 20% из числа детей с АтД, 4 из них находились исключительно на грудном вскармливании. При этом выявлена прямая средняя корреляционная связь между степенью тяжести АтД от уровня общих IgE ($r = 0,46$, $p < 0,05$) и прямая слабая корреляционная связь степени АтД от наличия специфических IgE к белкам коровьего молока ($r = 0,32$, $p < 0,05$).

Тяжелое течение атопического дерматита сочетается, как правило, с повышенным содержанием общего IgE, аллергенспецифических IgE-АТ к белкам коровьего молока и эозинофильного катионного белка в сыворотке крови. Чем выше содержание антител в сыворотке крови, тем выше показатели общего IgE (табл. 4).

Несмотря на несомненные преимущества естественного вскармливания, у некоторых детей явления ПА обусловлены нарушениями питания кормящих

матерей, поступлением пищевых антигенов в женское молоко.

Заключение. При выявлении у детей аллергии к белкам коровьего молока, кормящим юным мамам и детям без проявления АтД от мам сотягощенным аллергоанамнезом необходимо соблюдение гипоаллергенной диеты с исключением из рациона питания коровьего молока и продуктов на его основе. В качестве профилактики в питании детей из группы риска по развитию аллергии, находящихся на искусственном вскармливании, рекомендуется использование гипоаллергенных адаптированных смесей. Специализированная адаптированная молочная смесь Фрисолак ГА 1 на основе частичного гидролизата сывороточного белка обеспечивает физиологические потребности растущего организма, способствует физиологической динамике массовых показателей, предотвращает развитие клинических проявлений ранней манифестации аллергической патологии.

Данная работа показывает перспективность раннего назначения гипоаллергенной смеси Фрисолак ГА 1 у детей с высоким риском развития аллергической патологии, но необходимы дальнейшие, более продолжительные наблюдения. ■

Литература

1. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа Союза педиатров России. М., 2000. 76 с.
2. *Генне Н.А., Ревякина В.А.* Аллергия у детей. М.: Династия, 2002. 120 с.
3. *Пампура А.Н.* Пищевая аллергия у детей. МНИИ педиатрии и детской хирургии. М., 2007, 60 с.
4. *Макарова И.В.* Диетотерапия и комплексный подход к наружному лечению при атопическом дерматите у детей. Пособие для врачей. СПб, 2005, 76 с.
5. *Макарова С.Г.* Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008. 364 с.
6. *Ревакина В.А., Боровик Т.Э.* Пищевая аллергия у детей. Современные аспекты // Российский аллергологический журнал. 2004. № 2. С. 71–77.
7. *Липтева Е.А.* Клинические и психологические особенности состояния здоровья матерей подросткового возраста и их детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Пермь, 2008. 26 с.
8. *Infante-Rivard C.* Young maternal age: a risk factor for childhood asthma? // Epidemiol. 1995; 6: 178.
9. *Непребенко О.К.* Новые клинические исследования гипоаллергенной смеси у детей // Педиатрия. 2003. № 3. С. 91–94.
10. American Academy of Pediatrics (AAP). Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas // Pediatr. 2000; 106: 346–349.
11. Специализированные продукты питания для детей с различной патологией. Каталог (Изд. 2-е). Под ред. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Скворцовой В.А. М., 2008, 272 с.
12. *Exl B.M.* A review of recent developments in the use of moderately hydrolysed whey formulae in infant nutrition // Nutr Res. 2001; 21: 355–379.

Фрисо – всегда найдется подходящий выбор!



Фрисолак 1, 2 ГА Полноценные формулы для профилактики пищевой аллергии

Фрисо постоянно совершенствует состав своих продуктов, основываясь на последних научных данных и действующих международных рекомендациях. Безупречное качество ингредиентов и стабильность состава является гарантией хорошей переносимости всех продуктов Фрисо*.

В составе смесей Фрисолак 1, 2 ГА:

- Частично гидролизованный белок, уменьшающий риск сенсibilизации и способствующий формированию пищевой толерантности.
- Ключевые нутриенты, необходимые для развития мозга и формирования иммунной системы:
 - * Докозагексаеновая (DHA) и арахидоновая (ARA) жирные кислоты;
 - * 5 основных нуклеотидов;
 - * Пребиотики-галактоолигосахариды..
- Все ингредиенты для гармоничного роста и развития ребенка в первом и втором полугодии жизни.

! Сmesi Фрисолак 1, 2 ГА имеют хорошие органолептические свойства.

• FrieslandCampina – ведущий мировой производитель высококачественных ингредиентов для детского питания и фармацевтической промышленности.

Телефон бесплатной консультации
по вопросам детской диетологии

8-800-333-25-08

www.anika-ru.ru, e-mail: hotline@anika-ru.ru

Эксклюзивный дистрибьютор в России ООО «Аника РУ»

Познаем мир вместе  **Friso**

Информация для медицинских работников



Между верой и знанием:

официальная, альтернативная и комплементарная медицина в лечении астмы и аллергии

Н. Г. Астафьева*, доктор медицинских наук, профессор
Д. Ю. Кобзев**

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

**Leeds Trinity University College, UK

Ключевые слова: аллергия, бронхиальная астма, риноконъюнктивит, доказательная медицина, гомеопатия, комплементарная медицина, альтернативная терапия, стандартная практика, диагностические методы, эффект плацебо.

Часть 2.

*Начало статьи читайте в журнале
«Лечащий Врач», № 6, 2012.*

Духовные практики, религия, эффект плацебо

В соответствии с определением ВОЗ [3], «народная медицина включает в себя различную, связанную со здоровьем практику, подходы, знания и верования (выделено нами — авт.), а также медикаментозные средства растительного, животного и/или минеральные по своей природе, спиритуальную, мануальную терапию и упражнения,

используемые по отдельности или в сочетании для поддержания благополучия, а также лечения, диагностики и профилактики болезней».

Предлагаемые представителями КАМ концепции из областей религии, философии, морали и т.д. не соответствуют современным научным представлениям, но они не претендуют на роль науки, поэтому и не классифицируются как псевдонаука.

Врачи считают себя сторонниками духовного благополучия пациентов, но им не хватает специальных знаний, навыков и отношений для оценки духов-

ных потребностей пациента и оказания духовной помощи. Молитва — древнее и широко использовавшееся вмешательство для облегчения болезни и поддержания здорового образа жизни. Технология доказательной медицины позволяет проверять эффективность любых видов вмешательств, проводимых человеком, в том числе такой оценке может быть подвергнута технология даже с неизвестным механизмом, например молитва. Подробный анализ публикаций об изучении заступнической молитвы из Кокрановской базы данных приводится в статье Н. Зорина [20]. Теологи

оспаривают практическое значение или клиническую значимость такой информации [21–23]. В то время как представители научной медицины, не отрицая отдельных результатов по позитивному влиянию духовной модели оказания медицинской помощи, приходят к главному выводу, что серьезные методологические ограничения имеющихся исследований (Рейки и др.) [24] и возможных систематических ошибок при публикации результатов препятствует окончательному выводу о ее эффективности [25–27]. Для решения проблем эффективности духовных моделей, молитвы по сравнению с плацебо нужны высококачественные рандомизированные контролируемые исследования [28].

Однако такие исследования представляют методологические трудности, поскольку предполагают использование плацебо, эффект которого, также как и молитвы, может быть связан с лечебным внушением. Это внушение не требует каких-либо специальных навыков, так как критичность сознания («верю» — «не верю») преодолевается путем привязки внушаемой информации к фактическому объекту. Само явление улучшения здоровья человека благодаря тому, что он верит в эффективность некоторого воздействия, в действительности нейтрального, носит название эффекта плацебо [29–31]. Физиологически это связано с тем, что, в результате внушения, мозг пациента начинает выработку соответствующих этому действию веществ, в частности эндорфинов, которые, по сути, частично заменяют действие препарата. Кроме того, факторами, обеспечивающими эффективность плацебо, могут быть нейропептиды, регулирующие реакции врожденного и адаптивного иммунитета.

Типичный уровень положительного плацебо-эффекта в плацебо-контролируемых клинических испытаниях в среднем составляет 5–10%, при этом его выраженность зависит от вида заболевания, достигая при некоторых аллергических заболеваниях 20–30%. Эффект плацебо в клинических испытаниях у пациентов с бронхиальной астмой хорошо моделируется и может быть описан во времени экспоненциальной моделью. Эта модель может предсказать профиль ответа на плацебо в клинических исследованиях с переменным дизайном у пациентов с разной степенью тяжести бронхиальной астмы (от легкой до тяжелой) и может быть использована для оценки

чистого эффекта испытуемого препарата [32].

На уровне современных научных знаний мы имеем доказательства того, что плацебо не меняет основную биологию болезни, но изменяет реакцию человека на болезнь и ее восприятие. Таким образом, при бронхиальной астме, других аллергических нозологиях все перечисленные практики в лучшем случае будут оказывать влияние на симптомы болезни, ее проявления, но не в состоянии изменить хроническое аллергическое воспаление, лежащее в основе заболевания.

Среди других негативных проблем КАМ следует обозначить риск встречи с неквалифицированными врачами; риск несвоевременной постановки диагноза; прекращение или отказ от эффективного лечения; высокие экономические затраты на неэффективное лечение; возможность развития неблагоприятных и даже опасных последствий такого рода лечения.

Модели включения КАМ в системы здравоохранения и использование КАМ в аллергологии

ВОЗ дает определение [3] трем типам систем здравоохранения с учетом той степени, в которой КАМ признается в качестве элемента медико-санитарной помощи: интегрированная (Китай, Корея, Вьетнам, где КАМ признается и учитывается везде); объединенная (развивающиеся страны, а также Канада, Соединенное Королевство, где нет подготовки специалистов по КАМ в университетах, но осуществляются усилия для обеспечения безопасности и качества КАМ); толерантная (национальная система медико-санитарной помощи целиком основана на аллопатической медицине, но закон допускает применение некоторых видов КАМ).

В основе использования комплементарной медицины лежит плюралистическое восприятие самых разных направлений и ветвей медицины, исходя из единого принципа «не навреди». Использование КАМ расширяет общий спектр имеющихся возможностей лечения или реабилитации. Пациент с дополняющим подходом получает дополнительную надежду и возможность для достижения большего результата в лечении.

Анализ эффективности и безопасности использования различных методов КАМ при бронхиальной астме и аллер-

гии по основным направлениям представлен в международных документах GINA и ARIA [33, 34].

Дыхательные упражнения в разных исследованиях продемонстрировали свою эффективность в отношении функции легких и качества жизни при бронхиальной астме [35]. Разные варианты дыхательных тренирующих методик должны быть изучены в течение ближайших нескольких лет, чтобы установить их дополнительную роль в лечении заболевания.

Фитотерапия. На сегодняшний день существует лишь большой исторический опыт применения целебных растений, но нет специальных требований к эффективности и безопасности препаратов из лекарственных трав, не изучены взаимодействия их компонентов в сложных сборах. Альтернативные методы не могут заменить назначенную врачом противовоспалительную и бронхорасширяющую терапию. Прополис, пчелиный яд, маточное молочко при бронхиальной астме, как правило, не используются, потому что биологически активные субстанции в их составе могут усиливать бронхоспазм, особенно при ингаляции [36]. Частые реакции гиперчувствительности к меду ограничивают его применение при астме. Следует помнить, что фитотерапия опасна для больных с пыльцевой аллергией! Поиск новых противовоспалительных свойств растений продолжается [37, 38]. Самым востребованным иммуномодулятором для больных с аллергией остается эхинацея. Однако систематический обзор и результаты метаанализа [39–41] свидетельствуют, что слухи об эффективности эхинацеи существенно преувеличены: число испытаний, где был слегка уловимый эффект, примерно равно числу испытаний, где эффект не отличался от плацебо. Стандартизированные экстракты эффективнее, чем плацебо, влияют на симптомы обычной простуды.

Акупунктура, иглоорефлексотерапия. В обзоре тринадцати исследований по эффективности иглоукалывания в лечении больных астмой был разработан суммарный балл, складывавшийся из восемнадцати заранее определенных критериев, по которым оценивали качество исследований. Полученные результаты показали, что качество даже восьми лучших исследований было весьма посредственным. Авторы обзора пришли к заключению, что утверждения об эффектив-

ности акупунктуры в лечении астмы не основаны на результатах хорошо проведенных клинических исследований. Эффективность метода можно сопоставить с эффектом плацебо или психотерапевтическим воздействием [33, 42]. Акупунктуру нельзя считать совсем безвредным методом: описаны случаи заражения гепатитом В, двусторонних пневмотораксов и ожогов.

Новым вариантом акупунктуры является фармакопунктура, которая объединяет иглорефлексотерапию с фитотерапией. В систематическом обзоре и метаанализе показаны статистически значимые эффекты фармакопунктуры по сравнению с обычным лечением, в том числе на пиковую скорость выдоха. Тем не менее, в других более строгих испытаниях эффекты фармакопунктуры на астму не были подтверждены, поэтому необходимы дальнейшие РКИ для оценки потенциальных преимуществ фармакопунктуры [43, 44].

Аэрофитотерапия (ароматерапия). Эфирные масла содержат комплекс природных летучих биологически активных веществ, определяющих аромат растений. Для большей части пациентов с астмой эфирные масла являются сильными раздражителями и могут усиливать бронхоспазм, поэтому научные медицинские рекомендации заключаются в отказе от использования ароматерапии у астматиков или по меньшей мере в крайне осторожном ее использовании.

Остеопатия и хиропрактика. Контролируемое исследование хиропрактической терапии позвоночника не выявило достоверных преимуществ этого лечения при астме. Эффективность других разновидностей мануальной терапии, включая остеопатию и кинезиотерапию, до сих пор не доказана.

Гомеопатия. Опубликованные исследования не дают никаких доказательств того, что гомеопатия как дополнение к обычной терапии превосходит плацебо в улучшении качества жизни детей с легкой и средней тяжести астмой в ПМСП [45]. Не получены соответствующие критериям доказательной медицины преимущества гомеопатии при аллергических риноконъюнктивитах [46–49]. Более того, при пыльцевой аллергии у пациентов наблюдается длительное обострение, препятствующее продолжению лечения [36].

Главным вопросом при использовании гомеопатии остается вопрос о том, являются ли высокие разведе-

дения гомеопатических препаратов плацебо или обладают специфическими эффектами [50, 51]. Современные гомеопаты утверждают, что даже если из раствора исчезла последняя молекула исходного вещества, память о ней остается. Но как можно гарантировать, что растворы настолько чисты, что не содержат хотя бы одну молекулу другого вещества? Если даже готовить лекарства в особо стерильных условиях, пыль, находящаяся в воздухе, несет в себе тысячи различных молекул биологического происхождения (бактерии, вирусы, грибки, клетки эпидермиса, выделения насекомых, метеоритную пыль и пр.). Каким образом во время поэтапного разведения и встряхивания образованный препарат распознает, какое из веществ и есть то самое? Откуда тысячи, миллионы молекул знают, что им нужно притаиться и стоять в стороне, пока то самое вещество не будет возведено в ранг исцеляющего? Впрочем, с помощью таких современных методов анализа структуры вещества, как спектроскопия, исследование ультрафиолетовым излучением, электронная микроскопия, какие-либо специфические или постоянные изменения в гомеопатически потенцированной воде так и не удалось обнаружить.

Витамины и минералы. Больным с астмой некоторые врачи рекомендуют множество различных витаминных комплексов, добавок, объясняя это тем, что их дефицит ведет к развитию болезни. Такое утверждение не имеет научного обоснования, поскольку контролируемых клинических исследований для такого подхода не проводилось. Однако при определенном стиле жизни, неправильном питании баланс витаминов может изменяться. Поэтому для больного астмой важно помнить, что основным источником витаминов и минералов для человека является пища.

Прочие методы. Данных об эффективности гипноза и внушения, натуropатии, поведенческой терапии, биологической обратной связи, применении ионизаторов, аюрведической медицины, пищевых добавок, включая терапию селеном, при лечении астмы либо мало, либо они противоречивы. В опубликованных исследованиях они не доказали своего превосходства над плацебо.

Заключение

Врач не может выступать в роли диктатора, и больной нередко выби-

рает те средства, которые ему нравятся. Кому-то приносит облегчение посещение гомеопата или экстрасенса. Эти методы основаны на убеждении или внушении, которые могут повлиять на симптомы, но не на фундаментальную суть аллергического процесса или бронхиальной астмы. Настроенный на успех человек ожидает чуда, а чуда не происходит из-за того, что неприемлемый метод лечения и отказ от назначенных врачом современных лекарств может спровоцировать обострение болезни.

Врачи аллергологи-иммунологи, работающие в рамках конвенциональной медицины, нуждаются в дополнительной информации в отношении обучения комплементарной медицине, поскольку нетрадиционная медицина в последние годы пользуется спросом населения. Ее применение может оказывать серьезное влияние на здоровье пациентов, как позитивное, так и негативное. Неформальные методы самообразования, такие как чтение книг и журналов, поиск в сети Интернет, контакты с практикующими врачами альтернативных направлений, не всегда целенаправленны, систематичны и надежны. Поэтому, вероятно, следует искать иные, более методологически организованные методы пополнения и совершенствования знаний врачей в этой области медицины. Однако большинство методов комплементарной медицины не прошли валидизацию и из-за отсутствия достаточного числа исследований и недоказанной эффективности не рекомендуются при бронхиальной астме и аллергии. ■

Литература

1. Sackett D. L., Richardson W. S., Rosenberg W., Heynes R. B. Evidence-Based Medicine: How to practice and teach EBM. Edinburgh etc.: Churchill Livingstone, 1997.
2. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine // JAMA. 1992; 268: 2420–2425.
3. Стратегия ВОЗ в области народной медицины 2002–2005 гг. Всемирная организация здравоохранения, Женева, 2001. WHO/EDM/TRM/2002.1.
4. Якуевич К. В. Стратегия создания комплексной системы медико-психолого-социальной помощи онкологическим больным в Республике Беларусь. Дисс. к. м. н. МАИТ, Минск, 2006, www.rak.by.
5. Коллиндж У. Альтернативная медицина. Оздоровление без лекарств. М.: Вече, АСТ, 1997. 416 с.

6. Паттерсон Р., Грэммер Л. К., Гринберг П. А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. Пер. с англ. под ред. А. Г. Чучалина (гл. ред.). М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. 768 с.
7. Власов В. В. Введение в доказательную медицину. М.: МедиаСфера, 2001, 392 с.
8. Башмакова Н. В., Башмакова Е. В., Юдина М. В., Бедрань Н. Н. Комплементарная медицина: за и против (взгляд врачей традиционной медицины) // Украинский гомеопатический ежегодник. 2002, т. 5, с. 75.
9. Ernst E., Cohen M. H., Stone J. Ethical problems arising in evidence based complementary and alternative medicine // J Med Ethics. 2004; 30: 156–159.
10. White House Commission on Complementary and Alternative Medicine Policy Chapter 2: Overview of CAM in the United States: Recent History, Current Status, And Prospects for the Future (March 2002). Архивировано из первоисточника 19 марта 2012 г. <http://whcscamp.hhs.gov/fr2.html>.
11. Ernst E. Complementary medicine: Common misconceptions // Journal of the Royal Society of Medicine. 1995, 88 (5): 244–247.
12. Joyce C. R. Placebo and complementary medicine // Lancet. 1994, 344 (8932): 1279–1281.
13. What is Complementary and Alternative Medicine (CAM)? National Center for Complementary and Alternative Medicine. Архивировано из первоисточника 19 марта 2012. <http://nccam.nih.gov/health/whatiscam>.
14. Astin J. A. Why patients use alternative medicine: Results of a national study // Journal of the American Medical Association. 1998; 279: 1548–1553.
15. Sood N., Burger N., Yoong J., Kopf D., Spreng C. Firm-level perspectives on public sector engagement with private healthcare providers: survey evidence from Ghana and Kenya // PLoS One. 2011; 6 (11), Nov. 23.
16. Peltó G. H., Armar -Klemesú M. Balancing nurturance, cost and time: complementary feeding in Accra, Ghana // Matern Child Nutr. 2011, Oct; 7 Suppl 3: 66–81.
17. Слема М. Альтернативная медицина: чего больше — пользы или вреда? // medpulse.ru.
18. Hernandez M. L. et al. Atopic asthmatic subjects but not atopic subjects without asthma have enhanced inflammatory response to ozone // J Allergy Clin Immunol. 2010, Sep; 126 (3): 537–544.
19. Ball P. Here lies one whose name is writ in water // Nature. 2007, 8 August.
20. Зорин Н. А. Заступническая молитва. Способна ли она помочь исцелению? (По материалам доказательной медицины) // Главный врач. 2003, № 6.
21. Vermandere M. et al. Spirituality in general practice: a qualitative evidence synthesis // Br J Gen Pract. 2011, Nov; 61 (592): 749–760.
22. Khoury A. et al. Living on a prayer: religious affiliation and trauma outcomes // Am Surg. 2012, Jan; 78 (1): 66–8.
23. Koenig H. G. Commentary: Why Do Research on Spirituality and Health, and What Do the Results Mean? // J Relig Health. 2012, Jan 19.
24. Van der Vaart S., Gijzen V. M., de Wildt S. N., Koren G. A systematic review of the therapeutic effects of Reiki // J Altern Complement Med. 2009, Nov; 15 (11): 1157–1169.
25. Ernst E. Distant healing—an «update» of a systematic review // Wien Klin Wochenschr. 2003, Apr 30; 115 (7–8): 241–245.
26. Abbot N. C. Healing as a therapy for human disease: a systematic review // J Altern Complement Med. 2000, Apr; 6 (2): 159–169.
27. Roberts L., Ahmed I., Hall S. Intercessory prayer for the alleviation of ill health (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software
28. Sox H. C. et al Comparative effectiveness research: Challenges for medical journals // Cochrane Database Syst Rev. 2010, Apr 27; 8.
29. Grelotti D. J., Kaptchuk T. J. Placebo by proxy // BMJ. 2011; 11 August, 343–345.
30. Bishop F. L., Jacobson E. E., Shaw J. R., Kaptchuk T. J. Scientific tools, fake treatments, or triggers for psychological healing: How clinical trial participants conceptualise placebos // Soc Sci Med. 2012, Mar; 74 (5): 767–774.
31. Hrobjartsson A., Kaptchuk T. J., Miller F. G. Placebo effect studies are susceptible to response bias and to other types of biases // J Clin Epidemiol. 2011, Nov; 64 (11): 1223–1229.
32. Wang X. et al. Placebo effect model in asthma clinical studies: longitudinal meta-analysis of forced expiratory volume in 1 second // European Journal of Clinical Pharmacology. 2012; Mar. 2.
33. GINA 2011. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2011. Update <http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html>.
34. ARIA. ALLERGIC RHINITIS AND ITS IMPACT ON ASTHMA GUIDELINES. 2010 — V. 9/8/2010. <http://www.whiar.org/Documents&Resources.php>.
35. Fulambarker A. et al. Effect of Yoga in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // American Journal of Therapeutics. 2012; 19 (2): 96–100.
36. Астафьева Н. Г. и соавт. Бронхиальная астма: лучшие рецепты народной медицины от А до Я. Изд. Олма медиа групп Фаворит букс, 2009. 256 с.
37. Chakravarty A. K. et al. Anti-Inflammatory Potential of Ethanolic Leaf Extract of Eupatorium adenophorum Spreng // Through Alteration in Production of TNF- α , ROS and Expression of Certain Genes/Evid Based Complement Alternat Med. 2011; Jun. 16.
38. Koffuor G. A., Amoateng P., Andey T. A. Immunomodulatory and erythropoietic effects of aqueous extract of the fruits of Solanum torvum Swartz (Solanaceae) // Pharmacognosy Res. 2011, Apr; 3 (2): 130–134.
39. Linde K., Barrett B., Wolkart K., Bauer R., Melchart D. Echinacea for preventing and treating the common cold // Cochrane Database Syst Rev. 2006, Jan 25; (1): CD000530.
40. Woelkart K., Linde K., Bauer R. Echinacea for preventing and treating the common cold // Planta Med. 2008, May; 74 (6): 633–637.
41. Shah S. A., Sander S., White C. M., Rinaldi M., Coleman C. I. Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis // Lancet Infect Dis. 2007, Jul; 7 (7): 473–780.
42. Linde K., Niemann K., Meissner K. Are sham acupuncture interventions more effective than (other) placebos? A re-analysis of data from the Cochrane review on placebo effects // Forsch Komplementmed. 2010, Oct; 17 (5): 259–264.
43. Park B. K., Cho J. H., Son C. G. Randomized clinical controlled trials with herbal acupuncture (Pharmacopuncture) in Korea — a systematic review // Journal of Korean Oriental Medicine. 2009; 30: 115–126.
44. Feng-Yan Shen et al. Effectiveness of Pharmacopuncture for Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis // Evid Based Complement Alternat Med. 2011; September 16.
45. White A., Slade P., Hunt C., Hart A., Ernst E. Individualised homeopathy as an adjunct in the treatment of childhood asthma: a randomised placebo controlled trial // Thorax. 2003, April; 58 (4): 317–321.
46. Gyorik S. A., Brutsche M. H. Complementary and alternative medicine for bronchial asthma: is there new evidence? // Curr Opin Pulm Med. 2004, Jan; 10 (1): 37–43.
47. Bellavite P., Ortolani R., Pontarollo F., Piasere V., Benato G., Conforti A. Immunology and homeopathy. 4. Clinical studies — part 1 // Evid Based Complement Alternat Med. 2006; 3: 293–301.
48. Bellavite P., Ortolani R., Pontarollo F., Piasere V., Benato G., Conforti A. Immunology and homeopathy. 4. Clinical studies part 2 // Evid Based Complement Alternat Med. 2006, Dec; 3 (4): 397–409.
49. Thompson E. A., Shaw A., Nichol J., Hollinghurst S., Henderson A. J., Thompson T., Sharp D. The feasibility of a pragmatic randomised controlled trial to compare usual care with usual care plus individualised homeopathy, in children requiring secondary care for asthma // Homeopathy. 2011, Jul; 100 (3): 122–130.
50. Siebenwirth J., Ludtke R., Remy W., Rakoski J., Borelli S., Ring J. Effectiveness of a classical homeopathic treatment in atopic eczema. A randomised placebo-controlled double-blind clinical trial // Forsch Komplementmed. 2009, Oct; 16 (5): 315–323.
51. Nuhn T., Ludtke R., Geraedts M. Placebo effect sizes in homeopathic compared to conventional drugs — a systematic review of randomised controlled trials // Homeopathy. 2010, Jan; 99 (1): 76–82.

Общеклиническое значение проблемы заболеваемости микозами стоп и их эффективного лечения (обзор)

Н. П. Малишевская, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ УрНИИ дерматовенерологии и иммунопатологии Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

Ключевые слова: микозы стоп, онихомикозы, дерматология, грибковые инфекции, миконосительство, дерматомицеты, общеклиническое значение, микогенная сенсибилизация, рецидивирующее течение, контагиозность, латентная заболеваемость, стертая форма, тербинафин.

За последние десятилетия микозы стоп стали важной клинической проблемой. По данным ВОЗ около 1/3 населения Земли страдает грибковыми заболеваниями, из них самые частые — микозы стоп, заболеваемость которыми растет [1, 2]. Результаты крупнейшего международного научного медицинского исследования (проект «Ахиллес»), посвященного изучению распространенности грибковой и негрибковой патологии стопы среди населения европейских государств (включая Россию) и 6 стран Юго-Восточной Азии, показали, что грибковые инфекции занимают 1-е место (34,5%) среди всей выявленной патологии стопы. При этом удельный вес больных с микозами стоп по обращаемости к семейным врачам составляет 22,3%, к дерматологу — 29% [3].

В Российской Федерации (РФ) в 2010 году было зарегистрировано 220,6 тысяч новых больных с микозом стоп и кистей, в том числе 58,1% — с онихомикозом. Уровень заболеваемости населения микозом стоп и кистей в различных федеральных округах России значительно варьирует: от 283,6 случаев на 100 тыс. населения в Северо-Западном ФО до 71,2 — в Северо-Кавказском (табл.).

Еще более выраженная вариабельность показателей заболеваемости отмечается в различных субъектах РФ: от 0,3 случаев на 100 тыс. населения в республике Тыва, до 532,6 —

Таблица
Заболеваемость микозами стоп, кистей и онихомикозом в 2010 г. (по данным статистических материалов ФГБУ «Центральный НИИ организации и информации» Минздравсоцразвития России, М., 2011)

Субъекты Российской Федерации	Микозы стоп и кистей		В том числе онихомикозы	
	Число случаев	На 100 тыс. населения	Число случаев	На 100 тыс. населения
Российская Федерация	220 612	155,5	128 132	90,3
Центральный ФО	84 022	226,4	52 100	140,4
Северо-Западный ФО	38 109	283,6	22 779	169,5
Южный ФО	10 653	77,7	5517	40,2
Северо-Кавказский ФО	6594	71,2	3164	34,2
Приволжский ФО	31 769	105,5	16 620	55,2
Уральский ФО	19 616	159,7	10 735	87,4
Сибирский ФО	17 436	89,1	11 221	57,4
Дальневосточный ФО	12 413	192,7	5996	93,1

в Новгородской области. Несомненно, географические особенности проживания той или иной популяции могут отражаться на уровне заболеваемости микозом стоп и онихомикозом. Однако даже в пределах одного федерального округа в различных субъектах РФ заболеваемость значительно варьирует: в Северо-Западном ФО коэффициент вариабельности показателей (max/min) составляет 41,9, в Северо-Кавказском, Приволжском, Уральском находится в диапазоне 13,8–17,8, в Центральном, Южном и Дальневосточном — в пределах 8,9–11,7.

Если ориентироваться только на официально зарегистрированные случаи заболевания, то микозом стоп и онихомикозом болеет лишь около 0,15% населения Российской Федерации. Однако истинная распространенность микоза стоп среди населения большинством

исследователей признается гораздо большей, чем официально регистрируемая, так как значительное число больных в силу ряда причин не обращается за медицинской помощью, особенно лица пожилого возраста. Имеет место и отсутствие регистрации выявленных больных. Это подтверждают данные целевых обследований различных профессиональных контингентов (металлургов, военнослужащих, шахтеров и др.), среди которых распространенность микоза стоп (включая онихомикоз) достигает 40–80%.

Частота микоза стоп значительно выше, чем в среднем в популяции, у населения старше 60 лет, среди больных сахарным диабетом, у пациентов с иммунодепрессией [4–6].

Распространенность микозов стоп у пациентов с выявленным метаболическим синдромом составляет около

55%. При этом микотическая инфекция у больных метаболическим синдромом поражает несколько анатомических областей [7].

Достаточно высока заболеваемость микозами у пациентов с болезнями соединительной ткани. При этом более чем у 70% больных с данной патологией отмечают длительное рецидивирующее течение микоза, резистентность к проводимому лечению, возможно обусловленную проведением базисной терапии основного заболевания кортикостероидами и антибиотиками [8].

Актуальной проблемой является миконотительство и скрытая (латентная) заболеваемость микозом стоп. Стертые формы микоза стоп, когда имеются минимальные клинические проявления, часто расцениваются пациентами как обычная сухость и физиологический гиперкератоз кожи подошв или «опрелость» межпальцевых промежутков стоп. Пациенты самостоятельно пытаются устранить эти симптомы, в течение длительного времени безрезультатно используя косметические смягчающие и увлажняющие средства, оставаясь при этом не только инфицированными, но и источником инфекции.

Нередко микоз стоп не диагностируется у больных с хроническими заболеваниями кожи: псориазом, роговой и дисгидротической экземой, ихтиозом, различными видами кератодермий. Так, обследование 172 больных аутосомно-доминантным ихтиозом в возрасте от 21 до 60 лет показало, что у 37,2% больных на коже стоп при лабораторном культуральном исследовании были выделены грибы (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*). Чаще у этих пациентов диагностировалась сквамозно-гиперкератическая форма микоза стоп (85,9%), но у каждого седьмого пациента (14,1%) была стертая форма с минимальными клиническими проявлениями [9].

Результаты исследований показывают, что грибковая колонизация кожи часто выявляется у больных с псориазом, при этом при ограниченных формах преобладает *Malassezia furfur* — 46,6% и *Candida* spp. — 28,5%, их ассоциация встречается у 19,5% больных, мицелиальные дерматомицеты выявляются в 5,4% случаев. При тяжелых формах псориаза в 95% случаев отмечается смешанная грибковая колонизация, часто ассоциированная с *Staphylococcus aureus* (47,7%). Нередко

у больных псориазом грибковая инфекция приобретает генерализованный характер [10]. Так, при обследовании 124 больных псориазом с поражением ногтевых пластинок микроскопически грибы были выявлены в 64,5% случаев, культурально — в 61,3%. Изолированный рост *T. rubrum* наблюдался у 48,8% пациентов, смешанный (дерматомицеты, дрожжевая и/или плесневая флора) — в каждом втором случае (51,2%) [11]. По мнению исследователей грибково-бактериальные ассоциации поддерживают хроническое воспаление в области псориазных высыпаний, приводят к затяжному течению болезни, сокращению сроков стабильной ремиссии [12].

У больных наследственными кератомами грибы выявляются в 53% случаев, с приобретенными (в том числе с климатической кератодермией, являющейся «фенокопией микоза стоп») — у 51% пациентов [13].

Рассматривая проблему микоза стоп, следует принимать во внимание не только ее эпидемиологическую роль (большую распространенность и контагиозность), но и общеклиническое значение грибкового поражения кожи.

Эпидермис — главный барьер на пути «пассивной» инвазии грибов. Дерматомицеты — кератофильные грибы, и их проникновение в кожу является результатом ферментативного разрушения кератина. Основным фактором патогенности является способность *T. rubrum* продуцировать кератиназы — ферменты, позволяющие этим грибам утилизировать кератин. Кроме того, содержащиеся в клеточной стенке дерматомицетов маннаны способны ингибировать некоторые иммунные реакции, что предотвращает уничтожение этих возбудителей инфекции [1].

В последнее десятилетие установлено, что дерматомицеты, в т. ч. *T. rubrum*, являющийся наиболее частым патогеном, вызывающим микоз стоп, образуют различные протеазы, способные разрушать гамма-глобулины, фибронектин, кератин и фибриллярный белок — коллаген [14].

Серьезной общеклинической проблемой является развитие аллергии к грибам. По данным подкомитета по номенклатуре Международного союза иммунологических обществ (IUIS) общее количество зарегистрированных аллергенов достигло 489, из них 86 (17,6%) — аллергены грибов, в том числе *T. rubrum* (2), *Candida albicans* (2),

Malassezia sympodialis (11) [www.allergen.org].

Уровень микогенной сенсибилизации населения весьма значителен и варьирует от 5% до 46% в различных популяционных группах. Аллергены грибов, обладающие протеолитической активностью, являются завершенными аллергенами, способными к преодолению иммунологической толерантности, т. е. самостоятельно преодолевающими защитные барьеры организма. Секретируемые дерматомицетами протеазы, являясь антигенными структурами, вызывают клеточно-опосредованную и гуморальную реакцию, вызывая развитие гиперчувствительности немедленного и замедленного типа. Несмотря на ярко выраженную «агрессивность» грибных аллергенов, существуют сдерживающие факторы, позволяющие здоровому организму переносить естественный фон микоаллергенов. Однако в случае повышенной аллергической нагрузки или при развитии атопических состояний риск микогенной сенсибилизации существенно возрастает [15, 16].

Исследования последних лет [17] показали, что с кожи больных атопическим дерматитом, которые в качестве наружных средств часто используют глюкокортикостероиды, выделяются 4 вида дрожжей рода *Malassezia*. При этом на всех питательных средах, содержащих кортикостероиды, численность колоний была достоверно более высокой и превышала контроль на 3–5 порядков. Степень колонизации гриба у больных атопическим дерматитом на пораженной коже (10^4 – 10^8) была значительно выше, чем в непораженной (10^7 – 10^5) и у здоровых (10^1 – 10^2). Кроме того, было установлено, что у больных с атопическим дерматитом, сенсибилизированных к *Malassezia* spp., обнаружены специфические IgE > 0,35 kuA/l, кожный процесс протекал тяжелее, межрецидивный период был короче, отсутствие эффекта от применения традиционной терапии чаще, обострение атопического дерматита в связи с приемом антибиотиков наблюдали только у сенсибилизированных, чаще регистрировали поверхностный кандидоз кожи и/или слизистых и другие атопические заболевания (бронхиальная астма и аллергический ринит), а уровень общих IgE был в 2,4 раза выше. Полученные данные являются доказательством необходимости включения в комплексную терапию больных атопическим

дерматитом топических антимикотиков, подавляющих гиперколонизацию кожи и слизистых условно-патогенной микробиотой.

Микогенная сенсibilизация является наиболее отягощающим фактором atopической бронхиальной астмы [18].

Обследование 858 больных с различными аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, atopический дерматит, аллергический ринит), проведенное в НИИ медицинской микологии (г. Санкт-Петербург), показало, что у больных с микогенной аллергией уровень общего IgE был достоверно выше по сравнению с больными без микогенной аллергии. Это коррелировало со сниженной продукцией интерферона-альфа, а также более тяжелым течением основного заболевания и более частыми простудными заболеваниями [19].

Многочисленные клинические и эпидемиологические исследования установили достоверную связь микоза стоп и рожистого воспаления, а также показали, что микоз стоп является одним из ведущих факторов риска, способствующих развитию рецидивирующего рожистого воспаления нижних конечностей [20, 21]. Результаты исследования, проведенного на базе госпиталя Henri-Mondor в Париже, также доказали, что микоз стоп по значимости занимает 4-е место после таких факторов риска развития рожистого воспаления, как нарушение целостности кожного покрова, хроническая венозная недостаточность, лимфостаз [22].

Наличие микоза стоп у больных с рожистым воспалением нижних конечностей затягивает течение инфекционного процесса, замедляет репарацию в очаге воспаления, увеличивает продолжительность общетоксических симптомов [23]. Установлено, что лечение микоза стоп играет достоверно значимую роль и в профилактике рецидивирования рожистого воспаления. При этом показано, что чем раньше начато антимикотическое лечение по поводу микоза стоп, тем длительнее ремиссия. Авторы рекомендуют больным с рецидивирующим более 2 раз в год рожистым воспалением нижних конечностей проводить периодическое микотическое обследование для исключения грибковой инфекции стоп [21].

Таким образом, результаты приведенных исследований свидетельствуют о том, что микозы стоп представляют

собой не только эпидемиологическую и эстетическую проблему, но и имеют весьма значимое клиническое значение.

Несмотря на наличие широкого арсенала современных системных наружных противогрибковых средств, лечение микоза стоп не всегда эффективно. Одной из возможных причин этого является рост устойчивости грибов к противогрибковым препаратам. Однако значительно чаще причинами неудач терапии и рецидивов микозов стоп являются нерациональное лечение, сопутствующая эндокринная и иммунная патология, метаболические, нейротрофические и микроциркуляторные нарушения, а также недостаточный уровень личной гигиены пациентов и невыполнение необходимых противоэпидемических мероприятий (противогрибковой обработки обуви) [1, 4, 24, 25].

Общепризнано, что залог эффективной терапии определяется тремя составляющими: точным диагнозом, рационально подобранной терапией и комплаентностью [25]. Однако наиболее частой причиной неэффективного лечения микоза стоп является несоблюдение пациентами рекомендаций врача. Каждый третий пациент, зная, что у него грибковое заболевание стоп, считает его несерьезным «состоянием» и не лечится, 68% не верят в эффективность терапии, а 55% — высказывают неудовлетворенность от ранее проведенного лечения. Пациенты часто не соблюдают режим лечения, только 20% продолжают лечение в течение одной недели, более 70% прекращают лечение при исчезновении клинических симптомов и не приходят на контроль излеченности.

По данным метаанализа (Cochrane Review) одним из наиболее эффективных современных противогрибковых препаратов является тербинафин (Ламизил), относящийся к группе аллиламинов. Тербинафин обладает наибольшей активностью в отношении всех видов дерматофитов, ряда дрожжевых и плесневых грибов. За счет подавления скваленэпоксидазы тербинафин блокирует образование эргостерола в клеточной стенке гриба, что обеспечивает фунгицидный эффект [1, 26].

Значительно расширяет возможности лечения грибковых поражений стоп разнообразие наружных форм тербинафина: Ламизил спрей, Ламизил Дермгель, Ламизил крем и пленко-

образующий раствор Ламизил Уно. Это позволяет в зависимости от индивидуальной клинической ситуации выбрать оптимально подходящий наружный препарат и сделать лечение максимально комфортным. Ламизил спрей обеспечивает высокую эффективность даже при лечении осложненных вторичной инфекцией и аллергическими высыпаниями клинических форм микоза и, кроме того, он может быть применен для профилактики и обработки обуви. Ламизил крем помимо противогрибкового эффекта способствует восстановлению функционального состояния кожи (нормализации pH и уровня гидратации кожи подошв), эпителизации поверхностных и глубоких трещин.

Результаты рандомизированного двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования, выполненного в 54 центрах Франции и Германии по изучению эффективности и безопасности Ламизила Уно, показали, что после нанесения пленкообразующего противогрибкового раствора пленка сохраняется на коже стоп более 72 часов и обеспечивает пролонгированное поступление тербинафина в роговой слой. При этом однократное применение Ламизила Уно обеспечивает концентрацию тербинафина, превышающую его фунгицидную концентрацию, которая сохраняется в течение 13 дней. Однократное нанесение инновационной формы препарата обеспечивает комплаентность и, по оценке врачей, хорошую и очень хорошую клиническую эффективность в 72% случаев, по оценке пациентов — у 75% больных [27].

Опыт применения пленкообразующего раствора Ламизил Уно отечественными специалистами также свидетельствует о его высокой эффективности после однократного применения этой уникальной лекарственной формы: через 14 дней у пациентов отсутствовали клинические симптомы микоза стоп, микроскопическое исследование дало отрицательные результаты уже на 7-й день, а также через 28 дней [28, 29].

Таким образом, на основании анализа отечественных и зарубежных публикаций, отражающих результаты современных исследований, можно с полным основанием утверждать, что проблема заболеваемости микозом стоп не ограничивается ее эпидемиологическим значением. С каждым годом появляются новые научные данные, подтверждающие ее общеклиническое значение.



БЕСПОЩАДЕН

КО ВСЕМ ВИДАМ ГРИБКА СТОПЫ!

Реклама
П № 013964/01 от 06.08.2010



ЛАМИЗИЛ®

NOVARTIS

ООО «Новартис Консьюмер Хелс»
123317, г. Москва, Пресненская наб., д. 10,
тел.: (495) 969-21-65, факс: (495) 969-21-66

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

* Foye В и др., Спектр противогрибковой активности и механизм действия тербинафина. Анналы Совр. Фармакотерапии; В: 275-87, 199 Биохимические механизмы резистентности к тербинафину некоторых штаммов грибка Trichophyton rubrum, 41-ая Междисцп. Конф. Антимик. Агентов и Химиотерапии, Чикаго 2001

В связи с этим активное выявление инфицированных грибами пациентов, особенно среди вышеуказанных контингентов риска, активный подход к полной санации с использованием эффективных и безопасных антимикотиков, проведение противоэпидемических мероприятий будет способствовать снижению общей инфекционной нагрузки на население. ■

Литература

1. Климко Н. Н. Микозы: Диагностика и лечение. Рук-во для врачей. М.: Премьер МТ, 2007. 336 с.
2. Некрасова Е. Г., Дубенский В. В., Белякова Н. А., Егорова Н. Е. Факторы, влияющие на развитие микозов стоп у больных сахарным диабетом // Проблемы медицинской микологии. 2011. Т. 13. № 3. С. 34–38.
3. Сергеев А. Ю., Бучинский О. И., Мокина Е. В., Жарикова Н. Е. Проект «Ахиллес»: эпидемиология стопы и онихомикозов в конце XX века // Росс. журн. кожных и венерических болезней. 2002. № 5. С. 47–50.
4. Потеев Н. Н. Онихомикоз. М., 2009. 92 с.
5. Котрехова Л. П. Сахарный диабет и онихомикоз стоп. Этиология, клиника, лечение // Вестник дерматол. венерол. 2008. № 6. С. 89–93.
6. Mauser P., Freund V. et al. Toenail onychomycosis in diabetic patients: issues and management // American Journal of Clin. Dermatol. 2009. Vol. 10, № 4. P. 211–220.
7. Шамли Н. Б., Разнатовский К. И. Особенности онихомикозов кистей/стоп у больных метаболическим синдромом // Проблемы медицинской микологии. 2011. Т. 13. № 4. С. 26–28.
8. Новикова Л. А., Бялик Л. Р., Донцова Е. В. Опыт применения крема «Залаин» в лечении микозов гладкой кожи у пациентов с заболеваниями соединительной ткани // Проблемы медицинской микологии. 2009. Т. 11. № 2. С. 103.
9. Фризин В. В., Глушко Н. И., Фризин Д. В., Боровкова Д. А. Некоторые особенности микотической инфекции у больных аутоиммунно-доминантным ихтиозом // Проблемы медицинской микологии. 2009. Т. 11. № 2. С. 121.
10. Чащин А. Ю., Кузнецова Н. П., Афанасьева И. Г., Богданова Н. А. Некоторые эпидемиологические и клинические особенности онихомикозов у дерматологических больных // Проблемы медицинской микологии. 2011. Т. 13. № 2. С. 119.
11. Васильева Н. В., Чилина Г. А., Свиридова К. В. Онихомикоз у больных псориазом // Проблемы медицинской микологии. 2009. Т. 11. № 2. С. 61–62.
12. Файзуллина Е. В., Файзуллин В. А., Бригаднова А. Ю. Особенности микробного состава и микотическая колонизация кожи при псориазе // Проблемы медицинской микологии. 2009. Т. 11. № 2. С. 120.
13. Васенова В. Ю., Бутлов Ю. С. Причинные факторы увеличения числа больных онихомикозами // Проблемы медицинской микологии. 2005. Т. 7. № 2. С. 46–47.
14. Пупкова М. А. Определение кератинолитической активности некоторых микромицетов (обзор) // Проблемы медицинской микологии. 2010. Т. 12. № 2.
15. Аак О. В. Аллергены грибов. Особенности микогенной сенсибилизации // Проблемы медицинской микологии. 2005. Т. 7. № 2. С. 12–16.
16. Соболев А. В., Фролова Е. В., Аак О. В., Филиппова Л. В., Учеваткин А. Е., Шкоруба М. Л. Особенности иммунореактивности у больных с микогенной аллергией // Проблемы медицинской микологии. 2009. Т. 11. № 2. С. 111–112.
17. Мокроносова М. А., Глушакова А. М., Голышева Е. В., Желтикова Т. М. Влияние топических препаратов на численность дрожжей рода *Malassezia* // Проблемы медицинской микологии. 2011. Т. 13. № 2. С. 93.
18. Аак О. В., Соболев А. В. Роль грибов при бронхиальной астме // Проблемы медицинской микологии. 2011. Т. 13. № 4. С. 12–14.
19. Кливитская Н. А., Соколова Т. В. Атопический дерматит и сенсибилизация к липофильным дрожжам рода *Malassezia* // Проблемы медицинской микологии. 2009. Т. 11. № 2. С. 80.
20. Roldan Y. B., Hartung C. Erysipelas and tinea pedis. Servicio de Medicina Interna, Hospital Jose' Ignacio Baldo', Algonal, Caracas, Venezuela // Mycoses. 2000. Vol. 43, № 5. P. 181–183.
21. Лак Е. Ю., Корышева В. Г., Чилина Г. А., Игнатова С. М. Влияние антимикотической терапии на рецидивирование рожистого воспаления нижних конечностей у больных с микозами стоп // Проблемы медицинской микологии. 2010. Т. 12. № 2. С. 23–28.
22. Roujeau J. C., Sigurgeirsson B., Korting H. C. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study. Service de Dermatologie, Ho'pital Henri-Mondor, Cre'teil, France // Dermatology. 2004. Vol. 209, № 4. P. 301–307.
23. Smolle J. H., Kahofer P., Pfaffenthaler E. Risk factors for local complications in erysipelas // Hautarzt. 2000. Vol. 51. № 1. P. 14–18.
24. Хамаганова И. В., Карамова А. Э., Кальменсон В. В. Резистентность к противогрибковым препаратам: решение проблемы. Учебно-методическое пособие. 2006. 20 с.
25. Котрехова Л. П., Пиотровская И. В., Чурбанова М. Г., Полухина О. Э. Три составляющие эффективной терапии микоза стоп // Проблема медицинской микологии. 2011. Т. 13. № 2. С. 85.
26. Hill S., Thomas R., Smith S., Finlay A. Исследование фармакокинетики 1% крема Ламизил при местном применении // Вестн. дерматол. венерол. 2011. № 3. С. 120–124.
27. Ortonne J. P., Korting H. C., Viguie-Viguie-Vallanet C. et al. Efficacy and safety of a new single-dose terbinafine 1% formulation in patients with tinea pedis (athlete's foot): a randomised, double-blind, placebo-controlled study // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006; 20: 1307–1313.
28. Абидова З. М. Спрей «Ламизил» в лечении микоза стоп // Пробл. мед. микологии. 2009. Т. 11. С. 48.
29. Буравкова А. Г., Новикова Л. А., Демьянова О. Б., Полуэктова Т. Е. Опыт применения «Ламизила-УНО» в терапии больных микозами стоп // Проблемы медицинской микологии. 2009. Т. 11. № 2. С. 60.



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

3 – 5 ОКТЯБРЯ

МОСКВА 2012 ГОДА

г. Москва
Деловой центр «Амбер Плаза»
ул. Краснопротарская, 36

Регистрация на сайте
www.prostudaigripp.com

В преддверии Конгресса, намеченного на осень 2013 года, 03 – 05 октября 2012 года состоится Научно-Практическая конференция «Простуда и Грипп»

Конгресс и Конференция будут проводиться при поддержке Национального научного общества инфекционистов (www.nnoi.ru), и Научного информационного центра по профилактике и лечению вирусных инфекций (www.virinfo.ru).

Технический организатор: ООО «Алмед»

По вопросам участия в Конференции:
Тел. / Факс: +7 (499) 264 22 88
E-mail: info@prostudaigripp.com

Дополнительная информация на сайте: www.prostudaigripp.com

В рамках Конференции состоится специализированная медицинская Выставка

Мастоцитоз:

клинические проявления, методы диагностики и тактика ведения пациентов

Ю. Г. Халиулин, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России, Кемерово

Ключевые слова: пролиферация тучных клеток, дети, взрослые, системный мастоцитоз, инфильтрация, зуд, флашинг, высыпания, мастоцитомы, пигментная крапивница, симптом Дарье, генные мутации, гематологическая патология.

Мастоцитоз — это группа заболеваний, обусловленных накоплением и пролиферацией тучных клеток в тканях [1]. Впервые его описали E. Nettleship и W. Tay в 1869 г. как хроническую крапивницу, оставляющую после себя бурые пятна. В 1878 г. A. Sangster предложил для обозначения подобных высыпаний термин «пигментная крапивница». Природа этих высыпаний была выявлена в 1887 г. немецким дерматологом P. Unna в результате гистологических исследований. В 1953 г. R. Degos ввел термин «мастоцитоз».

Мастоцитоз — довольно редкая болезнь. В РФ на 1000 пациентов приходится 0,12–1 случая мастоцитоза [2]. Детские дерматологи видят таких пациентов чаще. Так, в международном руководстве по дерматологии «Andrews' Diseases of the Skin. Clinical Dermatology» указывают на соотношение 1 случай на 500 пациентов детского возраста [3]. Возможно, в РФ имеет место гиподиагностика мастоцитоза. Оба пола поражаются одинаково часто. На долю мастоцитоза у детей приходится значительная часть, причем у детей мастоцитоз, как правило, ограничивается поражением кожи, а у взрослых чаще развивается системный мастоцитоз (СМ). Знание проявлений СМ и тактики ведения таких пациентов помогает предотвратить возможные серьезные осложнения, которые могут сопровождать не только агрессивный СМ, но и кожный, не системный мастоцитоз, протекающий доброкачественно. К таким осложнениям относятся анафилаксия,

крапивница и ангионевротический отек, гастроинтестинальные нарушения и др.

Биология тучных клеток и этиопатогенез мастоцитоза

Этиология болезни неизвестна. Тучные клетки были впервые описаны P. Ehrlich в 1878 г. и названы так из-за особой окраски крупных гранул. Внешний вид этих гранул привел к ошибочному мнению ученого о том, что они существуют, чтобы кормить окружающие ткани (отсюда название клеток «Mastzellen», от немецкого Mast, или «откорм» животных). В настоящее время тучные клетки рассматриваются как очень мощные клетки иммунной системы, участвующие во всех воспалительных процессах и, особенно, IgE-опосредованных механизмах.

Тучные клетки широко распространены почти во всех органах. Они близко расположены к кровеносным и лимфатическим сосудам, периферическим нервам и эпителиальным поверхностям, что позволяет им выполнять различные регуляторные, защитные функции и участвовать в воспалительных реакциях. Тучные клетки развиваются из плюрипотентных клеток-предшественников костного мозга, экспрессирующих на своей поверхности антиген CD34. Отсюда они рассеиваются в виде предшественников и подвергаются пролиферации и созреванию в определенных тканях. Нормальное развитие тучных клеток требует взаимодействия между фактором роста тучных клеток, цитокинов и рецепторов с-KIT, которые экспрессируются на тучных клетках в различных стадиях их развития. Фактор роста тучных клеток связывает белковый продукт протоонкогена с-KIT. В дополнение к стимуляции пролиферации тучных клеток, фактор их роста стимулирует

разрастание меланоцитов и синтез меланина. С этим связана гиперпигментация высыпаний на коже при мастоцитозе. Тучные клетки могут быть активированы IgE-опосредованными и не-IgE-зависимыми механизмами, в результате чего высвобождаются различные химические медиаторы, которые накапливаются в секреторных гранулах; одновременно происходит синтез мембранных липидных метаболитов и воспалительных цитокинов (триптаза, гистамин, серотонин; гепарин; тромбосан, простагландин D2, лейкотриен C4; фактор активации тромбоцитов, фактор хемотаксиса эозинофилов; интерлейкины-1, 2, 3, 4, 5, 6; а также др.) [4]. Эпизодическое высвобождение медиаторов из тучных клеток, которые подверглись чрезмерной пролиферации, приводит к широкому спектру симптомов. Такая гиперпролиферация может представлять собой реактивную гиперплазию или опухолевый процесс. Нарушения рецепторов с-KIT или избыточная продукция их лигандов, возможно, приводят к неупорядоченной клеточной пролиферации. Мутация в локусе гена с-KIT вызывает конституциональную активацию и усиление его экспрессии на тучных клетках. Считается, что именно такая клональная пролиферация играет основную роль в патогенезе мастоцитоза [5].

Известны два типа мутаций, ведущих к развитию мастоцитоза у взрослых: мутация протоонкогена с-KIT (чаще всего) и другие мутации (табл. 1). Белок этого гена — трансмембранный рецептор тирозинкиназы (CD117), лиганд которого является фактором стволовых клеток (фактор роста тучных клеток). Мутация в кодоне 816 названного протоонкогена ведет к опухолевой трансформации тучных клеток. Изредка

Таблица 1

KIT-мутации, определяемые у больных мастоцитозом		
KIT-мутации	Вариант мастоцитоза (частота встречаемости)	Другие заболевания, не связанные с тучными клетками
D816V	СМ (70–90%)	ЖКОС (< 1%), ОМЛ (< 5%), опухоли из зародышевых клеток (10–20%)
	КМ (10–30%)	
D816Y	СМ (< 5%)	
	КМ (< 5%)	
D816F*	СМ (< 5%)	
	КМ (< 5%)	
D816H	СМ (< 5%)	Опухоли из зародышевых клеток (5–10%)
R815K*	КМ (< 1%)	
I817V	СМ (< 1%)	
D820G	СМ (< 1%)	
E839K*	КМ (< 1%)	
V533D*	КМ (< 1%)	
V560G	СМ (< 1%)	ЖКОС (< 5%)
V559A*	КМ (< 1%)	
F522C**	СМ (< 1%)	
del419**	СМ, семейный тип (< 1%)	ЖКОС, семейный тип (< 1%)
K509I**	СМ, семейный тип (< 1%)	
A533D*,**	СМ, семейный тип (< 1%)	

СМ — системный мастоцитоз; КМ — кожный мастоцитоз; ЖКОС — желудочно-кишечная опухоль стромы; ОМЛ — острый миелолейкоз; * — описано только у детей; ** — мутация зародышевых клеток.

можно обнаружить и другие мутации с-KIT [1] (табл. 1).

Другая мутация может происходить в хромосоме 4q12 в виде делеции этого участка хромосомы. Это приводит к патологическому сближению (юкстапозиции) гена рецептора альфа фактора роста, продуцируемого тромбоцитами, и гена FIP1L1. В результате слияния этих генов происходит активация гемопоэтических клеток и гиперпролиферация тучных клеток и эозинофилов. Эта же мутация обуславливает развитие гиперэозинофильного синдрома.

У детей редко наблюдаются вышеуказанные генные мутации. Заболевание, как правило, не имеет семейный характер, за исключением редких случаев аутосомно-доминантного типа наследования с пониженной экспрессивностью (табл. 1). Мастоцитоз у детей связан со спонтанными случаями цитокин-обусловленной гиперплазии тучных клеток, мутациями гена с-KIT, отличных от кодона 816, или с другими до сих пор неизвестными мутациями.

Согласно Консенсусу по стандартам и стандартизации мастоцитоза 2005 г. [1], в биоптате следует определить такие маркеры, как:

1) CD2 — Т-клеточный поверхностный антиген (в норме содержится

на Т-лимфоцитах, естественных киллерах, тучных клетках). Отсутствие этого антигена на тучных клетках говорит о том, что инфильтрация тучными клетками не связана с мастоцитозом;

2) CD34 — маркер адгезивной молекулы, экспрессированный на тучных клетках, эозинофилах, стволовых клетках;

3) CD25 — альфа-цепь интерлейкина-2, экспрессируется на активированных В- и Т-лимфоцитах, на некоторых опухолевых клетках, включая тучные клетки. CD25 является маркером СМ;

4) CD45 — общий лейкоцитарный антиген, присутствующий на поверхности всех представителей кроветворных рядов, кроме зрелых эритроцитов. В норме находится на поверхности тучных клеток;

5) CD117 — трансмембранный рецептор с-KIT, находится на поверхности всех тучных клеток;

6) антитела к триптазе.

Классификация мастоцитоза

Современная классификация мастоцитоза была предложена С. Akin и D. Metcalfe, которая считается классификацией ВОЗ (2001 г.) (табл. 2) [3].

Таблица 2

Классификация мастоцитоза (ВОЗ, 2001)	
1	Кожный мастоцитоз
2	Вялотекущий (индолентный) СМ
3	СМ, ассоциированный с гематологическим заболеванием (не тучных клеток)
4	Агрессивный СМ
5	Лейкемия тучных клеток (лейкемический СМ)
6	Саркома тучных клеток
7	Внекожная мастоцитома

Клиника и диагностика мастоцитоза

Различают кожный и системный мастоцитоз. Кожной формой страдают преимущественно дети и редко — взрослые. Детский мастоцитоз делят по распространенности на следующие три категории: самая частая форма (60–80% случаев) — пигментная крапивница; реже (10–35%) наблюдаются случаи солитарной мастоцитомы; еще более редкие формы — диффузный кожный мастоцитоз или телеангиэктатический тип. Заболевание возникает обычно в течение первых двух лет жизни ребенка (75% случаев). К счастью, кожный мастоцитоз у детей склонен к спонтанному регрессу [2]. Значительная часть взрослых пациентов имеет СМ, так как типично они имеют клональную пролиферацию тучных клеток из костного мозга. Среди взрослых с СМ, не ассоциированным с гематологическим заболеванием, 60% имеют вялотекущее заболевание и 40% — агрессивный мастоцитоз (такие пациенты обычно не имеют кожных проявлений). Симптомы СМ определяются в зависимости от локализации инфильтратов и медиаторов, выбрасываемых тучными клетками, и включают: зуд, флашинг (внезапное покраснение кожи, особенно лица и верхней части туловища), уртикарию и ангионевротический отек, головные боли, тошноту и рвоту, приступообразные боли в животе, диарею, язву 12-перстной кишки и/или желудка, мальабсорбцию, астмоподобные симптомы, предобморочные и обморочные состояния, анафилаксию. Эти симптомы могут возникать спонтанно или быть результатом факторов, способствующих дегрануляции тучных клеток (например, употребление алкоголя, морфина, кодеина или трение больших участков кожи). Нередко у таких больных укусы насекомых могут вызвать анафилаксию. Гиперреактивность на некоторые неспецифические факторы (например, прием Аспирина и других нестеро-

идных противовоспалительных средств, холод, контакт с водой), вызывающие выраженные проявления острой рецидивирующей или хронической уртикарии, могут быть также проявлением СМ. В крови у таких пациентов нет повышения уровня общего IgE и редко обнаруживают специфические IgE-антитела, поскольку у таких больных аллергия может быть не чаще, чем у общей популяции. В то же время стабильно повышенный уровень триптазы в крови является признаком СМ. Так как тучные клетки продуцируют гепарин, это может приводить к носовым кровотечениям, кровавой рвоте, мелене, экхимозам. У больных с СМ чаще встречаются спонтанные переломы вследствие остеопороза. Вероятно, остеопороз обусловлен нарушением баланса между остеобластами и остеокластами в сторону активизации последних под действием гепарина [6].

Некоторые авторы предлагают включить еще одно заболевание в классификацию мастоцитоза — «мастоцитоз костного мозга». При этом изолированном варианте мастоцитоза наблюдается невысокое содержание тучных клеток в других тканях, низкий уровень триптазы в крови и хороший прогноз. Предположить это заболевание можно в случаях необъяснимых признаков анафилаксии, остеопороза неясной этиологии, необъяснимых неврологических и конституциональных симптомов, необъяснимых язвах кишечника или хронической диареи [1].

Дифференциальный диагноз мастоцитоза очень широк и зависит от проявлений заболевания (табл. 3) [7].

Более подробно остановимся на кожной форме мастоцитоза.

Кожный мастоцитоз

Обычно диагноз кожного мастоцитоза не вызывает затруднений у опытного дерматолога. Однако автор статьи неоднократно встречался с ошибочной диагностикой этого заболевания как у детей, так и у взрослых. Кожный мастоцитоз у детей проявляется в трех формах: солитарная мастоцитоза; пигментная крапивница и диффузный кожный мастоцитоз (последний наблюдается крайне редко). Возможно сочетание этих форм у одного и того же ребенка. У детей, как правило, диагноз ставят на основании клинической картины, без гистологического исследования. Это оправдано тем, что у детей кожный мастоцитоз обычно проходит самопроизвольно в течение нескольких лет. Однако, поскольку речь идет о пролиферативном заболевании гема-

Дифференциальный диагноз мастоцитоза

Таблица 3

Характер патологии	Заболевания, включенные в дифференциальный диагноз
Системные симптомы, обусловленные медиаторами тучных клеток	- Заболевания сосудов, сопровождающиеся гипотензией и анафилаксией - Эндокринные заболевания (сахарный диабет, опухоль надпочечников, опухоль с гиперсекрецией вазоактивного кишечного пептида) - Неврологические и психические расстройства (энцефалопатия, невриты и др.) - Заболевания желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и др.) - Инфекционные заболевания (паразитозы, гепатит и др.)
Доброкачественные заболевания, ассоциированные с активацией тучных клеток	- Атопический дерматит, аллергический контактный дерматит «Доброкачественный» флашинг (например, как проявление розацеа) - Анафилаксия неясной этиологии - Хроническая уртикария - Активация тучных клеток в результате действия лекарств
Локальная гиперплазия тучных клеток	- Лимфома (псевдолимфома) с локальной пролиферацией тучных клеток - Опухоли кожи (меланома, базалиома) - Хроническое воспаление (аутоиммунное заболевание, хроническая язва желудочно-кишечного тракта и др.) - Лечение препаратами рекомбинантного фактора стволовых клеток - Тромбозомболические заболевания
Миеломастоцитозные синдромы	- Миеломастоцитозная лейкомия (миелоидная опухоль с увеличением числа тучных клеток, но не удовлетворяющая критериям СМ) - Триптаза-позитивная острая миелоидная лейкомия - Острый миелолейкоз с aberrантной экспрессией мутации в 816 кодоне c-KIT - Хроническая миелоидная лейкомия с аккумуляцией триптазы и тучных клеток - Идиопатический миелофиброз с фокальной аккумуляцией тучных клеток - Острая или хроническая базофильная лейкомия

тологической природы, всегда лучше провести гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата. Особенно важно провести такой анализ в тех случаях, когда высыпания появились в возрасте после 15 лет (проявление СМ). P.Valent et al. [1] указывают на следующие критерии диагноза кожного мастоцитоза: типичные клинические проявления (главный критерий) и один или два из следующих малых критериев: 1) мономорфный инфильтрат из тучных клеток, который состоит либо из агрегатов триптаза-позитивных тучных клеток (более 15 клеток в кластере), либо — рассеянных тучных клеток (более 20 в поле зрения при большом (×40) увеличении); 2) обнаружение c-KIT-мутации в кодоне 816 в тканях биоптата из очага поражения.

P.Valent et al. [1] предложили определять степень тяжести кожных проявлений мастоцитоза. Кроме оценки площади поражения кожи, авторы предлагают распределить тяжесть высыпаний на пять степеней, в зависимости от наличия сопутствующих симптомов, которыми могут сопровождаться проявления на коже — зуд, флашинг и образование пузырей (табл. 4).

Детский тип генерализованных высыпаний (пигментная крапивница)

Эта форма кожного мастоцитоза наблюдается в 60–90% случаев мастоцитоза у детей. В этом случае высыпания появляются в течение первых недель жизни ребенка и представляют собой розовые, зудящие, уртикарные, слегка пигментированные пятна, папулы или узлы. Высыпания имеют овальную или округлую форму, размерами от 5 до 15 мм, иногда сливаются между собой. Цвет варьирует от желто-коричневого до желто-красного (рис. 1, 2). Изредка высыпания могут быть бледно-желтого цвета (их еще называют «ксантелазмоподобные»). Образование везикул и пузырей — раннее и достаточно частое проявление заболевания. Они могут быть первым проявлением пигментной крапивницы, однако никогда не продолжаются более трех лет. В более старшем возрасте везикуляция бывает очень редко.

Обычно в начале заболевания высыпания выглядят как крапивница, с той разницей, что уртикарии более стойкие. Со временем высыпания постепенно становятся бурого цвета. При раздражении кожи в области высыпаний

Таблица 4

Тактика ведения пациента в зависимости от степени тяжести кожных проявлений при мастоцитозе

Степень тяжести	Тактика ведения
0 = без высыпаний	Только профилактика
1 = легкая, осложнения нечасты	Профилактика, лечение — по необходимости
2 = умеренное, осложнения частые (несмотря на меры профилактики)	Требуется и может контролироваться постоянным лечением
3 = тяжелая, частые осложнения	Постоянное лечение не дает достаточного эффекта
4 = тяжелые побочные эффекты	Требуется немедленное лечение и госпитализация



Рис. 1. Пигментная крапивница у ребенка (заметна поверхность, напоминающая апельсиновую корку)



Рис. 2. Пигментная крапивница у того же ребенка (в области правой лопатки — эрозия после вскрывшегося пузыря)

появляются уртикарии на эритематозном фоне или пузырьки (положительный симптом Дарье); у трети пациентов отмечается уртикарный дермографизм. Гиперпигментации остаются в течение несколько лет, пока не начинают бледнеть. Все проявления заболевания обычно проходят к половому созреванию. Редко высыпания остаются и во взрослом возрасте. Несмотря на то, что возможно системное поражение, злокачественное системное заболевание бывает крайне редко при этой форме мастоцитоза [3].

Солитарная мастоцитома

От 10% до 40% детей, больных мастоцитозом, имеют эту форму заболевания. Солитарные (одиночные) высыпания могут присутствовать при рождении или развиваться в течение первых недель жизни ребенка. Как правило, это коричневатые или розово-красные отечные папулы, которые дают образование волдыря при раздражении кожи (положительный симптом Дарье). Нередко встречаются несколько мастоцитом на коже ребенка (рис. 3). Мастоцитомы могут выглядеть также как папулы, возвышающиеся бляшки округлой или овальной формы или как опухоль. Размеры обычно менее 1 см, однако иногда могут достигать 2–3 см в диаметре. Поверхность обычно гладкая, но может иметь вид апельсиновой корки. Локализация мастоцитомы может быть любая, но чаще встречается дорсальная поверхность предплечья, поблизости от лучезапястного сустава. Отек, уртикарии, везикуляции и даже пузыри могут быть обнаружены вместе с мастоцитомой. Единичная мастоцитома может давать системные симптомы. В течение трех месяцев со дня появления первой мастоцитомы подобные высыпания могут распространяться. Мастоцитомы могут сочетаться с пигментной крапивницей у одного и того же ребенка (рис. 4). Большинство мастоцитом регрессируют спонтанно в течение десяти лет. Отдельные образования можно иссекать. Рекомендуется также защищать высыпания от механических воздействий с помощью гидроколлоид-

ных повязок. Прогрессирование в злокачественное заболевание не встречается.

Диффузный кожный мастоцитоз

Заболевание редкое, проявляется в виде сплошной инфильтрированной поверхности кожи особенного оранжевого цвета, получившей название «home orange» (фр. «оранжевый человек»). При пальпации определяется тестоватая консистенция, иногда — лихенификация. Это обусловлено диффузной инфильтрацией дермы тучными клетками. В грудном возрасте возможны распространенные пузырьные высыпания, которые ошибочно диагностируются как врожденный буллезный эпидермоллиз или другие первичные пузырьные дерматозы. Это явление носит название «буллезного мастоцитоза».

Клинические формы кожного мастоцитоза взрослых

Обычно кожные проявления мастоцитоза у взрослых являются частью вялотекущего (индолентного) СМ [1]. Исключение, пожалуй, составляет макулярная эруптивная персистирующая телеангиэктазия, особенно если она проявилась в детском возрасте, которая чаще всего является дерматозом без системных проявлений. Тем не менее, и в этом случае следует обследовать пациента на предмет СМ. Помимо рутинного обследования, гистологического и иммуногистохимического исследования кожи из очага поражения, следует провести исследование костного мозга, определение уровня триптазы в сыворотке крови, УЗИ органов брюшной полости и рентгеновское исследование органов грудной



Рис. 3. Множественные мастоцитомы



Рис. 4. Пигментная крапивница у того же ребенка (с мастоцитомами)

клетки. При подозрении на вовлечение лимфоузлов желательнее использовать позитронно-эмиссионную компьютерную томографию.

Генерализованный кожный мастоцитоз, взрослый тип

Наиболее частая кожная форма мастоцитоза у взрослых. Высыпания генерализованные, симметричные, мономорфные, представлены пятнами, папулами или узлами темно-красного, фиолетового или коричневого цвета (рис. 5, 6). Изредка они могут напоминать обычные приобретенные меланоцитарные невусы. Субъективная симптоматика отсутствует. Возможен положительный симптом Дарье.

Эритродермическая форма мастоцитоза

Эритродермия, имеющая вид «гусиной кожи». В отличие от диффузного кожного мастоцитоза у детей, цвет кожи не имеет характерную оранжевую окраску и менее выражена инфильтрация. Характерны волдыри в самых различных участках тела.

Телеангиэктазия макулярная эруптивная персистирующая

Высыпания в виде генерализованных или распространенных эритематозных пятен, которые имеют размер менее 0,5 см в диаметре, с легким красно-коричневым оттенком. Несмотря на название, телеангиэктазии при этой форме мастоцитоза почти нет или нет вообще (рис. 7). Высыпания не сопровождаются субъективными ощущениями; симптом Дарье отрицательный. В отличие от других кожных проявлений мастоцитоза у взрослых, это заболева-



Рис. 5. Генерализованный кожный макулярный мастоцитоз взрослых

ние редко имеет отношение к СМ. Тем не менее, как и при других формах кожного мастоцитоза у взрослых, необходим скрининг с целью исключить системное поражение, включая биопсию костного мозга.

Системный мастоцитоз

Для лабораторной диагностики СМ необходимо иметь, по крайней мере, один главный и один малый критерий или 3 малых критерия из нижеследующих.

Главным критерием является густая инфильтрация тучными клетками (по 15 и более клеток) в костном мозге или другой ткани, помимо кожи.

Малые критерии:

- 1) атипичные тучные клетки;
- 2) нетипичный фенотип тучных клеток (CD25+ или CD2+);
- 3) уровень триптазы в крови выше чем 20 нг/мл;
- 4) наличие мутации в кодоне 816 с-KIT в клетках периферической крови, костного мозга или пораженных тканях [1].

Несмотря на то, что обычно у детей мастоцитоз ограничивается поражением кожи, следовало бы у каждого ребенка хотя бы однократно исследовать уровень триптазы в крови в связи с возможностью развития у них СМ. При этом следует убедиться, что в течение 4–6 недель у ребенка не было аллергической реакции немедленного типа. Если уровень триптазы в сыворотке крови будет от 20 до 100 нг/мл, без других признаков СМ, следует предположить индолентный СМ и наблюдать ребенка до пубертат-



Рис. 6. Генерализованный кожный макулярный мастоцитоз взрослых



Рис. 7. Телеангиэктазия макулярная эруптивная персистирующая. Множественные мелкие гиперпигментированные пятна на фоне эритемы без субъективных ощущений

ного возраста с этим диагнозом. В этом случае биопсия костного мозга ребенку не требуется. Если же уровень триптазы окажется выше 100 нг/мл, необходимо провести исследование костного мозга. В тех случаях, когда нет возможности исследовать уровень триптазы в крови, решающим критерием могут быть данные УЗИ печени и селезенки: наличие увеличения печени и/или селезенки

Таблица 5

Основные этапы лечения кожного мастоцитоза в зависимости от степени тяжести

Симптомы (вариант)	Лечение (1-я или 2-я степень тяжести течения болезни)	Лечение при 3-й степени тяжести (дополнительно к 1-й или 2-й степени тяжести)
Зуд	H ₁ -антигистаминные препараты, Кромолин-натрий — наружно	УФО, ПУВА, H ₁ - и H ₂ -антигистаминные препараты
«Прилив крови» (флашинг)	H ₁ -антигистаминные препараты, антагонисты лейкотриена	H ₁ - и H ₂ -антигистаминные препараты, УФО, ПУВА
Образование пузырьков	Локальное лечение, H ₁ -антигистаминные препараты	H ₁ - и H ₂ -антигистаминные препараты, системные кортикостероиды, Кромолин-натрий — наружно
Пузыри (обычно — мастоцитомы или диффузный кожный мастоцитоз)	Локальное лечение, повязки	H ₁ - и H ₂ -антигистаминные препараты, наружные кортикостероиды, Кромолин-натрий
Мастоцитомы, увеличивающаяся в размерах	Наружные иммуносупрессанты, локальное ПУВА	Хирургическое иссечение

должно служить основанием для проведения исследования костного мозга. Разумеется, исследование уровня триптазы — более объективный показатель, который следует предпочесть для диагностики.

Вялотекущий (индолентный) системный мастоцитоз

Наиболее типичная форма СМ у взрослых — индолентный системный мастоцитоз. Эти пациенты не имеют проявления гематологических заболеваний, ассоциированных с СМ, а также дисфункцию органов (асцит, мальабсорбцию, цитопению, патологические переломы) или лейкемию тучных клеток. Характерны вышеописанные кожные высыпания, и иногда могут наблюдаться системные симптомы, особенно в случае воздействия триггеров, активирующих тучные клетки. Это заболевание диагностируют на основании клинических, гистологических и иммуногистохимических данных пораженной кожи, а также мониторинга уровня триптазы в сыворотке крови. На поражения органов указывают инфильтрация костного мозга, где не менее 30% составляют тучные клетки, уровень триптазы в крови более 200 нг/мл и гепатоспленомегалия [3].

Системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическим заболеванием (не тучных клеток)

Как правило, пациенты с СМ, ассоциированным с гематологической патологией, — пожилые люди, имеющие различную системную симптоматику (~30% случаев заболеваний СМ). Гематологическая патология может включать: истинную

полицитемию, гиперэозинофильный синдром, хроническую миело- или моноцитарную лейкемию, лимфоцитарную лейкемию, первичный миелофиброз, лимфогранулематоз.

Наиболее частая сопутствующая патология — хроническая мономиелоидная лейкемия. Реже — лимфоидная неоплазия (обычно — В-клеточная, например, плазмноклеточная миелома). Обычно такие пациенты не имеют высыпаний на коже. Прогноз зависит от сопутствующего заболевания, однако наличие СМ ухудшает прогноз.

В случае СМ с эозинофилией, при которой определяется постоянное повышение количества эозинофилов в периферической крови (более 1500 в одном мкл крови), окончательный диагноз можно ставить только на основании анализа ДНК. Другие признаки имеют вспомогательное значение. Так, например, наличие гена FIP1L1/PDGFRA (два гена, претерпевшие слияние между собой) и/или делеция гена CHIC2 позволяет поставить диагноз «СМ с хронической эозинофильной лейкемией». У пациентов с клиническими признаками хронической эозинофильной лейкемии, у которых не были подтверждены вышеуказанные клональные нарушения, диагноз изменяют на «СМ с гиперэозинофильным синдромом». Оценивая клиническую картину заболевания, следует иметь в виду, что СМ с эозинофилией лишь на самом позднем этапе может дать фиброз легких и миокарда, в отличие от гиперэозинофильного синдрома [1]. Это подтверждает, насколько сложна диагностика СМ, особенно в условиях ограниченных возможностей лабораторной диагностики на периферии.

Агрессивный системный мастоцитоз

Агрессивный СМ взрослых имеет более молниеносное течение, с дисфункцией органов-мишеней вследствие инфильтрации тучными клетками (недостаточность костного мозга, дисфункция печени, гиперспленизм, патологические переломы, вовлечение желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции и потерей веса). Эти пациенты имеют плохой прогноз.

Лейкемия тучных клеток

Лейкемия тучных клеток обнаруживается, когда атипичных тучных клеток (клетки с многодолевыми или множественными ядрами) 10% и более в периферической крови и 20% и более в костном мозге. Прогноз плохой. Продолжительность жизни таких пациентов обычно меньше одного года.

Саркома тучных клеток

Саркома тучных клеток является крайне редкой формой мастоцитоза. На сегодняшний день в мире описаны лишь единичные случаи этого заболевания. Это разрушительная саркома, состоящая из весьма нетипичных тучных клеток. В этих случаях при постановке диагноза не было найдено системное поражение. Тем не менее, была описана вторичная генерализация с вовлечением внутренних органов и кроветворной ткани. В терминальной стадии саркома тучных клеток может быть неотличима от агрессивного СМ или лейкемии тучных клеток. Прогноз у больных саркомой тучных клеток плохой.

Саркому тучных клеток не следует путать с внекожными мастоцитомы, редкими доброкачественными опухолями тучных клеток без разрушительного роста.

Профилактика системных осложнений мастоцитоза

Поскольку системные осложнения, связанные с высвобождением биологически активных веществ из тучных клеток, возможны не только у пациентов с СМ, но и при любой кожной форме, за исключением телеангиэктазии макулярной эруптивной персистирующей (если она не сочетается с СМ), такие пациенты должны придерживаться следующих правил [8]:

1. В случае развития анафилаксии желательно иметь два или более автоматических шприца с эпинефрином, особенно если предполагается поход на природу (к сожалению, в России нет таких шприцов).

2. Пациентам с IgE-опосредованной аллергией по показаниям проводят аллерген-специфическую иммунотерапию для снижения риска развития аллергических реакций.
3. Следует избегать употребления продуктов, которые могут вызвать дегрануляцию тучных клеток: морепродукты (кальмары, креветки, лобстеры); сыр, алкоголь, горячие напитки, острые продукты.
4. Следует по возможности избегать назначения следующих медикаментов: нестероидные противовоспалительные средства, особенно Аспирин, поскольку они способствуют прямой дегрануляции тучных клеток; антибиотики — ванкомицин, полимиксин (в т. ч. в каплях для наружного лечения), амфотерицин В; декстран (раствор Реополиглюкин для в/в введения, а также — составляющее глазных капель для увлажнения роговицы); хинин (антиаритмический препарат); наркотические анальгетики (в том числе кодеин в таблетках от кашля, морфин и др.); витамин В₁ (тиамин); скополамин (в глазных каплях для лечения глаукомы). Нежелательно использование некоторых препаратов при проведении наркоза. В частности, сукцинилхолин и цисатракуриум имеют наименьшую способность к дегрануляции тучных клеток; аминостероиды (векурониум, рокурониум, рапакурониум) — среднюю активность; атракуриум и мивакуриум наиболее активны в этом отношении, и, значит, их использование нежелательно у таких пациентов. Ингаляционные анестетики безопасны для больных мастоцитозом. Среди внутривенных средств для наркоза кетамин незначительно влияет на стабильность мембран тучных клеток, а использование пропофола и тиопентала следует избегать [9]. При проведении местной анестезии не следует назначать бензокаин и тетракаин (можно использовать лидокаин или бупивакаин). Нежелательно использовать в/в рентгеноконтрастные йод-содержащие препараты и препараты галлия; резерпин; бета-адренергические блокаторы (пропранолол, метопролол и др.). Если применение вышеуказанных препаратов неизбежно, для предотвращения нежелательных побочных эффектов следует, как минимум, предварительно дать пациенту антигистаминные средства. В случае необходимости проведения хирургической операции или рентгеновского обследования с использованием йод-содержащих рентгеноконтрастных препаратов дополнитель-

но вводят кортикостероиды (например, преднизолон 1 мг/кг массы тела — за 12 часов до процедуры, с последующим постепенным снижением дозы в течение трех-пяти дней).

5. Следует обращать внимание на состав косметических и моющих средств, где может использоваться метилпарабен в качестве консерванта. Это вещество также может вызывать дегрануляцию тучных клеток.

Лечение мастоцитоза

Кожный мастоцитоз у детей, если он не сопровождается системными симптомами, обычно не требует лечения, поскольку имеет тенденцию к самоизлечению. Здесь важны меры профилактики активации тучных клеток. В случае системных симптомов антигистаминные препараты являются основой терапии. Поскольку кожные симптомы (покраснение, зуд, крапивница) опосредованы в основном через H₁-рецепторы, их можно контролировать с помощью антигистаминных препаратов. H₁-антагонисты могут также облегчить спазмы желудочно-кишечного тракта. Антагонисты H₂-рецепторов подавляют чрезмерную секрецию кислоты в желудке, которая является важным фактором в развитии гастрита и язвенной болезни. Хотя нет конкретных данных, какие именно антигистаминные препараты обеспечивают значительные преимущества, сочетание блокаторов H₁- и H₂-рецепторов повышает эффективность подавления эффекта гистамина. H₂-антигистаминные препараты часто неэффективны в борьбе с диареей. В этом случае антихолинергические препараты или кромоны могут дать облегчение (табл. 4 и 5). Кромоны, назначенные внутрь, кроме того, снимают кожные симптомы, нарушения со стороны центральной нервной системы, уменьшают боль в животе.

Как и кожный мастоцитоз, вялотекущий СМ лечат с помощью антигистаминных препаратов.

Системные кортикостероиды могут помочь при тяжелых высыпаниях на коже, нарушениях всасывания в кишечнике или асците. Наружные кортикостероиды, особенно в виде окклюзионных повязок в течение ограниченного периода времени, или внутриочаговые инъекции кортикостероидов могут временно уменьшить количество тучных клеток и облегчить симптомы. Такие методы используют при мастоцитомах в некоторых случаях. Фотохимиотерапия (ультрафиолетовое облучение спектра А в комбинации с фотосенсибилизатором, ПУВА-терапия) приводит к снижению

зуда и исчезновению высыпаний, однако после прекращения терапии симптомы возобновляются. Ингибиторы лейкотриеновых рецепторов используют для купирования зуда, однако данных об эффективности такой терапии мало. Интерферон альфа может контролировать симптомы агрессивного СМ, особенно в сочетании с системными кортикостероидами. Интерферон альфа используют также для лечения остеопороза, обусловленного СМ [7]. Относительно недавно появился ингибитор рецепторов тирозинкиназы (Иматиниба мезилат), который можно использовать при агрессивном СМ, однако в России это лекарство разрешено использовать только для лечения хронического миелолейкоза. Если имеются гематологические заболевания, пациенты должны получать соответствующее лечение.

Лечение лейкемии тучных клеток соответствует лечению острой миелодной лейкемии, однако эффективных методов лечения пока не найдено. ■

Литература

1. Valent P., Akin C., Escribano L. et al. Standards and standardization in mastocytosis: Consensus Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria // *EJCI*, 2007; 37: 435–453.
2. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. В 4-х томах. Т. 3. Под ред. Ю. К. Скрипкина. М.: Медицина, 1996. 117–127.
3. James W. D., Berger T. G., Elston D. M. Andrews' Diseases of the Skin. Clinical Dermatology, 10 th Edition // Saunders/Elsevier, 2006: 615–619.
4. Bradding P. Human Mast Cell Cytokines // *CEA*, 1996; 26 (1): 13–19.
5. Golkar L., Bernhard J. D. Biomedical Reference Collection: Comprehensive Seminar for Mastocytosis // *Lancet*, 1997; 349 (9062): 1379–1385.
6. Handschin A. E., Trentz O. A., Hoerstrup S. P. et al. Effect of Low Molecular Weight Heparin (Dalteparin) and Fondaparinux (Arixtra®) on Human Osteoblasts in Vitro // *BJS*, 2005; 92: 177–183.
7. Valent P., Akin C., Sperr W. R. et al. Mastocytosis: Pathology, Genetics, and Current Options for Therapy // *Leukemia and Lymphoma*. 2005, Jan; 46 (1): 35–48.
8. Халиулин Ю. Г., Урбанский А. С. Современные подходы к диагностике и медикаментозной терапии дерматозов (учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей). Кемерово: КемГМА, 2011: 130–131.
9. Ahmad N., Evans P., Lloyd-Thomas A. R. Anesthesia in Children with Mastocytosis — a Case Based Review // *Pediatric Anesthesia*. 2009; 19: 97–107.

Ацеклофенак в терапии остеоартроза

Е. П. Шарапова*, кандидат медицинских наук

Е. А. Таскина*

Т. А. Раскина**, доктор медицинских наук

И. Б. Виноградова***, кандидат медицинских наук, доцент

О. Н. Иванова****, кандидат медицинских наук

Л. В. Меньшикова*****, доктор медицинских наук, профессор

Л. И. Алексеева*, доктор медицинских наук, профессор

*ФГБУ НИИ ревматологии РАМН, Москва

**ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России, Кемерово

***ГУЗ ОКБ, Ульяновск

****ГУЗ ОКБ № 1, Воронеж

*****ГБОУ ДПО ИГМАПО Минздравсоцразвития России, Иркутск

Ключевые слова: хронические ревматические заболевания, остеоартроз, болевой синдром, ноцицептор, клиническая эффективность, переносимость, безопасность, нежелательные явления, противовоспалительная терапия, риск развития осложнений, ацеклофенак.

Остеоартроз (ОА) — заболевание, которое развивается в результате взаимодействия различных механических и биологических факторов, нарушающих существующее в норме равновесие между процессами деградаци и синтеза всех компонентов матрикса и прежде всего суставного хряща [1]. В настоящее время ОА рассматривают как органное заболевание, поскольку в патологический процесс вовлекается не только хрящ, но и субхондральная кость, синовиальная оболочка, мениски, связки и периапартулярные мышцы.

Распространенность этого заболевания в популяции коррелирует с возрастом, достигая максимальных значений в возрасте старше 65 лет. Женщины болеют почти в 2 раза чаще мужчин. Развитие заболевания приводит к ухудшению качества жизни пациентов, ограничивает их физические возможности, а зачастую и социальные функции, является причиной инвалидности. По последним данным эпидемиологического исследования в России ОА с преимущественным поражением коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13,0% населения [2].

Ведущим клиническим симптомом при ОА является боль, которая служит непосредственной причиной обращения больного к врачу. Ревматические заболевания (РЗ) отличаются по патогенезу и клинической картине, но имеют одно общее проявление — болевой синдром. С учетом патофизиологических механизмов предложено различать три основные группы болей: ноцицептивные, нейропатические и психогенные. Для ОА наиболее характерна ноцицептивная боль, которая возникает при раздражении периферических болевых рецепторов — «ноцицепторов», локализованных практически во всех органах и системах. Нейропатическая боль возникает вследствие повреждения различных отделов (периферической и центральной) соматосенсорной нервной системы и также может наблюдаться при ОА. Ноцицептивные болевые синдро-

мы чаще всего являются острыми (ожог, порез, ушиб, ссадина, перелом, растяжение), однако при ОА они носят хронический характер. Ноцицепторами обильно снабжены ткани суставов: синовиальная мембрана, капсула сустава, связочный аппарат, периапартулярные мышцы, субхондральная кость, которые становятся источниками хронической боли при ОА. Одной из особенностей хронических болевых синдромов является рефлекторное вовлечение мышц, сначала на сегментарном поражении уровне, затем более диффузно, формирующем мышечно-тонический синдром, возникающий вследствие ноцицептивной импульсации, идущей от пораженных тканей. При длительной ноцицептивной импульсации тонически напряженная мышца сама становится источником боли и потенциально готова к формированию миофасциального болевого синдрома. Помимо возбуждения афферентными стимулами, мышечные ноцицепторы активируются эндогенными веществами, формирующимися при ее длительном напряжении и вызывающими ощущение боли, типа брадикинина, серотонина и высоких концентраций ионов калия. Брадикинин и серотонин тоже оказывают влияние на кровеносные сосуды и вызывают изменение локального состояния васкуляризации. Длительное напряжение мышц через механизмы нейрогенного воспаления способствует появлению локусов болезненных мышечных уплотнений, что еще более усиливает афферентный поток ноцицептивных импульсов в структуры ЦНС и как следствие этого, сенситизируется большее количество центральных ноцицептивных нейронов. Этот порочный круг играет важную роль в хронизации боли [29]. Интенсивность ее при ОА может зависеть от многих факторов, и, как показали последние исследования, одним из них является нарастание минеральной плотности субхондральной большеберцовой кости [3, 4].

Ведущее место в лечении ОА занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), относящиеся к классу симптом-модифицирующих препаратов. В ревматологии НПВП рассматриваются как необходимый компонент комплексного лечения, что патогенетически обосновано, так как постоянно присутствующий воспалительный процесс являет-

ся причиной болевого синдрома и прогрессирования заболевания. Обладая противовоспалительными, анальгетическими и жаропонижающими свойствами, они широко используются для уменьшения боли, воспаления, скованности и улучшения функции суставов, не влияя на исход заболевания, но значительно улучшая качество жизни больных. Как показали данные большого числа клинических исследований, при ревматических заболеваниях (РЗ) НПВП значительно эффективнее, чем высокие дозы парацетамола (4 г/сут), и не уступают опиоидным анальгетикам (таким как трамадол) [5, 6]. Однако даже кратковременный прием НПВП у определенной группы больных может приводить к развитию серьезных нежелательных явлений.

Разнонаправленность биологического действия НПВП объясняет не только их противовоспалительное действие, но и определенный спектр класс-специфических осложнений, возникающих на фоне их приема. Наиболее частые побочные эффекты НПВП — поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), негативное влияние на систему кровообращения, снижение агрегации тромбоцитов. Потенциально важными осложнениями являются также нефро- и гепатотоксичность.

Развитие НПВП-индуцированных гастропатий определяется в первую очередь системным воздействием НПВП, связанным с подавлением активности циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), определяющей синтез «цитопротективных» простагландинов (ПГ), что приводит к существенному снижению ее защитного потенциала и способствует повреждению слизистой. Снижение агрегации тромбоцитов, ухудшение капиллярного кровотока в слизистой, блокада NO-синтазы и ферментных систем митохондрий эпителиоцитов, усиление клеточного апоптоза, влияние на желудочную секрецию и нарушение процессов репарации связаны с блокадой ЦОГ-2 и являются дополнительными факторами, связанными с системным воздействием НПВП [8]. НПВП-гастропатии возникают в хронологической связи с приемом НПВП и проявляются эрозиями и язвами верхних отделов ЖКТ, на фоне которых возможны такие осложнения, как желудочно-кишечное кровотечение и перфорация. Негативное влияние этих препаратов может отмечаться во всех отделах ЖКТ, от полости рта до прямой кишки. Поражения печени, ассоциированные с регулярным приемом НПВП, проявляются бессимптомным повышением трансаминаз у 1–5% больных. Клинически выраженные гепатотоксические реакции встречаются существенно реже — около 1 случая на 10 000 больных. Больным, регулярно принимающим НПВП и имеющим возможные факторы риска поражения печени, требуется регулярный контроль биохимического анализа крови.

Кардиоваскулярные побочные эффекты НПВП особенно выражены у лиц пожилого возраста и у больных, страдающих сопутствующими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет), а также ревматическими воспалительными заболеваниями (в первую очередь ревматоидный артрит (РА)). НПВП являются независимым фактором риска развития артериальной гипертензии (АГ). Результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов свидетельствуют, что прием неселективных (нНПВП) и селективных НПВП (сНПВП) приводит к повышению АД и имеет существенное значение у больных, исходно имеющих АГ [9]. Особое внимание привлечено к потенциальным кардиоваскулярным осложнениям на фоне приема сНПВП, что связано с возможностью этих препаратов снижать ЦОГ-2-зависимый синтез простациклина (PGI₂) клетками сосудистого эндотелия и отсутствием влияния на ЦОГ-1-зависимый синтез

тромбоксана (TxA₂) тромбоцитами, что потенциально может приводить к нарушению баланса PGI₂/TxA₂ и, следовательно, к активации агрегации и адгезии тромбоцитов и увеличению риска тромбообразования. Необходимо отметить, что НПВП, как класс, способны повышать риск развития кардиоваскулярных осложнений, однако этот фактор существенно уступает по значению другим, таким как курение, дислипидемия, ожирение [8, 27].

Тем не менее, при грамотном назначении НПВП можно снизить риск развития нежелательных явлений. При индивидуальном подборе НПВП необходимо учитывать анальгетический эффект препарата, индивидуальный риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Опасность ЖКТ-осложнений снижается при назначении ингибиторов протонной помпы (ИПП), а кардиоваскулярный риск — при использовании низких доз ацетилсалициловой кислоты [10]. Необходимо помнить, что основными факторами риска являются пожилой возраст (старше 65 лет), наличие в анамнезе язвенной болезни, длительный прием высоких доз НПВП и одновременное применение двух и более различных НПВП, а также сочетанный прием НПВП и гормональных препаратов. В последних международных рекомендациях по лечению больных ОА говорится о том, что терапию НПВП необходимо проводить в минимальных эффективных дозах и, по возможности, не назначать их длительно [7].

В России имеется широкий спектр НПВП и закономерно возникает вопрос о рациональном выборе препарата. Несомненно, он должен основываться на объективном сравнении достоинств и недостатков различных представителей этой группы препаратов. Доказано, что в эквивалентных дозах и при достаточном времени наблюдения все НПВП (селективные и неселективные) демонстрируют одинаковую эффективность [28].

Основной принцип действия НПВП заключается в подавлении ЦОГ — фермента метаболизма арахидоновой кислоты в простагландины. Особое место среди НПВП занимает ацеклофенак (Аэртал), который обладает многокомпонентным действием на воспаление. Ацеклофенак ингибирует и ЦОГ-1 (синтез физиологических ПГ), и ЦОГ-2 (синтез провоспалительных ПГ), приближаясь к селективным НПВП, и поэтому является более безопасным в отношении ЖКТ. Препарат ингибирует синтез провоспалительного цитокина интерлейкина IL-1-бета, который подавляет пролиферацию хондроцитов и активизирует деградацию хряща. Важной способностью ацеклофенака является подавление синтеза фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), оксида азота. Кроме этого, препарат угнетает экспрессию молекул клеточной адгезии (L-селектин), подавляет адгезию нейтрофилов к эндотелию, что обеспечивает выраженный противовоспалительный эффект [14, 15]. В настоящее время особое внимание уделяется влиянию НПВП на метаболизм хрящевой ткани. Условно НПВП можно разделить на три группы: хондронегативные, нейтральные по отношению к хрящевой ткани и хондропротективные. Вопрос о негативном влиянии некоторых препаратов из этой группы на прогрессирование ОА широко обсуждается [11–13]. Так, в исследованиях *in vitro* было показано, что индометацин и салицилаты ингибируют синтез компонентов матрикса хряща, способствуя прогрессированию заболевания, а индометацин оказывает прямое негативное действие, снижая содержание протеогликанов в гиалиновом хряще и повышая потерю вновь образованных протеогликанов. В то же время некоторые НПВП повышают синтез компонентов матрикса и тормозят апоптоз хондроцитов. Ацеклофенак

Сравнительная характеристика больных			
	Ацеклофенак (группа 1) (n = 100)	Диклофенак (группа 2) (n = 100)	p
Пол	Женщин — 95, мужчин — 5	Женщин — 94, мужчин — 6	
Возраст (годы)	61,5 ± 8,0	62,6 ± 7,1	p > 0,05
Длительность болезни (годы)	7,6 ± 4,2	8,3 ± 5,0	p > 0,05
Средний вес (кг)	82,9 ± 11,7	82,9 ± 15,0	p > 0,05
Средний рост (см)	161,6 ± 7,0	160,5 ± 15,0	p > 0,05
Средний ИМТ (кг/м ²)	31,5 ± 4,6	31,3 ± 5,1	p > 0,05

в эксперименте продемонстрировал способность повышать синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты в культуре клеток хряща больных ОА, а также снижать продукцию металлопротеиназ, вызывающих деструкцию костной и хрящевой ткани [14, 15]. Blot L. и соавт., изучая изменения в метаболизме протеогликанов и гиалуронана под влиянием ацеклофенака, диклофенака и мелоксикама в эксплантах хряща, полученных от больных среднетяжелым и тяжелым гонартрозом, показали, что при лечении диклофенаком метаболический баланс между содержанием протеогликанов и гиалуроновой кислоты в экстрацеллюлярном матриксе гиалинового хряща оставался без изменений. Ацеклофенак и мелоксикам, напротив, обладали дозозависимым эффектом и повышали синтез

протеогликанов и гиалуроновой кислоты при среднетяжелом ОА [15].

Клиническая эффективность ацеклофенака доказана в 132 опубликованных клинических исследованиях. Переносимость и эффективность этого препарата изучалась в сравнительных исследованиях с различными анальгетиками и НПВП. Так, Battle-Gualda E. и соавт. в двойном слепом рандомизированном 6-недельном исследовании у 168 больных с ОА коленных суставов показали, что ацеклофенак в дозе 200 мг/сут был эффективнее в отношении купирования болевого синдрома при лучшей переносимости по сравнению с парацетамолом 3 г/сут [16]. В более длительном исследовании (период наблюдения составил 12 недель) у больных с гонартрозом, ацеклофенак 200 мг/сут сравнивали с напроксеном 1 г/сут. Оба препарата обладали равным анальгетическим эффектом, однако у ацеклофенака было отмечено значительно меньшее количество нежелательных явлений со стороны ЖКТ [17]. Результаты метаанализа 13 рандомизированных двойных слепых исследований у пациентов с РЗ показали, что при приеме ацеклофенака в течение длительного времени (3–6 месяцев) побочные реакции развивались в 1,38 раза реже, чем при приеме других НПВП [18]. Эффективность ацеклофенака оценивалась в рандомизированных исследованиях и при других РЗ: при РА ацеклофенак в дозе 200 мг/сут был сопоставим с диклофенаком в дозе 150 мг/сут, кетопрофеном в дозе 150 мг/сут, пироксикамом в дозе 20 мг/сут. Также было отмечено, что положительная динамика быстрее развивалась

Динамика показателей эффективности лечения пациентов с гонартрозом при приеме препаратов ацеклофенак и диклофенак								
	1-й визит	1-й визит	2-й визит	2-й визит	3-й визит	3-й визит	4-й визит	4-й визит
Параметры	Ацеклофенак (n = 100)	Диклофенак n = (100)	Ацеклофенак (n = 99)	Диклофенак (n = 97)	Ацеклофенак (n = 99)	Диклофенак (n = 96)	Ацеклофенак (n = 99)	Диклофенак (n = 96)
Оценка боли (мм)	205,1 ± 59,0	208,9 ± 61,5 p* = NS	164,8 ± 56,0**	167,6 ± 51,7**	134,6 ± 57,8**	143,7 ± 49,6**	119,7 ± 60,4**	129,1 ± 54,2**
Оценка скованности (мм)	64,2 ± 28,4	63,8 ± 31,9 p* = NS	49,9 ± 30,2**	57,3 ± 31,9	23,5 ± 15,6**	44,4 ± 26,1*, **	20,9 ± 15,1**	34,9 ± 23,0*, **
Оценка ФН (мм)	713,9 ± 217,9	736,5 ± 241,6 p* = NS	597,9 ± 215,5**	658,7 ± 214,7*, **	504,2 ± 211,7**	563,5 ± 174,9**	454,7 ± 210,6**	529,8 ± 186,9*, **
Суммарный WOMAC (мм)	981,1 ± 272,9	1003,5 ± 300,3 p* = NS	807,4 ± 279,1**	879,9 ± 267,4**	678,4 ± 281,1**	740,8 ± 248,5**	610,6 ± 288,5**	704,7 ± 247,2*, **
Тест «встань и иди»	14,9 ± 8,6	14,3 ± 13,4 p* = NS	8,2 ± 5,7**	8,6 ± 7,3**	7,7 ± 6,9**	7,2 ± 6,9**	6,3 ± 5,6**	6,8 ± 5,8**
ОСЗ	44,6 ± 14,7	48,9 ± 15,7 p* = NS	56,8 ± 14,3**	57,4 ± 14,4**	62,3 ± 14,4**	60,8 ± 12,4**	66,1 ± 14,4**	61,7 ± 13,7*, **
EQ-5	0,4 ± 0,23	0,45 ± 0,25 p* = NS	0,52 ± 0,24**	0,52 ± 0,2**	0,6 ± 0,19**	0,57 ± 0,18**	0,65 ± 0,2**	0,6 ± 0,15**

* Достоверность p < 0,05 между группами.

** Достоверность показателей p < 0,05 внутри каждой групп по сравнению с началом лечения.

Нежелательные явления у пациентов с гонартрозом при приеме препаратов ацеклофенак и диклофенак				
	Нежелательные явления	%	День возникновения	Тактика
Ацеклофенак	1. Боли в эпигастрии — 3 пациента 2. Отеки нижних конечностей — 1 пациент 3. Повышение АЛТ, АСТ > 2,5 раза — 1 пациент	3 1 1	3–4 день 2-я неделя На 2-м визите	Омез 20 мг/сут Триампур Выбыла из исследования
Всего		5		
Выбыли из исследования		1		4
Диклофенак	1. Боль в эпигастрии — 12 пациентов 2. Повышение АД — 2 пациента 3. Повышение АЛТ, АСТ > 2,5 раза — 2 пациента	12 2 2	На 4–7 день На 7–14 день На 2-м визите	Омез 20 мг/сут; 1 больная выбыла Гипотензивные препараты, 1 больная выбыла Выбыли из исследования
Всего		16		

у больных, получавших ацеклофенак. У больных с анкилозирующим спондилоартритом (АС) в сравнительных исследованиях ацеклофенака 200 мг/сут, теноксикама 20 мг/сут, напроксена 1 г/сут и индометацина 100 мг/сут были получены сходные результаты [19].

Больные РЗ, как правило, вынуждены принимать НПВП длительное время, поэтому очень важна хорошая переносимость препарата. Результаты проспективного, открытого, многоцентрового 12-месячного исследования SAMM (Safety Assessment of Marketed Medicines), в котором оценивалась безопасность ацеклофенака и диклофенака у 10 142 больных, страдающих РА, ОА, АС, подтвердили хорошую переносимость ацеклофенака [20]. Ацеклофенак в дозе 200 мг/сут получали 7890 человек и диклофенак 150 мг/сут — 2252 пациента. Исследователями была проанализирована частота побочных реакций: нежелательные явления возникли у 22,4% больных, получавших ацеклофенак, и у 27,1% — принимавших диклофенак. Наиболее частыми из них были реакции со стороны ЖКТ (диспепсия, боли, диарея, тошнота) — в 10,6% и 15,2% ($p < 0,05$) соответственно. Не было отмечено тяжелых нежелательных явлений со стороны гепатобилиарной системы. Таким образом, применение ацеклофенака сопровождалось меньшим риском развития НПВП-гастропатий и лучшей переносимостью, при этом ацеклофенак не уступал стандартным НПВП по эффективности. Эффективность ацеклофенака при острой и хронической боли воспалительного происхождения и его хорошая переносимость позволили повысить степень удовлетворенности пациентов и лечащих врачей результатами терапии, что подтверждается Европейским когортным исследованием, проведенным в Австрии, Бельгии, Германии, Греции [21]. В исследование было включено 23 407 пациентов, страдавших ОА, РА, АС, болями в шейном отделе позвоночника и в нижней части спины, болями после травм. Пациенты с ОА составляли большинство (80,2%). Критериями оценки служили удовлетворенность терапией больных и лечащих врачей. Пациентов переводили на прием ацеклофенака из-за отсутствия эффекта предыдущего НПВП — у 45,5% больных, плохой переносимости — у 35% и у 19,5% — при комбинации этих причин. Ацеклофенак назначался больным в дозе 200 мг/сут, диклофенак в дозе 150 мг 2 раза в сутки (соотношение больных было 3:1 соответственно). Длительность терапии составила 12 месяцев. Высокую эффективность ацеклофенака, общую удовлетворенность терапией подтвердили при клинической оценке 90% пациентов и 84% врачей. Авторы также отметили высокую приверженность к лечению (94%).

Одним из самых важных показателей для препарата, претендующего на выбор при лечении хронических РЗ, является безопасность. В большом количестве исследований, проведенных в общей сложности на нескольких тысячах пациентов, получены доказательства безопасности ацеклофенака. Так, прием препарата в течение 1 месяца по безопасности был эквивалентен приему плацебо, повреждения со стороны ЖКТ аналогичны повреждениям на фоне плацебо. Эндоскопическая оценка показала, что ацеклофенак вызывает меньше повреждений слизистой ЖКТ по сравнению с диклофенаком. У больных, принимающих ацеклофенак, потеря крови с калом оказалась достоверно меньше по сравнению с диклофенаком. Данные метаанализа подтвердили безопасность ацеклофенака. В сравнительных исследованиях отмечена высокая комплаентность препарата по сравнению с диклофенаком и другими НПВП [22–26].

В 2010–2011 гг. в России проведено многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование эффек-



АЭРТАЛ®

ацеклофенак



Новое поколение
золотого стандарта
НПВП



П N013504/01



ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Аэртал® обладает прекрасной ЖКТ-переносимостью из-за незначительного угнетения синтеза простагландинов в слизистой желудка.¹



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Уникальный многофакторный механизм действия на целый ряд медиаторов воспаления.²
Оказывает хондропротективное действие.³



КОМФОРТНАЯ ТЕРАПИЯ

Позитивная оценка препарата Аэртал® пациентами — более 90%.
Общее количество пациентов, прошедших лечение, составило 96,6 миллионов за 15 лет.⁴

1. Llorente MJ, et al. A comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Rev Esp Enferm Dig 2002; 94(1): 13-18. 2. Насонова В.А. Ацеклофенак - эффективность и безопасность. РМЖ, том 11, №5, 2003 г. 3. Blanco FJ et al. Effects of NSAIDs on synthesis of IL-1 Receptor antagonist (IL-1 Ra) by human articular chondrocytes. Osteoarthritis and Cartilage. 2000. 4. Lemme et al. Patient and Physician satisfaction with ACF Results of the European observational cohort study. Current Med. Res. And Op. Vol 18(3); 2002:146-153



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru
реклама

тивности и безопасности ацеклофенака в сравнении с диклофенаком у пациентов с ОА коленных суставов в 5 центрах.

Цель исследования: оценить эффективность, переносимость, безопасность ацеклофенака по сравнению с диклофенаком у больных гонартрозом.

Материалы и методы

Включено 200 амбулаторных пациентов (средний возраст $62,6 \pm 7,1$ года) с ОА коленных суставов 2–3 стадии по Келгрону (по 100 больных в каждой группе) с болью при ходьбе > 40 мм по ВАШ. По демографическим и клиническим параметрам группы были сопоставимы (табл. 1). Первая группа принимала ацеклофенак (Аэртал) 200 мг/сут, вторая — диклофенак 100 мг/сут. Длительность исследования составила 3 месяца. Оценивались: индекс WOMAC, тест «встань и иди», опросник EQ-5D, общий и биохимический анализы крови.

Результаты исследования и обсуждение

Достоверное уменьшение интенсивности боли и улучшение функции суставов, уменьшение суммарного индекса WOMAC отмечалось через месяц терапии в обеих группах больных и сохранялось весь период наблюдения (табл. 2). Более быстрое снижение скованности отмечалось у больных, принимавших ацеклофенак, когда уже на втором визите были получены статистически значимые показатели, к концу лечения отмечалось достоверное снижение скованности в обеих группах больных. Достоверное улучшение показателей общего состояния здоровья и EQ-5 D, а также уменьшение затрачиваемого времени при выполнении теста «встань и иди» наблюдалось в обеих группах со второго визита.

Через месяц «значительное улучшение» и «улучшение» чаще наблюдалось на фоне приема ацеклофенака (86,3%), чем на диклофенаке (66%), через 3 месяца терапии — у 95,8% и у 76,2% соответственно ($p < 0,05$). Переносимость терапии была хорошей. Нежелательные явления отмечались существенно реже в группе больных, получавших ацеклофенак (5%), по сравнению с диклофенаком (16%), особенно со стороны ЖКТ (табл. 3).

Таким образом, на основании полученных результатов можно заключить, что ацеклофенак обладает равной с диклофенаком эффективностью по влиянию на боль и функциональное состояние суставов. Отмечено более быстрое уменьшение скованности на фоне приема ацеклофенака. Ацеклофенак обладает более высокой безопасностью по сравнению с диклофенаком: вызывает достоверно меньшее число побочных реакций со стороны ЖКТ, кроме того, ассоциируется с меньшей частотой прерывания лечения из-за других нежелательных явлений. ■

Литература

1. Насонов В.А. Проблема остеоартроза в начале XXI века // Consilium medicum. 2000, 2, 6.
2. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2011.
3. Bruyere O., Dardenne C., Lejeune E. et al. Subchondral tibial bone mineral density predicts future joint space narrowing at the medial femoro-tibial compartment in patients with knee osteoarthritis // Bone. 2003, v. 32 (5), p. 541–545.
4. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И., Смирнов А.В. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания // Научно-практическая ревматология. 2011, № 1, 50–57.
5. Boureau F., Schneid H. et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomized comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip // Ann. Rheum. Dis. 2004, 63, 1028–1035.

6. Zhang W., Jones A., Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials // Ann. Rheum. Dis. 2004, 63, 901–907.
7. Рекомендации OARSI по лечению остеоартроза коленных и тазобедренных суставов. Часть III. 2010.
8. Насонов В.А., Карамеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Русский медицинский журнал. 2006, т. 14, № 25, 3–11.
9. Sowers J.R., White W.B., Pitt B. et al. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. 2005, vol. 165, № 2, p. 161–168.
10. Карамеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009, 167 с.
11. Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? // Inflammation. 2002; 26: 139–142.
12. Dingle J.T. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis // Osteoarthritis Cartilage. 1999; 7: 313–314.
13. Mastbergen S.C., Jansen N.W.D., Bijlsma J.W.J. et al. Differential direct effects of cyclooxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritis cartilage: an in vitro study // Arthritis Research and Therapy. 2006; 8: R2 doi: 1186/ar1846.
14. Akimoto H., Yamazaki R. et al. A major metabolite of aceclofenac 4-hydroxyaceclofenac suppresses the interleukin-1 induced production of pro-matrix metalloproteinases and release of sulfated glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes // Eur. J. Pharmacol. 2000, 401 (3), 429–436.
15. Blot L., Marselis A., Devogelaer J.-P. et al. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage // British J. Pharmacol. 2000, 131, 1413–1421.
16. Battle-Gualda E., Rom n Ivona J., Mart n Mola E. et al. Aceclofenac/paracetamol in the management of systematic osteoarthritis of the knee: a double blind 6 week randomized controlled trial // Osteoarthritis Cartilage. 2007; 15 (8), 900–908.
17. Korsanoff D., Frerick H., Bowdler J. et al. Aceclofenac is well-tolerated alternative to naproxen in the treatment osteoarthritis // Clin. Rheumatol. Inflamm. 1997, 16: 32–38.
18. Peris F., Bird H., Semi U. et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a meta-analysis // Eur. J. Rheumatol. Inflamm. 1996, 16, 37–45.
19. Wsijon-Bahos J., Bernstein R. Efficacy of aceclofenac: indications and analgetic potency // Eur. J. Rheumatol. Inflamm. 1996, 16, 9–12.
20. Huskisson E., Irani M., Murray F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease // Europ. J. Rheumatol. Inflamm. 2007, 7 (1), 1–7.
21. Lemmel E., Leeb B., De Bast J. Patients and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain // Curr. Med. Res. Opin. 2002, 18 (3), 146–153.
22. Zabala-Gamarrá M. Efficacy and tolerability of aceclofenac in a 3-month open trial in the treatment of gonarthrosis // Dolor Inflammation. 1993; 1: 3–7.
23. Diaz C., Rodriguez A., Geli C. et al. Efficacy and tolerability of aceclofenac versus diclofenac in the treatment of knee osteoarthritis. A multicenter study // Eur J Rheumatol. Inflamm. 1996, 16: 17–22.
24. Calin A., Murrey F.E. Aceclofenac: side effects and safety // Eur J Rheumatol. Inflamm. 1996, 16: 13–16.
25. Korsanoff D., Frerick H., Bowdler J. et al. Aceclofenac is well-tolerated alternative to naproxen in the treatment osteoarthritis // Clin Rheumatol. 1997; 16: 32–38.
26. Perenbusquer M., Calero E., Rodriguez M. et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis // Clin Rheumatol. 1997; 16: 154–159.
27. Ray W.A. et al. // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2009, v. 2, p. 155.
28. Карамеев А.Е. Целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид: достоинства и недостатки // Эффективная фармакотерапия. 2011, № 1, с. 28–36.
29. Алексеев В.В. Современные представления и основные принципы терапии боли // ПМЖ, 2011, т. 19, спец. выпуск, с. 6–11.

Пролапс митрального клапана у детей

Пролапс митрального клапана — синдром, обозначающий прогибание (выгибание, провисание) створок клапана в полость левого предсердия во время систолы левого желудочка. Это одна из наиболее частых форм нарушения деятельности клапанного аппарата сердца. Пролапс митрального клапана может сопровождаться пролабированием других клапанов или сочетаться с иными малыми аномалиями развития.

Пролапс митрального клапана (ПМК) выявляют у 2–18% детей и подростков. При заболеваниях сердца его регистрируют значительно чаще: до 37% при врожденном пороке сердца (ВПС), до 30–47% у больных ревматизмом и до 60–100% у пациентов с наследственными болезнями соединительной ткани. ПМК можно выявить в любом возрасте, включая период новорожденности, но чаще всего его обнаруживают у детей старше 7 лет. До 10 лет ПМК диагностируют с одинаковой частотой у мальчиков и у девочек. В более старшей возрастной группе ПМК выявляют в 2 раза чаще у девочек.

Общепринятой классификации ПМК нет. По происхождению выделяют первичный (идиопатический) и вторичный ПМК.

Первичный ПМК связан с дисплазией соединительной ткани и проявляется нарушением строения клапанного аппарата (изменение структуры клапана и сосочковых мышц, нарушение распределения, неправильное прикрепление, укорочение или удлинение хорд, появление дополнительных хорд и др.). Дисплазия соединительной ткани формируется под влиянием разнообразных патологических факторов, действующих на плод в период его внутриутробного развития (гестозы, ОРВИ и профессиональные вредности у матери, неблагоприятная экологическая обстановка и др.), и может проявляться миксоматозной трансформацией створок клапана, связанной с наследственно обусловленным нарушением строения коллагена, особенно типа III. При этом за счет избыточного накопления кислых мукополисахаридов происходит пролиферация ткани створок (иногда также клапанного кольца и хорд), что и вызывает эффект пролабирования.

Вторичный ПМК сопровождает или осложняет различные заболевания. При вторичном ПМК, как и при первичном, большое значение имеет исходная неполноценность соединительной ткани. Так, он часто сопровождается некоторыми наследственными синдромами (синдром Марфана, синдром Элерса–Данло–Черногубова, врожденную контрактурную арахнодактилию, несовершенный остеогенез, эластическую псевдоксантому), ВПС, ревматизм и другие ревматические заболевания, а также неревматические кардиты, кардиомиопатии, некоторые формы аритмии, СВД, эндокринную патологию (гипертиреоз) и др. ПМК может быть следствием приобретенного миксоматоза, воспалительного повреждения клапанных структур, нарушения сократимости миокарда и сосочковых мышц, клапанно-желудочковой диспропорции, асинхронной деятельности различных отделов сердца, что нередко наблюдают при врожденных и приобретенных заболеваниях последнего. Изменения подклапанного аппарата (удлинение хорд, снижение контрактильной способности сосочковых мышц) создают дополнительные условия для возникновения или усиления митральной регургитации.

Помимо разграничения ПМК по происхождению принято выделять аускультативную и «немую» формы, указывать локализацию пролабирования (передняя, задняя, обе створки), степень его выраженности (I степень — от 3 до 6 мм, II степень — от 6 до 9 мм, III степень — более 9 мм), время возникновения по отношению к систоле (ранний, поздний,

голосистолический), наличие и выраженность митральной регургитации. Оценивают также состояние вегетативной нервной системы, определяют тип течения ПМК, учитывают возможные осложнения и исходы.

Кроме того, имеют значение нарушения обмена веществ и дефицит микроэлементов, в частности ионов магния. Установлено, что в условиях магниевой недостаточности нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген. У больных с пролапсом обнаружено снижение уровня магния в крови и тканях. В ряде проведенных исследований установлена возможность уменьшения выраженности характерной кардиальной симптоматики и даже ультразвуковых изменений у больных с пролапсом митрального клапана в результате лечения препаратами магния.

ПМК характеризуется разнообразной симптоматикой, зависящей, прежде всего, от выраженности соединительнотканной дисплазии и вегетативных сдвигов. Жалобы у детей с ПМК весьма разнообразны: повышенная утомляемость, головные боли, головокружения, обмороки, одышка, боли в области сердца, сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца. Клинические проявления синдрома у детей варьируют от минимальных до значительных. Боли в грудной клетке определяются у 30% подростков с пролапсом митрального клапана.

Сердцебиение ощущают примерно 30% детей с пролапсом митрального клапана. Оно обычно связано с нарушением ритма сердца. Повышенная утомляемость и одышка при физической и/или эмоциональной нагрузке отмечается у подростков, обычно ведущих малоактивный образ жизни. Обмороки наблюдаются у 1–3% детей с пролапсом. Характерны пониженная физическая работоспособность, психоэмоциональная лабильность, повышенная возбудимость, раздражительность, тревожность, депрессивные и ипохондрические реакции. При клиническом обследовании у большинства детей с ПМК находят различные проявления дисплазии соединительной ткани: астеническое телосложение, высокий рост, сниженную массу тела, повышенную эластичность кожи, слабое развитие мускулатуры, гипермобильность суставов, нарушение осанки, сколиоз, деформацию грудной клетки, крыловидные лопатки, плоскостопие, миопию. Установлена достоверная ассоциация ПМК и низкого индекса массы тела. Можно обнаружить гипертелоризм глаз и сосков, своеобразное строение ушных раковин, готическое небо, сандалевидную щель и другие малые аномалии развития.

Дети с ПМК подлежат диспансерному наблюдению с регулярным обследованием (ЭКГ, ЭхоКГ и др.).

Прогноз при ПМК у детей зависит от его происхождения, выраженности морфологических изменений митрального клапана, степени регургитации, наличия или отсутствия осложнений. В детском возрасте ПМК, как правило, протекает благоприятно. Осложнения при ПМК у детей возникают достаточно редко. ПМК, возникший у ребенка, способен привести к труднокорректируемым нарушениям в более зрелом возрасте. В связи с этим нужны своевременная диагностика, четкое проведение необходимых лечебных и профилактических мероприятий именно в детском возрасте.

Ершова Светлана Вадимовна, врач-педиатр, детский кардиолог

Литература

1. Земцовский Э. В. Пролапс митрального клапана. 2010.
2. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. Под ред. М. А. Школьниковой. 2011.
3. Сердце и спорт у детей и подростков. Под ред. Е. А. Дегтяревой. 2011.



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

Наука и искусство облегчения страдания больного в последние дни жизни

Е. С. Введенская, кандидат медицинских наук

ГБУЗНО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Нижний Новгород

Ключевые слова: облегчение страдания, паллиативная помощь, хоспис, инкурабельный больной, неизлечимые заболевания, помощь в конце жизни, оценка потребностей пациента, процесс умирания, преждевременная смерть, агональный делирий, терминальное тахипноэ.

Еще в древние времена люди пытались помочь и поддержать друг друга во время болезни и в преддверии надвигающейся смерти. Умиравшего человека окружала обстановка таинственности и торжественности. Болезнь и смерть есть и всегда будут неизбежной частью человеческого опыта. По тому, как общество заботится о детях, престарелых и умирающих, судят о зрелости этого общества. С целью облегчения страданий инкурабельного больного, в том числе умирающего, зарождается паллиативная помощь (и хосписная как ее компонент для оказания помощи в конце жизни).

Паллиативная помощь — всесторонняя медико-социальная помощь больным с диагнозом активного (при наличии симптомов, требующих активного медицинского вмешательства) неизлечимого прогрессирующего заболевания на стадии, когда исчерпаны все возможности специального/радикального лечения. Основной целью такой помощи является улучшение качества жизни больного и членов его семьи, что достигается благодаря активному выявлению, тщательной оценке и симптоматической терапии боли и других проявлений болезни, а также оказанию психологической, социальной и духовной поддержки как самому пациенту, так и его близким. Принципы паллиативной помощи могут быть реализованы на более ранних стадиях заболевания в сочетании с другими методами лечения [1–7].

Решающим условием для развития паллиативной помощи является создание условий, необходимых для признания важности самой идеи холистической помощи инкурабельным больным и умирающим. Совершенно необходимо, чтобы общество, в том числе и сами пациенты и их семьи, осознавали важность паллиативной помощи и знали о ее возможностях.

Необходимо отметить, что в новом Федеральном законе Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» впервые в истории отечественного здравоохранения признается необходимость развития в стране паллиативной помощи. «Паллиативная медицинская помощь, — говорится в законе, — представляет собой комплекс медицинских вмешательств, направленных на избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания, в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан» (статья 36) [8]. Паллиативная медицинская помощь в соответствии с законом впервые признана одним из видов медицинской помощи, оказываемой населению. В законе говорится о том, что паллиативная помощь «...оказывается медицинскими работниками, прошедшими обучение

по оказанию такой помощи» (статья 36), а также отмечается, что «паллиативная помощь в медицинских учреждениях оказывается в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи...» (статья 80). С принятием нового закона открываются новые возможности для развития паллиативной помощи в регионах страны.

Являясь инициатором зарождения нового направления, ВОЗ провозглашает основные принципы, в соответствии с которыми паллиативная помощь:

- утверждает жизнь и считает смерть естественным закономерным процессом;
- не имеет намерений продления или сокращения срока жизни;
- старается насколько возможно долго обеспечить условия для того, чтобы больной мог вести активный образ жизни;
- предлагает помощь семье пациента во время его тяжелой болезни и психологическую поддержку в период переживания тяжелой утраты;
- использует межпрофессиональный подход с целью удовлетворения всех потребностей пациента и его семьи, в том числе и организацию ритуальных услуг, если это требуется;
- улучшает качество жизни пациента и может также положительно влиять на течение болезни;
- при достаточно своевременном проведении мероприятий в совокупности с другими методами лечения может продлить жизнь больного [2].

Паллиативная помощь складывается из двух больших компонентов — это облегчение страданий больного на протяжении всего периода болезни (параллельно с радикальным лечением) и помощь (медицинская, психологическая, социальная, духовная) в последние месяцы, дни и часы жизни. Именно помощи больному в конце жизни в России уделялось и до сих пор уделяется очень мало внимания. Неправильным было бы считать, что умирающий больной нуждается только в уходе. На самом деле существуют профессиональные тонкости искусства облегчения страдания больного, которые могут решить только подготовленный врач и медицинская сестра.

В настоящее время в ряде стран «помощь (больному) в конце жизни», или хосписная помощь (end-of-life care), выделена как самостоятельное направление паллиативной помощи. Ведущим компонентом в этом направлении является формирование особой философии, организация психологической поддержки больного и его семьи. Поэтому часто говорят, что паллиативная помощь и хоспис как одна из форм паллиативной помощи — это не просто лечебное учреждение, это — философия.

К сожалению, врачей и медицинских сестер не учат искусству оказания помощи умирающим. До сих пор сохраняется игнорирование умирающих больных, им остается недоступ-

ной медицинская помощь, весь уход ложится на плечи родственников и близких.

Однако надо помнить, что некоторые симптомы причиняют умирающим больным значительные страдания. Владение основными методами купирования симптомов у пациентов в последние дни жизни — одно из основных профессиональных требований для врача любой специальности. Однако простого владения навыками купирования симптомов недостаточно. Для оказания умирающим больным действенной помощи врач должен иметь хорошее представление об этой сфере деятельности, а также обладать умением общаться, принимать решения и строить взаимоотношения с людьми.

Выбор тактики для облегчения страданий умирающего начинается, как и в любом разделе клинической практики, с всесторонней оценки состояния больного. Необходимо активно выявлять проблемы, которые могут причинять страдания больному. Такая оценка формирует основу не столько для поиска решения отдельных проблем, сколько для определения целей лечения. Процесс оценки может сам по себе быть терапевтическим средством. Он дает пациенту возможность осознать, что его воспринимают как личность и относятся к нему с сочувствием.

Поскольку симптомы по сути своей носят субъективный характер, «золотым стандартом» для оценки является описание самим пациентом ощущений и переживаний. Существуют проверенные методики оценки симптомов, которые могут помочь врачу представить себе, как пациент воспринимает тот или иной симптом (например, степень его тяжести и др.). Решая вопрос о проведении диагностических тестов, следует оценить их целесообразность с точки зрения возможности облегчить страдания больного. Не стоит проводить сложную диагностику лишь ради того, чтобы выполнить стандарт обследования.

У большинства людей в терминальной стадии жизни наблюдаются патологические изменения аффективной и когнитивной функций, при этом возникает целый спектр эмоций и страхов. Страх потерять контроль над собой, быть брошенным, стать обузой, страх боли и других физических страданий нередко бывает настолько сильным, что у больного возникает желание ускорить приближение смерти. Поэтому при разговоре с больным необходимо провести оценку его эмоционального статуса, уловить признаки депрессии, тревожного состояния и нарушения когнитивной функции, поскольку эти проблемы можно и нужно корректировать [9, 10].

Необходимо помнить о том, что в последние дни жизни больного следует отменить некоторые медикаменты, прием которых не имеет никакого смысла и лишь нарушает комфорт пациента и даже может усугубить его состояние. Могут быть отменены в последние 48 часов жизни такие препараты, как антибиотики, витамины, препараты железа, гормоны, кардиотоники, слабительные, сахароснижающие, диуретики, гипотензивные средства. Можно продолжать при необходимости введение обезболивающих средств, противосудорожных, антихолинергических и противорвотных средств, транквилизаторов. То есть следует обеспечить больному максимальный покой, отсутствие боли и симптоматическое купирование других тягостных симптомов.

В жизни каждого человека присутствует духовная сторона. Как показывают исследования, независимо от того, что вкладывается в понятие духовности — религиозный смысл или индивидуальное представление о смысле и тайне жизни, сущности бытия, больные охотно идут на разговор об их духовных проблемах. Хотя помощь такого рода обычно оказывает священник, врач должен учитывать, что часто духовные проблемы могут проявляться в виде страданий физического, душевного или социального характера.

Врач должен уметь проводить предварительную оценку социальных и практических потребностей пациента. Нерешенные проблемы взаимоотношений, неулаженные финансовые, юридические и практические дела могут быть источником душевных страданий больного. Поскольку многие семьи тратят на лечение и уход за больным часто все свои сбережения, иногда теряя при этом источник дохода, важно знать, каково финансовое положение пациента. Необходимо подумать об организации практической помощи: даже самый безупречный план лечения может не дать желаемых результатов, если не позаботиться о сугубо бытовых проблемах повседневной жизни.

В последние дни и часы жизни в организме происходит ряд физиологических изменений. Каждое из них, если не понимать его сути, может стать поводом для тревоги и производить угнетающее впечатление на родственников.

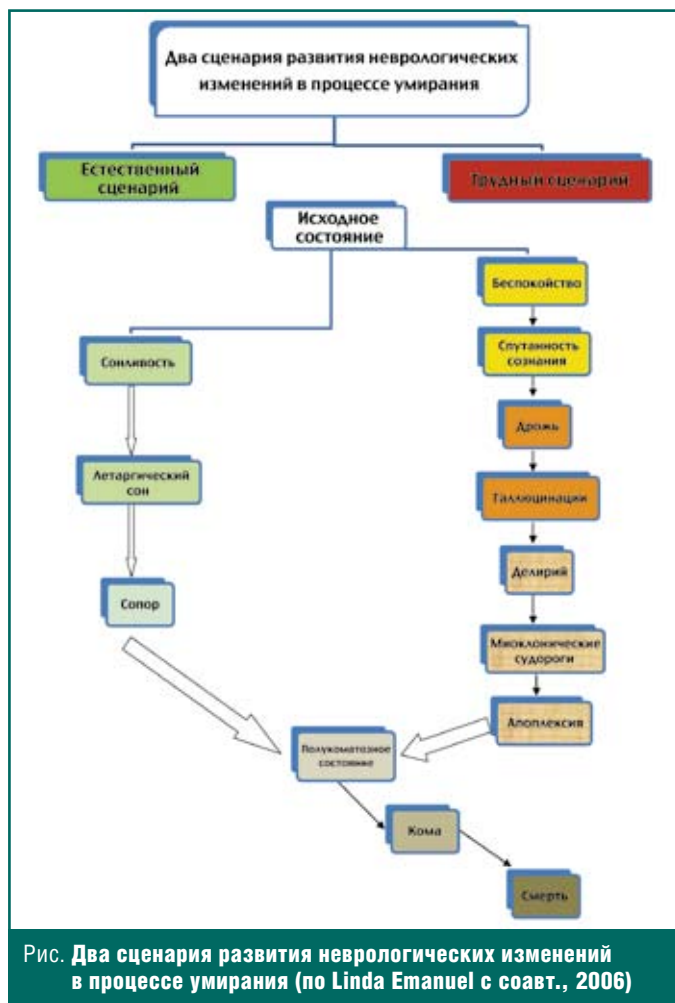
Слабость и утомляемость. По мере угасания функций организма у больного нарастают слабость и утомляемость. Больной может отказываться от привычной двигательной активности, в этом случае его не следует насильно заставлять двигаться. На этой стадии большинство препаратов для борьбы со слабостью можно отменить. При ограничении движений в суставах могут возникнуть тугоподвижность или боли. Продолжительное надавливание на один и тот же участок кожи, особенно над костными выступами, повышает риск ишемии кожи и появления болезненных ощущений. Больному необходимо устроить удобно постель, подложив подушки, чтобы реже возникала потребность поворачиваться.

Прекращение приема пищи и жидкости. В последние дни жизни больные, как правило, полностью теряют аппетит и перестают пить [11, 12]. Родственников это очень беспокоит. Однако специалисты считают, что обезвоживание в последние часы жизни не причиняет страданий и может стимулировать выделение эндорфинов и анестезирующих веществ, которые улучшают самочувствие больного [13–16]. В данном случае часто низкое артериальное давление и слабый пульс связаны с процессом умирания, а не с обезвоживанием. Пациент, который не может принимать вертикальное положение, не испытывает головокружения. При тщательном гигиеническом уходе за ротовой полостью, полостью носа и слизистой глаз можно не опасаться, что больной испытывает жажду.

При наличии периферических отеков или асците у больного в организме скапливается избыток воды и солей, поэтому обезвоживания не происходит, хотя внутрисосудистый объем жидкости может сократиться вследствие гипоальбуминемии. Иногда назначают парентеральное введение растворов — внутривенно или подкожно, особенно если необходимо лечение делирия.

Следует обратить внимание, что парентеральное введение жидкости в последние дни жизни может оказать неблагоприятное действие, что очень часто недооценивается врачами. Парентеральное введение чрезмерного количества жидкости, особенно при значительной гипоальбуминемии, может привести к перегрузке системы кровообращения с развитием периферических отеков и/или отека легких, вызвать усиление одышки, кашля и увеличение секреции желез ротовой полости и трахеобронхиального дерева. Кроме того, внутривенные капельницы причиняют неудобство больному, особенно если он истощен и у него плохо определяются вены.

Потеря способности глотать. Если пациент не может глотать, следует прекратить давать ему пищу и препараты внутрь. Предупредите членов семьи и ухаживающих за больным медперсонал об опасности аспирации. Для уменьшения выделения слюны и других продуктов секреции можно назначить скополамин или гиосцина бутилбромид [17]. Эти препараты



сведут к минимуму или устранят шумное «клокотание» при дыхании из-за скопления слюны в глотке и трахее. Отсасывание жидкости из ротоглотки чаще всего неэффективно, поскольку выделения обычно находятся за пределами досягаемости катетера. Длительные попытки отсосать слюну могут лишь потревожить до этого спокойного больного и взволновать находящихся рядом членов семьи.

Неврологические изменения. Неврологические изменения, связанные с процессом умирания, обусловлены рядом одновременно происходящих необратимых процессов. Наличие или отсутствие таких изменений обуславливает тяжесть процесса умирания и некоторыми авторами называется «дорогой» к смерти (рис.). Большинство больных следуют по «обычной дороге», для которой характерно постепенное угасание сознания, после чего наступает кома, а затем смерть [18].

Агональный делирий. Первым сигналом, возмещающим о том, что больному предстоит пройти по «трудной дороге» к смерти, может служить появление делирия с ажитацией. У таких больных часто появляется спутанность сознания (дезориентация), беспокойство, возбуждение; иногда возникает инверсия цикла сна и бодрствования. Для семьи и ухаживающего медперсонала, которые не понимают сути происходящего, зрелище агонального делирия с ажитацией может быть очень тяжелым.

Если делирий нераспознан или не приняты меры для его устранения, то членам семьи скорее всего запомнится страшная смерть «в ужасных мучениях», что возможно, по их мнению, было спровоцировано назначением лекарств. Это произведет тяжелое впечатление на родственников, даже если вся предыдущая медицинская помощь была организована безупречно.

Необходимо попытаться определить причины делирия и купировать их. Однако если больной доживает последние часы и отмечаются другие признаки процесса умирания, лечение следует направить на купирование симптомов, связанных с агональным делирием, чтобы успокоить пациента и его близких.

Когда возбуждение и беспокойное поведение больного сопровождаются стоном и гримасами, это часто истолковывают как свидетельство физической боли [19]. Однако нужно иметь в виду, что в последние часы жизни неконтролируемая боль развивается или усиливается редко. Признаком наличия боли может быть напряженный лоб, в частности появление на нем глубоких морщин. Терминальное беспокойство мучительно для пациентов, находящихся в сознании и, вероятно, также для пациентов в полубессознательном состоянии.

Если трудно оценить состояние пациента, который находится без сознания, и врач думает, что его беспокоит боль, можно попробовать назначить опиоиды. Но необходимо помнить, что при низком почечном клиренсе опиоиды могут накапливаться и усугублять делирий. Если пробное введение дозы опиоидов не снимает возбуждения или усугубляет делирий, усиливая возбуждение или провоцируя миоклонические судороги, следует назначить лечение для купирования симптомов, связанных с делирием.

Для лечения агонального делирия широко применяются бензодиазепины, поскольку они обладают анксиолитическими, амнестическими и противоэпилептическими свойствами и расслабляют скелетные мышцы [19].

Предварительно растворенный лоразепам для приема внутрь можно наносить на слизистую оболочку щеки, увеличивая дозу до получения нужного эффекта. Необходимо помнить, что на некоторых больных бензодиазепины оказывают парадоксальное действие, вызывая возбуждение. По мнению некоторых авторов антипсихотические средства, галоперидол и хлорпромазин, не обеспечивают адекватную седацию и могут приводить к усилению тонуса мышц и появлению конвульсий [20].

Диазепам 5–10 мг можно назначать перорально, ректально (в суппозиториях или инъекционно через ректальный зонд) или внутривенно (если венозный катетер установлен по другим причинам), поскольку этот препарат плохо всасывается после внутримышечных или подкожных инъекций. Его следует назначать через 6–12 ч, и доза титруется по эффекту.

Мидазолам имеет преимущество в том, что его можно назначать непрерывной подкожной инфузией и его также можно смешивать в одном шприце с морфином. Обычная начальная доза мидазолама составляет 2,5–10 мг подкожно через 2 ч или 10–20 мг в сутки.

Тазепам может вводиться в домашних условиях ректально (в виде капсул темазепама для приема внутрь). Для достижения эффекта в капсулах рекомендуется предварительно иглой проделать отверстие [21].

Если лечение бензодиазепинами не дает желаемого результата, следует назначить фенобарбитал. Начинают с 60–120 мг, подкожно каждые 4–8 ч, постепенно повышая дозу. После достижения эффективной дозы препарат можно назначать в виде непрерывной подкожной инфузии, но не следует смешивать его с морфином или другими препаратами.

Терминальное тахипноэ. Терминальное тахипноэ производит угнетающее впечатление на родственников и других пациентов, хотя сам человек находится уже без сознания. У особенно ослабленных пациентов возможно появление на фоне дыхательных движений предсмертных хрипов, обусловленных перемещением секрета в глотке, трахее и крупных бронхах.

Считается, что предсмертные хрипы не доставляют беспокойства больному, находящемуся без сознания.

При появлении терминального тахипноэ необходимо придать больному положение лежа на боку и объяснить суть происходящего родственникам, успокоить их. В качестве медикаментозной терапии чаще всего используются препараты, подавляющие секрецию слизи. Препаратом выбора считается гиосцина бутилбромид (20 мг однократно, затем 20 мг/24 часа подкожно).

Ослабление сфинктеров в последние часы жизни может привести к недержанию мочи и кала. Отвод мочи катетером и использование абсорбирующих пеленок помогают свести к минимуму смену белья и проведение гигиенических процедур. Однако при минимальном выделении мочи в этом не всегда есть необходимость, достаточно бывает использовать подгузники. Очень важно содержать кожу больного в чистоте, следует регулярно проводить гигиенические процедуры.

Использование абсорбирующего белья (подгузники, урологические прокладки и впитывающие пеленки) помогут свести к минимуму травмирование тканей и необходимость частой смены белья, что поможет обеспечить покой пациенту и значительно облегчить труд ухаживающих за ним людей.

Развитие олиго- или анурии в последние дни жизни не требует обследования или терапии, если это не сопряжено с болью или нарастающей одышкой.

Если окружающие не понимают, что происходит, каково состояние больного, на них могут угнетающе действовать то, что глаза больного постоянно открыты. При тяжелом истощении уменьшается объем ретробульбарной клетчатки, и глаз-

ное яблоко западает в глазницу иногда настолько глубоко, что длины век не хватает на то, чтобы сомкнуться и закрыть конъюнктиву полностью. В таком случае необходимо поддерживать влажность конъюнктивы с помощью глазных масел или физиологического раствора.

Если больной умирает дома, то родственникам больно-го необходимо объяснить, что процесс умирания так же индивидуален, как и процесс рождения. Невозможно предугадать точное время смерти и как именно все будет происходить. Расскажите близким, что люди, которые стоят на пороге смерти, испытывают ряд похожих симптомов, независимо от типа заболевания.

С приближением смерти появляются определенные физические и эмоциональные симптомы: возникает и прогрессирует день ото дня сонливость и выраженная слабость, периоды бодрствования уменьшаются, угасает энергия; изменяется характер дыхания: периоды частого дыхания сменяются остановками; ухудшается аппетит, человек пьет и ест меньше, чем обычно, потом совсем отказывается от пищи и воды. Моча становится темно-коричневой или темно-красной, кишечник перестает опорожняться или наоборот бывает непроизвольный стул. Изменяются слух и зрение — они не просто ухудшаются, а наоборот, человек может слышать и видеть вещи, которые другие не замечают. Меняется температура тела, она может быть повышенной или наоборот очень низкой.

По мере приближения ухода из жизни человек перестает проявлять интерес к внешнему миру и отдельным деталям повседневной жизни.

Если умирающий человек, о котором вы заботитесь, видит или слышит что-то или кого-то, чего не видите вы, с ним сле-



МОЛИКАР И МЕНАЛИНД – современные технологии гигиенического ухода при недержании



Иногда родные и близкие нам люди нуждаются в нашей помощи. Что в таком случае делать? Порой мы готовы отдать все, чтобы облегчить страдания дорогого человека.

Одна из самых мучительных проблем лежачих пациентов и пожилых больных – недержание мочи. Оно портит жизнь и нервы, как самим пожилым людям, так и тем, кто за ними ухаживает. При тяжелой и очень тяжелой степени недержания рекомендуется использовать воздухопроницаемые подгузники для взрослых **MoliCare® Premium soft (Моликар Премиум софт)** немецкой медицинской компании **ПАУЛЬ ХАРТМАНН** – эксперта в области ухода за тяжелобольными пациентами.

Для гигиенического ухода за кожей под подгузником идеально подойдет **Menalind®, professional (Меналинд профэшнл)** – профессиональные косметические средства для очищения, защиты, увлажнения и питания кожи. Для дополнительной защиты постельного белья и других поверхностей предназначены гипоаллергенные впитывающие одноразовые пеленки **MoliNea® (МолиНеа)**. Правильный подбор средств для ухода при недержании позволяет экономить время и силы людям, ухаживающим за тяжелобольными, а также возвращает комфорт и чувство самоуважения их подопечным.

Доказано, что применение подгузников Моликар Премиум софт, профессиональных косметических средств Меналинд профэшнл и одноразовых впитывающих пеленок МолиНеа способствует профилактике раздражений кожи, опрелостей и пролежней.



MoliCare® Premium soft
Воздухопроницаемые подгузники

Основные характеристики воздухопроницаемых подгузников Моликар:



Верхний слой впитывающей подушки подгузника оказывает антибактериальный эффект благодаря специальной структуре и способу обработки – закрученной целлюлозы, а также поддерживает благоприятный для кожи pH фактор для профилактики раздражений кожи.

Трёхслойная впитывающая подушка с суперабсорбентом защищает от протекания и нейтрализует запах.

Специальный мягкий воздухопроницаемый материал на боковых частях подгузника обеспечивает свободную циркуляцию воздуха.



Нетканый материал внешней поверхности не шуршит и похож на ткань нижнего белья.

Дерматологически протестированы. Рекомендуются специалистами для чувствительной кожи лежачих пациентов.

Многоразовые усовершенствованные самоклеющиеся застёжки-липучки системы «крючков и петель».

Нейтрализует запах.

MoliNea®
Гипоаллергенные впитывающие одноразовые пеленки



Menalind®, professional
Профессиональная косметика для ухода за кожей



реклама

Спрашивайте информацию о проводимых акциях в аптеках.

Бесплатная горячая линия по РФ: 8-800-505-12-12.

Узнать больше о проблеме недержания
Вы можете на сайте www.molicare.ru.

дует согласиться — признайте то, что он видит или слышит. Отрицание этих переживаний может расстроить умирающего человека. Поговорите с человеком, даже если он в коме, поддержите его за руку. Известно, что умирающие люди могут слышать, даже когда они находятся в глубокой коме. Есть пример того, что люди, которые выходили из комы, говорили, что они могли слышать все происходящее, находясь без сознания.

Принципы общения с умирающим человеком. Облегчить состояние умирающего только с помощью лекарственных средств невозможно. Не менее важно, а может быть и наиболее важно общение с больным, отношение к нему, как к живому человеку, который слышит и чувствует, нуждается в вашем присутствии и участии до самого конца. Поэтому при общении с умирающим человеком:

- будьте всегда готовы оказать помощь;
- проявляйте терпение;
- дайте возможность ему выговориться, умейте активно слушать;
- произнесите несколько утешающих слов, объясните больному, что испытываемые им чувства совершенно нормальны;
- спокойно относитесь к его гневу и недовольству;
- избегайте неуместного оптимизма.

Умирающему больному необходимо чувствовать себя защищенным. Он хочет, чтобы его успокоили, сказали ему, что он не будет страдать в момент умирания. Надо помочь больному справиться со страхом. Надо говорить с ним о его страхах. Нельзя обходить эту тему молчанием на том основании, что вы не можете сделать его снова здоровым.

Необходимо спрашивать, слушать и стараться понять, что чувствует больной, помочь ему доделать земные дела, обещать исполнить его последнюю волю, если он сам не успел что-то сделать. Больному важно знать, что для него делается все возможное. Он не должен чувствовать себя в изоляции, не должен ощущать, что от него что-то утаивают. Нельзя использовать ложные обещания выздоровления как способ не говорить с больным на трудные темы.

Основная помощь больному состоит в постоянном общении с ним, в совместном проживании последнего периода его земной жизни. С больным следует установить доверительные отношения. Он должен знать, что в момент смерти не останется один и что кто-то будет помогать ему прожить этот период. Само по себе наше присутствие у постели тяжелого больного и умирающего может иметь успокаивающее действие.

Больной должен быть уверен в том, что ему помогут снять боль и другие тягостные ощущения в момент смерти. Многие больные нуждаются в телесном контакте с близкими людьми в момент смерти. Они просят, чтобы их взяли за руку, положили руку на лоб, обняли и т. п.

Для того чтобы помочь больному справиться со страхом, необходимо уметь слушать; понимать невербальный язык; уметь оказать эмоциональную поддержку; общаться с больным открыто, доверительно; относиться к нему с сочувствием и уважением; честно отвечать на вопросы; не внушать несбыточных надежд; давать возможность задавать вопросы; понимать потребности больного; принимать во внимание и стараться удовлетворить его психические, социальные и духовные потребности; предвидеть трудности и быть готовым к их преодолению.

В заключение хочется процитировать слова митрополита Антония Сурожского: «Если бы я знал, если бы вы знали, что человек, с которым вы разговариваете, может вот-вот умереть и что звук вашего голоса, содержание ваших слов, ваши движения, ваше отношение к нему, ваши намерения станут последним, что он воспримет и унесет в вечность —

как внимательно, как заботливо, с какой любовью мы бы поступали!.. Опыт показывает, что перед лицом смерти стирается всякая обида, горечь, взаимное отвержение. Смерть слишком велика рядом с тем, что должно бы быть ничтожно даже в масштабе временной жизни» [22]. ■

Литература

1. Doyle D., Hanks G., MacDonald N. Introduction. Oxford textbook of Palliative Medicine. 1993. P. 3.
2. WHO Definition of Palliative Care. WHO, 2007. URL: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>.
3. Введенская Е. С., Соколова Е. Г., Петрушов П. К. Паллиативная помощь: содержание, определяющее подходы к формированию службы и контингентов больных // Росмедпортал.ком, электронный научно-практический журнал. 2012, т. 3, с. 136–144.
4. Введенская Е. С. Паллиативная помощь: быть рядом с больным до конца. Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2011.
5. Введенская Е. С. Паллиативная помощь — инновационное направление современного здравоохранения. В кн.: Актуальные проблемы химии, биологии и медицины. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2011. Кн. 3. С. 5–26.
6. Эккерт Н. В., Новиков Г. А., Хетагурова А. К., Шарафутдинов М. Г. Методические рекомендации по организации паллиативной помощи. М.: ММА им. И. М. Сеченова. 2008. 58 с.
7. Рекомендации Rec. (2003) 24 Комитета министров Совета Европы государствам-участникам по организации паллиативной помощи. М.: Медицина за качество жизни. 2005. 30 с. URL: <http://pallcare.ru/ru/images/user/Ryskversion3.pdf> (Дата обращения 01.10.2011).
8. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» URL: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/laws/104> (Дата обращения: 09.02.2012).
9. Singer P. A., Martin D. K., Kelner M. Quality end-of-life care: patient's perspectives // JAMA. 1999, 281: 163–168.
10. Vachon M. L., Kristjanson L., Higginson I. Psychosocial issues in palliative care: the patient, the family, and the process and outcome of care // J Pain Symptom Management. 1995, 10: 142–150.
11. Bruera E., Fainsinger R. L. Clinical management of cachexia and anorexia. In: Oxford Textbook of Palliative Medicine 2 Edition Oxford University Press, Oxford, England 1998, 548.
12. Billings J. A. Comfort measures for the terminally ill: Is dehydration painful? // J Am Geriatr Soc. 1985, 33: 808–810.
13. Ellershaw J. E., Sutcliffe J. M., Saunders C. M. Dehydration and the dying patient // J Pain Sympt Manage. 1995, 10: 192–197.
14. Musgrave C. F., Bartal N., Opstad J. The sensation of thirst in dying patients receiving IV hydration // J Pall Care. 1995, 11: 17–21.
15. Musgrave D. R. Terminal dehydration: to give or not to give intravenous fluids? // Cancer Nursing. 1990, 13: 62–66.
16. Twycross R. B., Lack S. A. Therapeutics in terminal cancer, Churchill Livingstone 3 Edition. 1990, 134–136.
17. Frank D. Ferris, Charles F. von Gunten, Linda L. Emanuel. Ensuring competency in end-of-life care: controlling symptoms // BMC Palliative Care. 2002, 1: 5.
18. Ferris F. D., von Gunten C. F., Emanuel L. L. Competency in end of life care: The last hours of living // J Palliat Med. 2003; 6: 605–613.
19. Shuster J. L. Delirium, confusion, and agitation at the end of life // J Pall Med. 1998, 1: 177–186.
20. Twycross R., Lichter I. The terminal phase. In: Oxford Textbook of Palliative Medicine. 2 Edition (Edited by: Doyle D., Hanks G. W. C., MacDonald N.). Oxford University Press, Oxford, England, 1998, 987–988.
21. Паллиативная помощь онкологическим больным. Учебное пособие под редакцией профессора Г. А. Новикова и академика РАМН, профессора В. И. Чиссова, М.: ООД «Медицина за качество жизни», 2006.
22. Сурожский А. Жизнь. Болезнь. Смерть, Издательство: Фонд «Духовное наследие митрополита Антония Сурожского», 2010, 96 с.

Новые направления клинического использования азитромицина в педиатрической практике

И. В. Андреева, кандидат медицинских наук

О. У. Стецюк, кандидат медицинских наук

НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздравсоцразвития России, Смоленск

Ключевые слова: дети, кишечная инфекция, шигеллез, эрадикация возбудителя, длительный кашель, коклюш, антибактериальный препарат, острые респираторные заболевания, болезнь кошачьей царапины, хламидия, угревая болезнь, акне.

Азитромицин (Сумамед®) — первый представитель группы полусинтетических 15-членных макролидных антибиотиков (азалидов) — применяется в клинической практике с 1991 г. и является одним из наиболее часто назначаемых препаратов во многих странах мира. Так, по данным информационно-аналитической компании IMS Health (2009) в США было выписано 53,8 млн рецептов на азитромицин (5-е место среди всех лекарственных средств) [1]. В настоящее время азитромицин одобрен Администрацией США по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration — FDA) для использования у взрослых и детей старше 6 месяцев для лечения инфекций, вызванных чувствительными к нему возбудителями, в том числе инфекций дыхательных путей (ИДП) [2]. Азитромицин обладает высокой активностью в отношении как типичных, так и атипичных бактериальных возбудителей ИДП, а его фармакокинетические особенности позволяют создавать максимальные концентрации в инфицированных тканях. Основными показаниями к использованию препарата являются острый средний отит, острый бактериальный риносинусит, внебольничная пневмония и острый стрептококковый тонзиллит/фарингит, скарлатина, инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы). К настоящему времени проведен ряд клинических исследований, подтверждающих эффективность азитромицина при других нозологических формах, о которых и пойдет речь в данном обзоре.

Рецидивирующие инфекции дыхательных путей

Традиционно считалось, что большинство случаев так называемых острых респираторных заболеваний (ОРЗ), острого бронхита и ларинготрахеита вызваны вирусами и не требуют назначения антибиотиков. Однако в последнее время появляется все больше информации о роли бактериальных возбудителей (таких как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) в этиологии подобных инфекций, особенно у лиц молодого возраста без сопутствующей патологии [3, 4] и у детей [5]. Так, частота инфекции, вызванной *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, при острых респираторных инфекциях составляет, в среднем, до 10% во внеэпидемический период и может достигать 25–50% во время эпидемических вспышек [3]. Несомненно, препаратами выбора при

лечении инфекций, предположительно вызванных «атипичными» возбудителями (хламидиями и микоплазмами), являются макролиды.

В исследовании, выполненном S. Esposito с соавт. [6], была изучена роль *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* в развитии ОРЗ у детей с рецидивирующими ИДП, а также способность специфической антибактериальной терапии уменьшать частоту возникновения рецидивов. В исследовании приняло участие 353 часто болеющих детей (ЧБД) в возрасте от 1 до 14 лет; контрольную группу составили 208 здоровых детей. ЧБД были рандомизированы в группы лечения с использованием только симптоматической терапии и симптоматической терапии с азитромицином (10 мг/кг/сутки 3 дня в неделю на протяжении 3 недель). Инфекции, вызванные «атипичными» возбудителями, были диагностированы у 54% ЧБД и только у 3,8% детей контрольной группы ($p < 0,0001$). Краткосрочный (на протяжении 1 месяца) клинический эффект более часто отмечался у ЧБД, получавших азитромицин, однако различия были статистически значимыми только в группе пациентов с инфекцией, вызванной «атипичными» возбудителями. Долговременный клинический эффект (на протяжении 6 месяцев) отмечался достоверно чаще у ЧБД при терапии азитромицином, независимо от этиологии рецидивирующих ИДП. Авторы полагают, что «атипичные» бактерии, возможно, играют определенную роль в возникновении рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей и длительная терапия азитромицином может значительно улучшить течение острого эпизода и уменьшить риск возникновения рецидивов [6].

В другом исследовании, в котором участвовало 1706 детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей (≥ 8 эпизодов ОРЗ в год, если возраст ребенка < 3 лет и ≥ 6 эпизодов в год, если возраст ребенка ≥ 3 лет), было показано, что, независимо от возраста и клинического диагноза, назначение макролидов пациентам с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей приводило к статистически более выраженной и краткосрочной, и долговременной клинической эффективности терапии по сравнению с бета-лактамами ($p < 0,0001$) или назначением только симптоматической терапии ($p < 0,0001$) [5].

Длительный кашель и коклюш

Длительный кашель — одна из частых причин обращений к врачам-педиатрам, наиболее вероятной причиной которого может быть коклюш. Заболеваемость коклюшем

остается на высоком уровне, несмотря на наличие эффективной и безопасной вакцины. Серологически подтвержденная инфекция *Bordetella pertussis* выявляется в 37% случаев кашля, продолжающегося более 2 недель после перенесенного ОРЗ [12]. Еще у 12,9% детей с длительным кашлем была выявлена инфекция *M. pneumoniae* [12]. Таким образом, примерно в половине случаев длительного кашля, обусловленного инфекционными причинами, имеются показания для назначения антибактериальных препаратов (АБП) из группы макролидов.

Препаратом выбора при лечении и постэкспозиционной профилактике коклюша считается эритромицин, который назначается на протяжении 14 дней [13]. Тем не менее, несмотря на эффективность терапии эритромицином, необходимость применения 4 раза в сутки и достаточно высокая частота возникновения нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта являлись причиной низкой комплаентности рекомендованного 14-дневного курса [14]. В последние десятилетия в исследованиях *in vitro* была продемонстрирована активность азитромицина в отношении *B. pertussis*, а в клинических исследованиях подтверждена эффективность данного препарата (таблица).

Согласно результатам Кокрановского систематического обзора по применению АБП для лечения и профилактики коклюша, включавшего 12 рандомизированных контролируемых исследований (общее число участников 1720), 3-дневный курс терапии азитромицином не уступал по эффективности 14-дневному курсу лечения эритромицином по клинической и микробиологической эффективности, а также частоте возникновения микробиологических рецидивов инфекции [13]. В настоящее время азитромицин включен в рекомендации Центров по контролю и профилактике заболеваний США (англ. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) по лечению коклюша. Его необходимо назначать детям до 6 месяцев в дозе 10 мг/кг один раз в сутки в течение 5 дней; детям старше 6 месяцев — 10 мг/кг в первый день (но не более 500 мг), далее по 5 мг/кг (2–5-й дни терапии) [14].

Болезнь кошачьей царапины

Болезнь кошачьей царапины впервые была описана в 1931 г., однако ее возбудитель, *Bartonella henselae*, был идентифицирован только в 1983 г., что связано со значительными трудностями при культивировании данного патогена [15]. Заболевание распространено повсеместно и чаще всего поражает детей и молодых лиц, однако может встречаться и у взрослых пациентов. Типичные проявления у лиц без иммунодефицита включают возникновение через 3–10 дней на месте повреждения, нанесенного животным, красно-коричневой безболезненной папулы. Спустя 1–3 недели развивается односторонняя регионарная лимфаденопатия. Заболевание медленно прогрессирует. Состояние пациентов, как правило, удовлетворительное, наблюдаются легкие неспецифические проявления, такие как общее недомогание, потеря аппетита, боли в животе, а также мышечные или суставные боли. В 25% случаев заболевание протекает бессимптомно. Диагноз устанавливается на основании данных анамнеза (контакт с кошками и наличие царапин) и серологического исследования — определение антител класса IgG к *B. henselae* в титре более 1:256. Длительность инфекционного процесса обычно не превышает 6 месяцев [15].

Несмотря на то, что болезнь кошачьей царапины у людей с сохраненным иммунитетом склонна к самоизлечению и без терапии выздоровление наступает через 2–3 месяца, было показано ускоренное разрешение лимфаденопатии (в течение 1 месяца) при лечении коротким курсом азитромицина [16–18]. У детей азитромицин назначается в течение 5 дней в дозе 10 мг/кг в первый день, а в последующие 4 дня по 5 мг/кг [18, 19].

Необходимо отметить, что к числу других антибактериальных препаратов, потенциально активных в отношении *B. henselae*, относятся рифампицин, доксициклин, гентамицин, ко-тримоксазол и ципрофлоксацин (монотерапия или комбинация двух препаратов) [15, 20]. Часть из них не разрешена для применения в педиатрии, другие характеризуются неблагоприятным профилем безопасности, поэтому при лечении детей целесообразно отдавать предпочтение азитромицину [21].

Кишечные инфекции

Ограниченные возможности антибактериальной терапии кишечных инфекций у детей и рост резистентности возбудителей к АБП диктуют необходимость поиска новых подходов к терапии шигеллез у детей [22]. Одним из новых направлений является изучение эффективности азитромицина при данной нозологической форме, что базируется на фармакокинетических и фармакодинамических данных и клиническом опыте применения азитромицина у взрослых [23, 24]. Проведены и первые успешные клинические исследования его эффективности при шигеллезах у детей.

Во время вспышки шигеллеза в Израиле в 2003 г. было инфицировано 73 человека, среди которых 83% составили дети в возрасте от 6 месяцев до 18 лет. Всем детям с шигеллезом, подтвержденным положительной фекальной культурой, назначалась налидиксовая кислота в дозе 55 мг/кг/сутки в 4 приема внутрь в течение 5 дней. Поскольку к моменту завершения курса ее применения у 25 детей сохранялась диарея, было принято решение о замене налидиксовой кислоты азитромицином, который назначался внутрь в дозе 10 мг/кг/сутки в течение 3 дней. У всех (100%) детей, принимавших азитромицин, диарея купировалась через 48 ч после начала терапии, в то время как в группе, получавшей только налидиксовую кислоту, купирование диареи произошло лишь у 65% детей [25].

В другом исследовании, проведенном в 1998–2000 гг., участвовало 75 детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с диагнозом «шигеллез». Пациенты были рандомизированы на две группы: первая получала цефиксим в дозе 8 мг/кг/сутки (максимальная доза — 400 мг/сутки) в течение 5 дней, вторая — азитромицин в дозе 12 мг/кг в первый день (максимальная доза — 500 мг), затем по 6 мг/кг (максимально — 250 мг/сутки) в течение последующих 4 дней. Проводимая терапия оказалась клинически эффективной у 93% пациентов первой группы и у 78% — второй ($p = 0,1$, то есть различия недостоверны). Средняя продолжительность диареи с момента начала лечения составила в среднем 2,5 дня в первой группе и около 4 дней — во второй. Эрадикация возбудителя на 3-й день терапии была достигнута у 59% пациентов, принимавших цефиксим, и у 93% пациентов, принимавших азитромицин, эти различия были статистически достоверными. На 7-й день положительный результат бактериологического исследования был полу-

Таблица

Исследования, в которых оценивалась эффективность азитромицина при лечении коклюша у детей

Автор, год исследования	Тип исследования	Сравниваемые группы	Частота эрадикации возбудителя; комментарии
Aoyama T. et al., 1996 [7]	Проспективное рандомизированное исследование с историческим контролем	Азитромицин 10 мг/кг/сутки (в 2 приема) в течение 5 дней (но не более 500 мг/сутки), n = 8 Кларитромицин 10 мг/кг один раз в сутки в течение 7 дней, n = 9 Эритромицин (исторический контроль) 40–50 мг/кг/сутки (в 3 приема) в течение 14 дней, n = 34	100% в группе азитромицина, 81% в группе эритромицина и 89% в группе кларитромицина через 1 неделю после окончания лечения; отсутствие рецидивов через 2 недели во всех исследуемых группах
Base A. et al., 1999 [8]	Проспективное открытое несравнительное исследование двух режимов дозирования азитромицина	Азитромицин 10 мг/кг/сутки в 1 день, затем 5 мг/кг/сутки — на 2–5 дни, n = 17 Азитромицин 10 мг/кг/сутки в течение 3 дней, n = 20	100% при оценке на день 7, 14 и 21 с момента начала терапии 89,5%, 100% и 7,1% при оценке на день 7, 14 и 21 с момента начала терапии
Base A. et al., 2000 [9]	Проспективное открытое рандомизированное сравнительное исследование	Азитромицин 10 мг/кг/сутки в течение 3 дней, n = 9 Эритромицин 40–50 мг/кг/сутки в течение 14 дней, n = 15	100% при оценке на день 7, 14 и 21 с момента начала терапии в обеих исследуемых группах
Pichichero M. E. et al., 2003 [10]	Проспективное открытое несравнительное исследование	Азитромицин 10 мг/кг/сутки в 1 день, затем 5 мг/кг/сутки — в течение 4 дней, n = 29	100% при оценке на день 3 и 21 с момента начала терапии
Langley J. M. et al., 2004 [11]	Проспективное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование	Азитромицин 10 мг/кг/сутки в 1 день, затем 5 мг/кг/сутки — в течение 4 дней, n = 239 Эритромицин 40 мг/кг/сутки (в 3 приема) в течение 10 дней, n = 238	100% в обеих группах по окончании лечения и через 7 дней, однако комплаентность составила 90% в группе азитромицина и 55% — в группе эритромицина

чен у одного ребенка из группы азитромицина и у двух детей из группы цефиксима [26].

Таким образом, результаты описанных исследований демонстрируют клиническую и микробиологическую эффективность азитромицина при шигеллезах у детей. Простой режим дозирования, быстрые темпы клинического улучшения и достаточный уровень эрадикации шигелл, наиболее вероятно обусловленный высокими внутриклеточными концентрациями азитромицина, являются основанием к проведению дальнейших исследований, направленных на подтверждение правильности данной терапевтической стратегии.

Хламидийная инфекция у новорожденных

Chlamydia trachomatis является самым распространенным в США возбудителем микробных инфекций, передающихся половым путем. Перинатальная передача *C. trachomatis* происходит обычно при естественных родах, но инфекция может иметь и вторичный характер, возникая в результате повреждения оболочек плода, прямой контаминации носоглотки и легких новорожденного. Описаны случаи хламидийной инфекции у новорожденных после кесарева сечения. У 35–50% новорожденных, матери которых инфицированы хламидиями, развивается конъюнктивит и у 11–20% — пневмония. Хламидийная инфекция представляет собой наиболее частую причину неонатального конъюнктивита, развивающегося между 5-м и 12-м днями жизни.

Поскольку хламидии распространяются по слезному протоку и в носоглотку, по меньшей мере, у 33% новорожденных развивается хламидийная пневмония. В тех случаях, когда признаки конъюнктивита отсутствуют, пневмония развивается у 11–20% новорожденных

от инфицированных и не получавших лечение матерей [27]. *C. trachomatis*, может также вызывать подострую афебрильную пневмонию у детей в возрасте 1–3 месяцев.

Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) для терапии хламидийного конъюнктивита и пневмонии у новорожденных рекомендуется применение эритромицина основание или этилсукцинат в дозе 50 мг/кг/сутки внутрь в 4 приема в течение 14 дней. Однако при этом обращается внимание на возможность возникновения у детей до 6 недель серьезного нежелательного эффекта эритромицина — гипертрофического пилоростеноза, который встречается в 8 раз чаще у детей, получающих эритромицин внутрь (но не местно), между 3-м и 13-м днями жизни [28–30]. В основе этого феномена, предположительно, лежат широко известные прокинетические свойства эритромицина. Риск развития пилоростеноза при применении других макролидов (азитромицина, кларитромицина) не установлен. Несмотря на то, что данные, касающиеся использования азитромицина при лечении хламидийной инфекции новорожденных, ограничены, существует подтверждение эффективности короткого курса азитромицина в дозе 20 мг/кг/сутки 1 раз в день внутрь в течение 3 дней для лечения хламидийной инфекции у новорожденных, то есть он может являться более безопасной альтернативой эритромицину [31, 32]. Следует отметить, что ни один другой макролидный антибиотик (кроме упомянутого выше эритромицина с сомнительным профилем безопасности у данной категории пациентов) не имеет официального одобрения для использования у новорожденных и детей первых месяцев жизни для лечения хламидийной инфекции.

Угревая болезнь

Угревая болезнь является наиболее распространенной дерматологической проблемой у подростков и молодых людей. В течение последних десятилетий было доказано, что системное применение АБП играет основную роль в лечении пациентов с угревой болезнью, у которых имеются воспалительные элементы. В ряде случаев системная антибактериальная терапия приводит к возникновению побочных эффектов, что вносит свой вклад в снижение комплаентности пациентов. Учитывая тот факт, что обычно назначаемыми системными антибиотиками при угревой болезни являются тетрациклины, а данная группа АБП характеризуется не вполне благоприятным профилем безопасности, целесообразным, особенно у подростков, является поиск более безопасных для применения альтернативных АБП. Азитромицин обладает противовоспалительными свойствами и предотвращает рост *Propionibacterium acnes* — основного патогена, вовлеченного в патогенез воспалительного процесса при угревой болезни [33].

По данным открытого многоцентрового несравнительного исследования, выполненного у пациентов со II степенью воспалительных форм *acne vulgaris*, применение азитромицина в дозе 500 мг в сутки в течение 3 последовательных дней в месяц на протяжении 3 месяцев привело к статистически достоверному уменьшению количества воспалительных элементов на различных участках лица [33].

В другом исследовании у 57 пациентов в возрасте от 13 до 41 года с умеренно выраженной угревой болезнью длительное (на протяжении 12 недель) применение азитромицина в дозе 500 мг 3 раза в неделю продемонстрировало высокую (80,7%) клиническую эффективность и хорошую переносимость (нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы у 11,3% пациентов), на основании чего авторы делают вывод об эффективности, безопасности и высокой комплаентности применения азитромицина при среднетяжелых формах *acne vulgaris* и у подростков, и у взрослых пациентов [34].

Отдельное открытое несравнительное исследование эффективности азитромицина было проведено у 52 итальянских подростков со среднетяжелыми и тяжелыми папуло-пустулезными формами угревой болезни. Азитромицин назначался в дозе 500 мг 3 раза в неделю на протяжении 8 недель без сопутствующего местного лечения. У 90,4% пациентов отмечалось значимое улучшение (снижение более чем на 20% количества воспалительных элементов) уже в течение первых 4 недель лечения. Все пациенты завершили 8-недельный курс лечения. Максимально выраженное очищение кожи отмечалось к 8 недели лечения у 61,5% пациентов. Эффект сохранялся в течение 4 месяцев после завершения приема азитромицина. Препарат характеризовался хорошей переносимостью — нежелательные явления отмечались только у 3 пациентов (5,6%) [35].

В ходе еще одного рандомизированного двойного слепого контролируемого клинического исследования, проведенного в Иране, сравнивалась эффективность и безопасность азитромицина и доксициклина в лечении угревой болезни средней степени тяжести и изучалось влияние возраста пациента на исходы лечения [36]. В исследовании приняли участие 100 пациентов с умеренными формами *acne vulgaris*, которые обратились за амбулаторной помощью в дерматологическую клинику. Пациенты были

рандомизированы на 2 группы А и D: группа А получала азитромицин в дозе 500 мг в сутки 4 последовательных дня в месяц на протяжении 3 последовательных месяцев; пациенты группы D принимали доксициклин в дозе 100 мг в сутки в течение 3 последовательных месяцев. Как оказалось, оба АБП были сопоставимы по клинической эффективности и безопасности при умеренно выраженных формах акне, однако доксициклин был статистически достоверно более эффективен у пациентов в возрасте старше 18 лет [36].

Таким образом, азитромицин по данным целого ряда клинических исследований продемонстрировал высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности при лечении угревой болезни у подростков и лиц молодого возраста.

Заключение: Таким образом, Сумамед® (азитромицин), обладает высокой активностью в отношении как типичных, так и атипичных бактериальных возбудителей дыхательных путей, а его фармакокинетические особенности, позволяют создавать максимальные концентрации в инфицированных тканях. Это один из эффективных и наиболее удобных АБП, применяемых в амбулаторной практике. На основании представленных данных можно сделать вывод о том, что наряду с хорошо известными традиционными показаниями к применению азитромицина, существует еще целый ряд перспективных областей для его клинического использования в педиатрии, включающих достаточно широкий перечень дополнительных клинических состояний, при которых уже получены достоверные данные об эффективности и безопасности азитромицина. Все это открывает новые возможности его использования в респираторной медицине при рецидивирующих ИДП, длительном кашле, хламидийной инфекции у новорожденных, а также угревой болезни, болезни кошачьей царапины, кишечных инфекциях. ■

Литература

1. Bartholow M. Top 200 Prescription Drugs of 2009 // Pharmacy Times. May 11, 2010.
2. Langtry H. D., Balfour J. A. Azithromycin: a review of its use in paediatric infectious diseases // Drugs 1998; 56: 273–297.
3. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections // Eur Respir J 2004; 24: 171–181.
4. Gonzales R., Sande M. A. Uncomplicated acute bronchitis // Ann. Intern. Med. 2001; 135 (9): 839–840.
5. Principi N., Esposito S., Cavagna R. et al. Recurrent respiratory tract infections in pediatric age: a population-based survey of the therapeutic role of macrolides // J Chemother 2003; 15 (1): 53–9.
6. Esposito S., Bosis S., Faelli N. et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections // Pediatr Infect Dis J 2005; 24 (5): 438–444.
7. Aoyama T., Sunakawa K., Iwata S. et al. Efficacy of short-term treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin // J Pediatr 1996; 129: 761–764.
8. Bace A., Zrnc T., Begovac J. et al. Short-term treatment of pertussis with azithromycin in infants and young children // Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18 (4): 296–298.
9. Bace A., Kuzmanovic N., Novac D. Clinical comparative study of azithromycin and erythromycin in the treatment of pertussis — preliminary results // ICMAS-5, Jan 26–28, Seville, 2000: abstract # 36.
10. Pichichero M. E., Hoeger W. J., Casey J. R. Azithromycin for the treatment of pertussis // Pediatr Infect Dis J 2003; 22 (9): 847–9.
11. Langley J. M., Halperin S. A., Boucher F. D. et al. Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis // Pediatrics 2004; 114: 96–101.

КАЛЕНДАРЬ
СОБЫТИЙ

12. Wang K., Chalker V., Bermingham A. et al. Mycoplasma pneumoniae and respiratory virus infections in children with persistent cough in England: a retrospective analysis // *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30 (12): 1047–1051.
13. Altunajji S., Kukuruzovic R., Curtis N., Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis) // *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (1): CD004404.
14. Tiwari T., Murphy T. V., Moran J. National Immunization Program, CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines // *MMWR Recomm Rep* 2005; 54 (RR-14): 1–16.
15. Windsor J. J. Cat-scratch disease: epidemiology, aetiology and treatment // *Br J Biomed Sci* 2001; 58 (2): 101–110.
16. Batts S., Demers D. M. Spectrum and treatment of cat-scratch disease // *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (12): 1161–1162.
17. Vincent J. M., Demers D. M., Bass J. W. Infectious exanthems and unusual infections // *Adolesc Med* 2000; 11 (2): 327–58.
18. Bass J. W., Freitas B. C., Freitas A. D. et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease // *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 (6): 447–452.
19. Estrada D. Azithromycin and cat-scratch disease // *Infect Med* 1998; 15 (8): 517.
20. Conrad D. A. Treatment of cat-scratch disease // *Curr Opin Pediatr* 2001; 13 (1): 56–9.
21. Klotz S. A., Janas V., Elliott S. P. Cat-scratch Disease // *Am Fam Physician*. 2011; 83 (2): 152–5.
22. Jain S. K., Gupta A., Glanz B. et al. Antimicrobial-resistant *Shigella sonnei*: limited antimicrobial treatment options for children and challenges of interpreting in vitro azithromycin susceptibility // *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (6): 494–497.
23. Windsor J. J. Cat-scratch disease: epidemiology, aetiology and treatment // *Br J Biomed Sci* 2001; 58 (2): 101–110.
24. Bhattacharya S. K., Sur D. An evaluation of current shigellosis treatment // *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4 (8): 1315–1320.
25. Vincent J. M., Demers D. M., Bass J. W. Infectious exanthems and unusual infections // *Adolesc Med* 2000; 11 (2): 327–58.
26. Basualdo W., Arbo A. Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in children // *Ped Infect Dis J* 2003; 22: 374–377.
27. Popovich D. M., McAlhany A. Practitioner care and screening guidelines for infants born to Chlamydia-positive mothers // *NBIN* 2004; 4 (1): 51–55.
28. Hauben M., Amsden G. W. The association of erythromycin and infantile hypertrophic pyloric stenosis: causal or coincidental? // *Drug Saf* 2002; 25 (13): 929–942.
29. Cooper W. O., Griffin M. R., Arbogast P. et al. Very early exposure to erythromycin and infantile hypertrophic pyloric stenosis // *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156 (7): 647–650.
30. Mahon B. E., Rosenman M. B., Kleiman M. B. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis // *J Pediatr* 2001; 139 (3): 380–384.
31. Workowski K. A., Berman S. M. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006 // *MMWR Recomm Rep*. 2006; 55 (RR-11): 1–94.
32. Zar H. J. Neonatal chlamydial infections: prevention and treatment // *Paediatr Drugs* 2005; 7 (2): 103–110.
33. Antonio J. R., Pegas J. R., Cestari T. F., Do Nascimento L. V. Azithromycin pulses in the treatment of inflammatory and pustular acne: efficacy, tolerability and safety // *J Dermatolog Treat*. 2008; 19 (4): 210–5.
34. Innocenzi D., Skroza N., Ruggiero A. et al. Moderate acne vulgaris: efficacy, tolerance and compliance of oral azithromycin thrice weekly for // *Acta Dermatovenerol Croat*. 2008; 16 (1): 13–8.
35. Bardazzi F., Savoia F., Parente G. et al. Azithromycin: a new therapeutic strategy for acne in adolescents // *Dermatol Online J*. 2007; 13 (4): 4.36.
36. Babaeinejad S., Khodaeiani E., Fouladi R. F. Comparison of therapeutic effects of oral doxycycline and azithromycin in patients with moderate acne vulgaris: What is the role of age? // *J Dermatolog Treat*. 2011; 22 (4): 206–10.

ОКТАБРЬ

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

X Научно-практическая конференция
2–3 октября, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: +7 (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru www.infomedfarmdialog.ru

ПРОСТУДА И ГРИПП

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

3–5 октября, Москва, ул. Краснопролетарская, д.36,
Деловой центр «Amber Plaza», ООО «Алмед»
Тел.: +7 (499) 264 22 88
E-mail: info@prostudaigripp.com www.prostudaigripp.com

ВОСЕМНАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

8–10 октября, Москва
Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация (РГА)
Тел.: +7 (926) 213-25-52
E-mail: fin.fin@ru.net www.gastro.ru, www.liver.ru

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

XIII Ежегодная конференция и выставка
11–12 октября, Москва, Конгресс-центр гостиницы «Космос»
ООО «Консф»
Тел.: +7 (495) 978-25-11 www.itm.consef.ru

I СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ УРАЛЬСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

12–13 октября, Екатеринбург
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов»
Тел.: +7 (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru www.nc-i.ru

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ:

СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

II Московский Форум
17–19 октября, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: +7 (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru www.infomedfarmdialog.ru

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ

XI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

23–25 октября, Москва, проспект Мира, д. 150, ГК «Космос»
Московский НИИ педиатрии и детской хирургии
Тел.: +7 (495) 484-58-02
E-mail: congress@pedklin.ru www.congress2012.pedklin.ru

НОВЕМБРЬ

VII НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

8–10 ноября, Москва
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: +7 (495) 786-25-57 E-mail: congress@nc-i.ru www.nc-i.ru

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ

IV Всероссийская Конференция

9–10 ноября, Москва, Российская академия государственной службы
при Президенте РФ, пр-т Вернадского д.84, 2 учебный корпус, вход со
стороны ул. Покрышкина
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И ИММУНОЛОГОВ РОССИИ
при поддержке Российского национального исследовательского
медицинского университета имени Н.И.Пирогова
www.adair.ru/conference

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРОСЕССИЯ-2012

9-я Северо-Западная научная гастроэнтерологическая сессия
(Гастросессия)
22–23 ноября, Конгресс-центр «Московский» отеля Holiday Inn
«Московские Ворота» (Санкт-Петербург, Московский пр., 97а, ст. м.
«Московские Ворота») www.gastroforum.ru

ДЕКАБРЬ

III НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ИННОВАЦИОННЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ В ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА»

IV Международная выставка
Дитя и Мама. Екатеринбург 2012
5–6 декабря, Екатеринбург, ул. Куйбышева 44,
Центр Международной Торговли, RTE-Group
Тел.: +7 (495) 921 44 07 доб. 135 E-mail: t.bykova@rte-expo.ru
www.dm-ural.ru

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

реклама

Новая Левитра — новая эра в лечении эректильной дисфункции

А. Л. Верткин, доктор медицинских наук, профессор

Л. Ю. Моргунов, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: мужчины, старшая возрастная группа, варденафил, орально диспергируемые таблетки, эректильная дисфункция, сексуальная активность, быстрое начало действия, высокая биодоступность, дисфагия, безопасность.

Эректильная дисфункция (ЭД) является хорошо известным заболеванием. Полагают, что к 2025 г. около 322 млн мужчин в мире будут страдать ЭД, что связано с увеличением продолжительности их жизни и ростом распространенности сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [1].

ЭД негативно влияет на мужскую самооценку, качество сексуального удовлетворения, межличностные отношения и качество жизни. В основном ЭД является следствием пожилого возраста, сопутствующих заболеваний (например, сердечно-сосудистых, гиперлипидемии, эндокринных нарушений, психических расстройств, ожирения), к факторам ее риска относят употребление алкоголя, табака и ряда лекарственных препаратов. В возрасте 40–49 лет ЭД встречается у 8% мужчин, а к возрасту 60–69 лет ее распространенность составляет почти 40%.

Почему была создана новая форма Левитры

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) рекомендуются как препараты первой линии для лечения ЭД [2]. В настоящее время рынок представлен четырьмя из них: силденафил, уденафил, варденафил (Левитра) и тадалафил. Эти соединения доступны в виде таблеток, которые быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте. Но на создании Левитры в виде обычной покрытой оболочкой таблетки исследователи не остановились, и была создана новая форма этого препарата — растворимая на языке (Левитра ОДТ — орально диспергируемые таблетки). Это было связано с тем, что как пациенты, так и практикующие врачи считают, что быстрое начало действия, более высокая биодоступность (по сравнению с таблетками, покрытыми оболочкой) и удобство применения являются важным атрибутом пероральной фармакотерапии ЭД.

Таблетка растворяется во рту за считанные секунды и не требует запивания водой, что позволяет мужчинам более гибко управлять своей сексуальной активностью, обеспечивая простоту приема и высокую эффективность.

Оценка поведения и сексуальных потребностей мужчины и женщины

Международный репрезентативный онлайн-опрос о половой жизни мужчин SatisFACTS, проведенный в 2011 г. компанией GFK и финансируемый компанией Bayer HealthCare, адресованный как здоровым мужчинам,

так и страдающим ЭД, был посвящен оценке поведения и сексуальных потребностей мужчин. В частности, опрос был сфокусирован на теме сексуальной удовлетворенности и на том, как ЭД может повлиять на половую жизнь мужчины. Как первостепенное требование к терапии ЭД мужчины отмечали быстрое начало действия, а также эффективность используемого препарата. К необходимым критериям, которым должна отвечать терапия ЭД, опрошенные отнесли: «действие каждый раз» (66,1%), «быстрое наступление эффекта» (63,2%) и «удобство приема» (61,3%). Кроме того, важна «возможность приема с пищей» (54,4%) и «неброская упаковка» (44,7%). Два последних критерия представляют наибольшую важность для молодых пациентов.

Мужчины полагают, что их партнерши ожидают от них совершенства: они должны быть любящим мужем, успешным бизнесменом, заботливым отцом, отличным любовником. Женщины все больше доминируют и становятся все более требовательными в отношениях, и почти каждый четвертый мужчина с ЭД указывал, что иногда чувствует напряжение из-за необходимости соответствия ожиданиям своей партнерши. При этом почти половине мужчин нравится, когда инициатором секса выступает партнерша, а важнейшими аспектами являются ее оргазм, нежность и сила эмоциональной связи. Одновременно мужчины хотели бы делиться и реализовывать с партнершей свои эротические фантазии [3].

Однако около 30% всех мужчин при этом заявляют, что проблемы со здоровьем и эмоциональные проблемы отодвигают их сексуальную жизнь на второй план. В целом же мужчины с ЭД чаще, чем мужчины без ЭД, испытывают негативное влияние других факторов на свою сексуальную жизнь. Мужчины с ЭД быстрее начинают испытывать «половую слабость». Данное ощущение чаще всего является не только следствием реакции партнерши после секса и несоответствия ее ожиданиям, но и сомнений в собственных силах до начала интимной близости. Мужчины, страдающие ЭД, стараются эмоционально и физически отстраниться от своего партнера. Они опасаются, что любое проявление эмоций может привести к сексуальной близости, но напугает их об их слабости. Женщина же, понимая возникшую или имеющуюся проблему, вследствие этого может перестать проявлять чувственность. Когда мужчина или женщина утрачивают интимные отношения по причине ЭД, они уже не воспринимают своего партнера как сексуальный объект.

Терапия ЭД начиналась в ситуациях, «когда я больше не способен заниматься сексом» (33,4%), «когда я больше

не могу удовлетворять свою партнершу» (32,3%), «когда другие меры, например изменение образа жизни, больше не помогают» (31%). Больше половины всех опрошенных мужчин (53,8%) убеждены, что препараты для лечения ЭД могут помочь повысить уверенность в себе, что обеспечит удовлетворительный половой акт [3].

Причины предпочтения Левитры ОДТ

Для мужчин наиболее важными требованиями, предъявляемыми к препарату для лечения ЭД, являются (в порядке убывания значимости): «действует каждый раз», «повышает упругость пениса», «быстро действует и прост в применении», «придает мне уверенность в своих сексуальных способностях». Немаловажным следствием приема таблетки должен являться не только «более качественный и более продолжительный секс», но и спонтанность и гибкость сексуальной жизни.

В исследовании ACCEPTANCE оценивалась степень предпочтения формы таблетки ингибиторов ФДЭ-5, в том числе таблетки, растворимой в полости рта, среди пациентов, страдающих ЭД. Почти у всех мужчин с ЭД, принимавших участие в исследовании (не применяют ингибиторы ФДЭ-5 — 95%; применяют в настоящее время — 92%; применяли в прошлом — 95%) сложилось положительное мнение о Левитре в форме таблетки, растворимой в полости рта, главным образом благодаря удобству применения. Когда мужчин, страдающих ЭД, спросили о том, что им особенно понравилось в продукте, то определенными положительными характеристиками они назвали сочетание свойств продукта (быстрое растворение и способ приема/форма) и удобства (нет необходимости в приеме воды/жидкости, прост и удобен в приеме). Согласно результатам исследования большинство мужчин заявили о том, что они вероятней всего отказались бы от приема своих текущих препаратов для лечения ЭД в пользу таблеток, растворимых в полости рта [4]. Имеются и другие факторы, определяющие приверженность пациента к орально диспергируемым таблеткам (в том числе и к Левитре), в частности нарушения глотания, неудобства глотания большого количества жидкости или тошнота. Дисфагия или затруднение глотания периодически встречаются у 35% в популяции под воздействием какого-либо фактора, ассоциируются с возрастом или определенными заболеваниями, например сосудов головного мозга [5].

Таким образом, была разработана оригинальная форма Левитры ОДТ, обладающая мятным вкусом (вследствие добавки ментолового ароматизатора) и способная растворяться в ротовой полости в течение нескольких секунд без необходимости запивать ее водой. Левитру ОДТ можно принимать независимо от приема пищи, так как она не взаимодействует с продуктами, в том числе содержащими большое количество жиров и калорий. Одновременный прием препарата с пищей не влияет на его фармакокинетику и фармакодинамику. Новая форма представлена в стильной упаковке черного цвета размером с кредитную карточку с особым элегантным дизайном, а также удобной в применении.

Левитра ОДТ — пока первый и единственный ингибитор ФДЭ-5 в такой инновационной форме.

Среди других ингибиторов ФДЭ-5 в стадии разработки сообщается о мироденафиле, лоденафиле, карбонате авалофила и препарате SLx-2101. Вполне вероятно, что в будущем

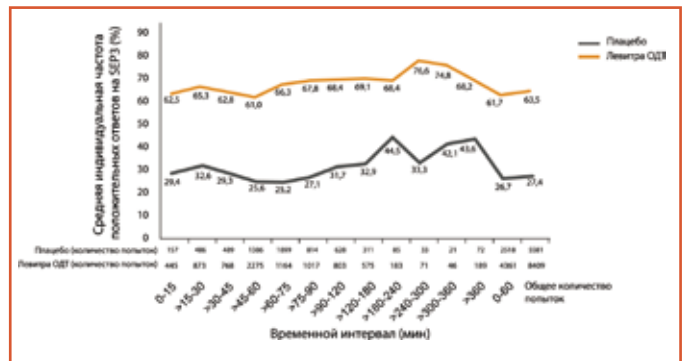


Рис. 1. Средняя индивидуальная частота положительных ответов на SEP3 (%), рассчитанная для каждого интервала времени с момента приема исследуемого препарата в сравнении с плацебо у мужчин < 65 лет (n = 322)

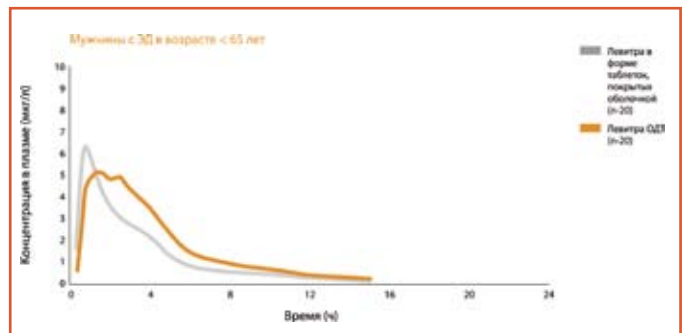


Рис. 2. Кривые «концентрация — время» Левитры ОДТ и «классической» Левитры

найдут применение препараты, воздействующие не только на NO- и цГМФ-зависимые механизмы [6].

В настоящее время опубликован ряд исследований, посвященных изучению Левитры ОДТ.

Начало действия Левитры ОДТ

Для исследования времени начала действия и эффективности новой растворимой на языке формы Левитры был проведен ретроспективный объединенный анализ III фазы двух 12-недельных двойных слепых многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в параллельных группах мужчин, получавших по 10 мг Левитры ОДТ. Для удобства были выделены временные интервалы (до 15 мин, от 16 до 30 мин, от 60 мин и до 6 ч после приема препарата), которые определялись как периоды между приемом таблетки и началом сексуальной активности (рис. 1). Для каждого интервала оценивалось общее количество сексуальных попыток, а также успешность завершения полового акта (по опроснику Sexual Encounter Profile, вопрос № 3 — «Была ли Ваша эрекция достаточной для успешного завершения полового акта?»).

В течение 15 мин после приема Левитры ОДТ среднее количество успешных попыток составило 65,2% по сравнению с 30,2% на плацебо. В промежутке от 16 до 30 мин показатели успешности составили 72,6% и 38,5% соответственно. Сопоставимые результаты были получены при приеме Левитры в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 10 и 20 мг в соответствующие промежутки времени. Таким образом, Левитра ОДТ продемонстрировала быстрое начало действия. У тех мужчин, которые начинали половой акт в течение 30 мин после приема пре-

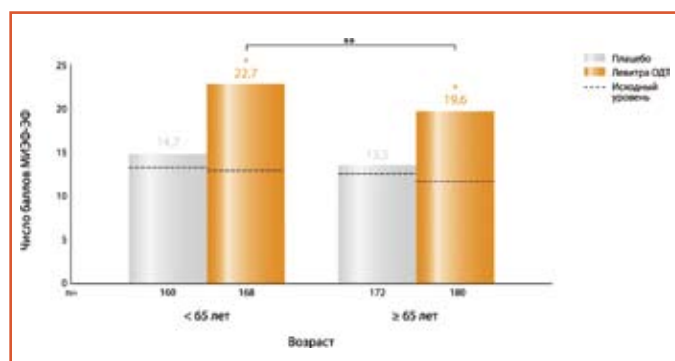


Рис. 3. Результаты оценки эректильной функции (шкала МИЭФ) на фоне применения Левитры ОДТ/плацебо по сравнению с исходным уровнем (исследования POTENT I и II) у пациентов разных возрастных групп

парата, большинство сексуальных попыток были успешно реализованы [7].

Фармакокинетика Левитры ОДТ

Представляют интерес результаты трех клинических исследований, посвященных Левитре ОДТ. Первое перекрестное рандомизированное исследование было посвящено исследованию фармакокинетики и эффективности препарата в зависимости от принимаемой жидкости и пищи по сравнению с «классической» Левитрой; второе касалось оценки одно- и многократного приема Левитры ОДТ по сравнению с однократным приемом обычной Левитры у молодых и пожилых мужчин с ЭД; в третьем изучалась фармакокинетика у мужчин разного возраста, страдающих ЭД [8]. Результаты показали, что Левитра ОДТ быстро всасывается после приема внутрь, запивать его водой не требуется. Фармакокинетический профиль был аналогичен таковому у «классической» Левитры, но показал значительно большую биодоступность. После однократного приема геометрическая средняя площадь под кривой «концентрация в плазме — время» увеличилась на 21–44% по сравнению с обычной Левитрой (рис. 2).

Время достижения максимальной концентрации Левитры ОДТ в плазме составило 1,5 ч, что на 15% дольше, чем у покрытых пленочной оболочкой таблеток. В то же время достижение максимальной концентрации не является необходимым для проявления оптимального терапевтического эффекта.

Концентрация в плазме возрастала на 41% и 24% у мужчин с ЭД младше и старше 65 лет соответственно. Многократный прием (Левитра ОДТ назначалась ежедневно в течение 10 дней однократно в сутки) или употребление Левитры ОДТ с пищей (даже высококалорийной и жирной) не оказали значимого эффекта на его фармакокинетику; отмечена хорошая переносимость препарата. Таким образом, было продемонстрировано, что Левитра ОДТ обладает более высокой биодоступностью, чем традиционные таблетки, покрытые оболочкой [9].

Поскольку мужчины с ЭД старших возрастных групп, как правило, имеют одно или несколько лежащих в основе ЭД сердечно-сосудистых заболеваний, в ходе клинических исследований Левитры ОДТ была оценена его эффективность у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Был проведен комплексный анализ данных двух фаз двойного слепого многоцентрового рандомизированного плацебо-

контролируемого исследования в параллельных группах, в которых сравнивали эффективность приема 10 мг Левитры ОДТ «по требованию» с плацебо в общей популяции мужчин с ЭД. Примерно 50% пациентов были в возрасте старше 65 лет. Результаты были представлены в зависимости от возраста и наличия/отсутствия сахарного диабета, дислипидемии или артериальной гипертензии. Оценка производилась по шкалам оценки эректильной функции МИЭФ и показателя успешности сексуальных отношений — Sexual Encounter Profile 2 (SEP2) и 3 (SEP3). Левитра ОДТ оказалась значительно эффективнее плацебо для всех исследуемых показателей независимо от возраста, степени тяжести ЭД или имеющегося основного заболевания ($p < 0,0001$ по сравнению с плацебо для каждой конечной точки). Показатели по шкалам МИЭФ, SEP2 и SEP3 не выявили существенного различия между молодыми пациентами или мужчинами старших возрастных групп. Отмеченные нежелательные эффекты были только легкой и средней степени тяжести, из которых наиболее часто встречались головная боль, приливы, заложенность носа, головокружение, диспепсия и боли в спине [7].

Исследования эффективности и безопасности Левитры ОДТ (POTENT I и POTENT II)

16-недельное двойное слепое многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование POTENT I, проведенное в 40 центрах по всей Европе и Южной Африке, ставило целью изучение эффективности и безопасности новой лекарственной формы Левитры ОДТ. Участниками стали мужчины в возрасте 18 лет и старше, страдающие ЭД в течение не менее 6 мес, находящиеся в стабильных гетеросексуальных отношениях по крайней мере 6 мес и мотивированные на лечение ЭД. У этих мужчин, по крайней мере, две из четырех попыток полового акта, предпринятых в отдельные дни, были неудачными. Оценка качества лечения проводилась по критериям МИЭФ и шкале сексуального профиля. Дополнительно оценивались ответы на вопросы об удовлетворенности лечением и самочувствии в целом.

Из 409 обследованных мужчин (54,8% в возрасте 65 лет и старше) в исследование были включены 355. Пациенты были рандомизированы в группы приема Левитры ОДТ (183 мужчины) и плацебо (172). Продолжительность приема составила 12 нед. Эффект терапии Левитрой ОДТ был достоверно выше по сравнению с плацебо для всех первичных (IEF-EF, SEP2, SEP3) и вторичных показателей эффективности ($p < 0,0001$). Частота и тип побочных эффектов, связанных с приемом Левитры ОДТ, были сопоставимы с таковыми на фоне приема таблеток Левитры с пленочным покрытием [10, 11].

Одновременно в 35 центрах Австралии, Канады, Мексики и США проходило двойное слепое многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах POTENT II, посвященное изучению эффективности и безопасности 10 мг Левитры ОДТ в общей популяции мужчин с ЭД. Мужчины в возрасте от 18 лет, страдающие ЭД, наблюдались в течение 6 мес, принимая «по требованию» Левитру ОДТ в дозе 10 мг (169 человек) или плацебо (162). В каждой группе примерно половина испытуемых была в возрасте 65 лет и старше. Основным критерием эффективности был домен эректильной функции, определяемый по шкале МИЭФ-ЭФ и шкалам сексуального профиля SEP2 и SEP3. Терапия Левитрой ОДТ ока-

залась значительно эффективнее плацебо для всех первичных и вторичных параметров эффективности ($p < 0,0001$). По оценкам исследователей побочные эффекты в основном соответствовали легкой и средней степени тяжести и были сопоставимы по частоте и типу с таковыми при лечении покрытыми пленочной оболочкой таблетками Левитры. Таким образом, отмечают авторы исследования, лечение 10 мг Левитрой ОДТ значительно улучшает эректильную функцию, эффективно и хорошо переносится в широкой популяции мужчин с ЭД [12].

М. Sanford подтверждает, что Левитра ОДТ в дозе, эквивалентной таблетке Левитры, покрытой пленочной оболочкой, обеспечивает несколько большее воздействие. Таким образом, эти две лекарственные формы не являются взаимозаменяемыми. Анализируя объединенные результаты исследований POTENT I и II, авторы подтверждают, что Левитра ОДТ улучшает эректильную функцию независимо от возраста, тяжести ЭД и наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний при минимально выраженных нежелательных реакциях [13].

Таким образом, спектр применяющихся для лечения ЭД препаратов пополнился инновационной формой — Левитрой ОДТ, обеспечивающей быстрое и необходимое воздействие, высокую эффективность и безопасность. Препарат максимально комфортен для приема и поэтому предпочтителен ранее выпускаемым ингибиторам ФДЭ-5. ■

Литература

- McKinlay J. B. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction // Int J Impot Res. 2000; 12 (Suppl 4): S6–S11.
- Montorsi F., Adaikan G., Becher E. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men // J Sex Med. 2010, Nov; 7 (11): 3572–2588.
- SatisFACTS. Международный опрос. Байер ХелсКэр, 2011.
- Perelman M., Edwards D. Perceptions of Erectile Dysfunction Therapy and Acceptance of an Orodispersible Phosphodiesterase Type 5 Drug Formulation Among Patients and Physicians // J Mens Health. 2010; 7 (3): 325.
- Fu Y., Yang S., Jeong S. H. et al. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies // Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2004; 21 (6): 433–476.
- Leonardi R., Alemanni M. The management of erectile dysfunction: innovations and future perspectives // Arch Ital Urol Androl. 2011, Mar; 83 (1): 60–62.
- Debruyne F. M., Gittelman M., Sperling H. et al. Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations // J Sex Med. 2011, Oct; 8 (10): 2912–2923.
- Heinig R., Weimann B., Dietrich H. et al. Pharmacokinetics of a new orodispersible tablet formulation of vardenafil: results of three clinical trials // Clin Drug Investig. 2011; 31 (1): 27–41.
- Sperling H., Gittelman M., Norenberg C. et al. Efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction in elderly men and those with underlying conditions: an integrated analysis of two pivotal trials // J Sex Med. 2011, Jan; 8 (1): 261–271.
- Green R., Hicks R. W. Orally disintegrating vardenafil tablets for the treatment of erectile dysfunction: efficacy, safety, and patient acceptability // Patient Prefer Adherence. 2011, Apr 13; 5: 181–185.
- Sperling H., Debruyne F., Boermans A. et al. The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction // J Sex Med. 2010, Apr; 7 (4 Pt 1): 1497–1507.
- Gittelman M., McMahon C. G., Rodriguez-Rivera J. A. et al. The POTENT II randomised trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction // Int J Clin Pract. 2010, Apr; 64 (5): 594–603.
- Sanford M. Vardenafil orodispersible tablet // Drugs. 2012, Jan 1; 72 (1): 87–98.

Уникальная лекарственная форма для лечения ЭД*

НОВАЯ
ЛЕВИТРА® 10 мг
таблетки, растворяемые в полости рта | вardenafil

Где в следующий раз, милый?

в машине

на пляже

в парке

В любое время, в любом месте!

Левитра ОДТ – первая и единственная таблетка для лечения эректильной дисфункции, которая растворяется в полости рта**

- Растворяется в полости рта менее, чем за минуту
- Не нужно запивать водой
- Обладает освежающим мятным вкусом
- Стильная упаковка позволяет легко и незаметно носить ее в кармане

Краткая информация по медицинскому применению препарата Левитра®.
Лекарственная форма: таблетки диспергируемые в полости рта, 10 мг. **Состав:** Каждая таблетка содержит 10 мг вardenafil. **Показания к применению:** эректильная дисфункция. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; одновременное применение с нитратами или препаратами, которые являются донаторами оксида азота; одновременное применение с умеренно активными или мощными ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, индинавир, эритромицин и кларитромицин. Безопасность препарата Левитра® не исследовалась и, пока соответствующие данные не получены, его применение не рекомендуется у пациентов со следующими состояниями: тяжелые нарушения функции печени, заболевания почек в терминальной стадии, требующие гемодиализа, артериальная гипотензия (систолическое АД в покое менее 90 мм рт. ст.), недавно перенесенный инсульт или инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев), нестабильная стенокардия, наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, например, пигментный ретинит; детский возраст (до 18 лет). **С осторожностью:** у пациентов с анатомической деформацией полового члена (искривление, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони), заболеваниями, предрасполагающими к прилипу (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз). Пациентам со склонностью к кровотечениям и с обострением язвенной болезни, препарат следует назначать только после оценки соотношения польза-риск. **Побочное действие:** К наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся: головноекружение, головная боль, вазодилатация, заложенность носа, диспепсия. **Регистрационный номер** ЛП-001328. Актуальная версия инструкции от 06.12.2011. **Производитель:** Байер Шеринг Фарма AG, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

* Heinig R et al. Pharmacokinetics of New Orodispersible Tablet Formulation of Vardenafil. Clin Drug Investig 2011; 31(1): 27–41

** Bandari S, Mittapali RK, Gannu R, et al. Orodispersible tablets: An overview. Asian J Pharm 2008;22:2–11

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



Bayer HealthCare

Телефон доверия по вопросам мужского здоровья:

8-800-200-20-15
www.prodlisex.ru

Реклама
LBU/GM/02/2012/3

Актуальные аспекты терапии хронического простатита

Е. В. Кульчавеня, доктор медицинских наук, профессор

МЦ «БИОВЭР», Новосибирск

Ключевые слова: простатит, эректильная функция, хроническое воспаление, нарушение микроциркуляции, эндотелиальный конфликт, простатоспецифический антиген, предстательная железа, сексуальные нарушения, комбинированная терапия.

Хронический простатит, как любое хроническое воспаление, сопровождается нарушением микроциркуляции [1]. Несостоятельность эндотелия усугубляет этот процесс. Проявлением эндотелиального конфликта является и нарушение сексуальной функции у пациентов с хроническим простатитом. Коррекция эректильной дисфункции остается актуальной проблемой для этой категории больных.

Уменьшить проявления эндотелиального конфликта позволяет препарат Импаза, влияющий на эндотелиальную NO-синтазу и восстанавливающий выработку оксида азота (NO) эндотелием.

Позитивное действие Импазы на функцию эндотелия делает ее препаратом выбора у кардиологических больных [2], у пациентов с метаболическим синдромом [3] и сахарным диабетом [4], страдающих также эректильной дисфункцией. Импаза — препарат, созданный на основе антител к NO-синтазе, регулирует синтез NO в клетке, усиливает расслабляющее действие NO на гладкую мускулатуру и увеличивает кровоток в половом члене при сексуальной стимуляции. Курсовая терапия Импазой позволяет восстановить нарушенную эректильную функцию.

Длительный опыт применения препарата Афала, созданного на основе антител к простатоспецифическому антигену (ПСА), показал высокую эффективность у больных хроническим простатитом различной этиологии [5]. ПСА является гликопротеином, вырабатываемым секреторным эпителием простаты и обеспечивающим разжижение эякулята. ПСА относится к классу протеаз с химотрипсиноподобной энзиматической активностью. В норме большая часть ПСА поступает в эякулят, разжижая его, однако 0,1% абсорбируется через базальную мембрану и поступает в кровь.

Причинами повышения уровня ПСА в крови, помимо рака простаты, могут быть также острый или хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ишемия или инфаркт предстательной железы и эякуляция накануне исследования. Повышение ПСА при простатите наступает вследствие нарушения барьерной функции простатических эпителиальных клеток, их базальной мембраны и эндотелия кровеносных сосудов [6].

Таким образом, формируется очередной порочный круг: активное воспаление нарушает целостность и проницаемость простатического эпителия, способствует выходу ПСА, являющегося высокоактивным протеолитическим ферментом, в окружающие ткани, что еще больше усиливает воспаление.

Афала уменьшает явления отека и воспаления в предстательной железе, нормализует ее функциональное состояние, что позволяет быстро снять боль и купировать воспаление предстательной железы. Афала также повышает содержание цинка в ткани предстательной железы.

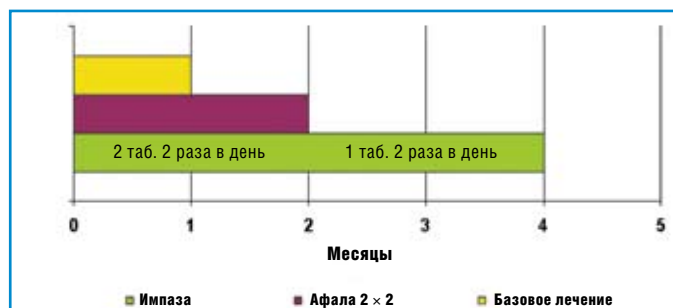


Рис. 1. Схема лечения больных хроническим простатитом (n = 76)

Имеющиеся данные позволили предположить, что сочетанное применение Импазы и Афалы у больных хроническим простатитом, даже не предъявляющих жалобы на сексуальные нарушения, повысит эффективность лечения за счет сосудистого компонента и противовоспалительного действия, окажет стимулирующее действие на сперматогенез и позволит устранить эректильную дисфункцию.

Для подтверждения этой гипотезы мы выделили группу больных хроническим простатитом, сопровождаемым эректильной дисфункцией, которые получали в комплексном лечении Афалу и Импазу. 76 пациентов в возрасте от 24 до 52 лет (в среднем $37,4 \pm 2,9$ года) находились под наблюдением в течение 4 месяцев.

Пациенты получали левофлоксацин 500 мг один раз в день в течение 30 дней, сублингвально Афалу и Импазу в дозе по 2 таблетки каждого препарата дважды в день (2×2) (интенсивная фаза) с переходом на поддерживающую терапию Импазой по 1 таблетке два раза в день (1×2) в течение еще двух месяцев. Таким образом, комплексная терапия включала 1 месяц интенсивного лечения (базовая терапия + Импаза 2×2 + Афала 2×2), 1 месяц основного (Импаза 2×2 + Афала 2×2) и 2 месяца поддерживающего (Импаза 1×2). Схема лечения представлена на рис. 1.

Больные приходили на 2-й визит через 1 мес лечения, после завершения антибактериальной терапии, и через 4 месяца. Никакой другой простатотропной терапии, равно как и массажа, инстилляции, физиолечения, больные в период исследования не получали.

Для оценки мужской копулятивной функции была использована шкала количественной оценки мужской копулятивной функции (шкала МКФ). Анализ анкеты, заполненной пациентом, начинался с общей суммы баллов (максимум — $12 \times 5 = 60$ баллов), которая отражала общее состояние копулятивной функции на данный период времени.

С целью количественной оценки симптомов хронического простатита использовалась русскоязычная версия опросника «Индекс симптомов хронического простатита Национального института здравоохранения США (NIH CPSI)». Минимальная сумма баллов, отра-

Таблица Оценка состояния пациентов исходно и на фоне лечения			
Признак	Баллы исходно	После базовой терапии (через 1 месяц)	После лечения (через 4 месяца)
Лейкоциты в секрете	2,8 ± 0,1	0,8 ± 0,3	0,3 ± 0,1
Микробная флора в секрете	1,7 ± 0,3	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1
Боль в промежности	2,2 ± 0,4	0,7 ± 0,4	0,7 ± 0,2
Рези при мочеиспускании	1,3 ± 0,8	0	0
Число мочеиспусканий днем	12,7 ± 3,9	9,1 ± 0,3	7,6 ± 0,4
Число мочеиспусканий ночью	2,6 ± 0,3	0,9 ± 0,1	0,4 ± 0,1
Качество жизни	4,7 ± 1,0	2,9 ± 0,7	0,8 ± 0,2
Сумма баллов	28	14,6	9,9

жающая качество жизни при отсутствии симптомов хронического простатита, — 0 баллов, а сумма баллов 12 соответствовала качеству жизни пациента с развернутой клиникой хронического простатита. Общая сумма баллов — сумма баллов блоков «боль», «мочеиспускание» и «качество жизни». Минимальная сумма баллов — 0, максимальная — 43. Симптоматика хронического простатита оценивалась как незначительная при сумме баллов 0–14, умеренная 15–25, выраженная 26–43 балла.

Для оценки нарушения мочеиспускания мы применили стандартную шкалу IPSS (международная шкала оценки простатических симптомов — International Prostatic Symptom Score).

Совокупность симптомов оценивалась по балльной шкале. Для унификации оценки состояния пациентов и лабораторных параметров была разработана специальная балльная таблица. Признаки, не имеющие цифрового выражения, оценивались в градации: 0 — нет признака, 1 — слабо выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — сильно выражен. Количество лейкоцитов и эритроцитов в моче и секрете простаты учитывались следующим образом: 0–0–5 клеток, 1 — до 15 в поле зрения, 2 — до 50 в поле зрения, 3 — подсчету не поддаются. Бактериурия и микрофлора в секрете простаты расценивались по принципу: 0 — нет, 1 — определяются скопически, но роста нет, 2 — рост ниже титра 10^4 КОЕ/мл, 3 — рост 10^4 КОЕ/мл и более. Качество жизни определялось пациентом самостоятельно в градации от 5 — невыносимо до 0 — превосходно. Таким образом, абсолютно здоровый и полностью довольный жизнью человек имеет максимум 8 баллов — число мочеиспусканий в дневное время.

Бактериологическое исследование секрета простаты выполнялось согласно действующему приказу МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г.

Для определения состояния кровотока осуществляли контактную лазерную доплерофлуометрию (ЛДФ) при помощи лазерного анализатора капиллярного кровотока.

Компьютерная обработка полученной доплерограммы позволяет вычислить интегральный показатель микроциркуляции (ПМ), характеризующий перфузию тканей. ПМ прямо пропорционален скорости движения эритроцитов, количеству функционирующих капилляров и величине гематокрита в микрососудах; выражается в перфузионных единицах (п. е.). Также учитывались σ — среднеквадратическое отклонение, которое отражает временную изменчивость кровотока, $K_v = \text{ПМ}/\sigma$ — коэффициент вариации, характеризующий соотношение величины перфузии тканей и ее изменчивости.

Оценка доплерограммы позволяет не только определить величину перфузии тканей, но и охарактеризовать ее изменчивость во времени и оценить вклад активных и пассивных механизмов микроциркуляции.

Эффективность лечения считалась отличной при снижении общего числа баллов до нормы — 8 баллов; хорошей — при достижении 9–14 баллов, удовлетворительной — 15–20 баллов, расценивалась как неэффективная при сохранении > 20 баллов. Также как параметр эффективности учитывалась динамика микроциркуляции по данным ЛДФ и динамика баллов по шкалам NIH CPSI и МКФ.

Из сопутствующих заболеваний больных у 26,5% диагностирован сахарный диабет 2-го типа, в стадии компенсации или субкомпенсации, 24,5% страдали артериальной гипертензией с постоянным приемом гипотензивных препаратов.

У 33 мужчин (44%) в секрете простаты и/или эякуляте был обнаружен рост микрофлоры: стафилококк — у 29 больных (39%), протей — у 15 (20%), кишечная палочка — у 32 (43%), энтерококк у 27 (36%), стрептококк у 8 (11%), клебсиелла у 16 (21%). В 46 случаях (61%) выявлялась ассоциация микроорганизмов.

Таким образом, у 29 пациентов (39%) был хронический простатит категории II по классификации NIH, а у 47 (62%) — хронический простатит категории IIIa.

При поступлении наиболее частой жалобой, предъявленной пациентами, была боль в промежности и яичках. Безболевого формы хронического простатита не было ни в одном случае. Нарушение мочеиспускания в той или иной степени отмечали все больные; средний балл по шкале IPSS составил 9,7; средняя скорость мочеиспускания Q_{ave} была 10,1 мл/сек, максимальная скорость мочеиспускания Q_{max} — 14,3 мл/сек. Объем предстательной железы методом трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) в среднем составил $26,2 \pm 3,2$ мл; остаточной мочи не было ни у одного пациента. У всех отмечалась неоднородность эхоструктуры железы, у 25 выявлен простатолитиаз.

У 14 больных (19%) в биохимическом анализе крови имелись те или иные умеренно выраженные признаки нарушения метаболизма.

Уровень ПСА колебался от 0,3 до 3,7 нг/мл, в среднем составил $1,6 \pm 0,5$ нг/мл; в течение четырехмесячного периода наблюдения достоверных изменений этого показателя не произошло.

Снижение полового влечения отмечали 31 человек (41%), ослабление эрекции — 23 (31%), боль во время эякуляции — 9 пациентов (12%). У 22 больных (29%) отмечалась преждевременная эякуляция; у 25 (33%) — эректильная дисфункция, обусловленная как болью, так и сосудистыми нарушениями.

После 30 дней сочетанного приема антибиотиков и Афалы с Импазой у 93,1% пациентов с хроническим простатитом категории II прекратился рост микрофлоры или отметились существенное снижение ее титра до диагностически незначимого уровня. Нормализация числа лейкоцитов в секрете отмечена у 51 больного (68%), значительное уменьшение — у остальных 25 (33%). Динамика состояния пациентов представлена в табл.

Суммарно через месяц лечения сумма баллов уменьшилась в 2 раза.

Таким образом, в результате базовой терапии выраженность клинико-лабораторных проявлений хронического простатита значительно снизилась, а по окончании курса лечения практически не отличалась от нормы.

Расстройства микроциркуляции в триггерных точках по данным ЛДФ отмечались исходно у всех больных. Через месяц отмечена положительная динамика интегрального показателя, которая продолжалась до 4-го месяца. Улучшение микроциркуляции на 25% за полный курс лечения произошло у 17 больных (23%), на 26–50% — у 12 больных (16%), на 51–75% — у 32 больных (43%), 15 пациентов (20%) продемонстрировали двукратное увеличение качественных параметров простаты и уретры (рис. 2).

Таким образом, как следует из рис. 2, у 63% больных, получавших наряду с базовым лечением Афалу и Импазу, произошло значительное улучшение микроциркуляции по данным ЛДФ.

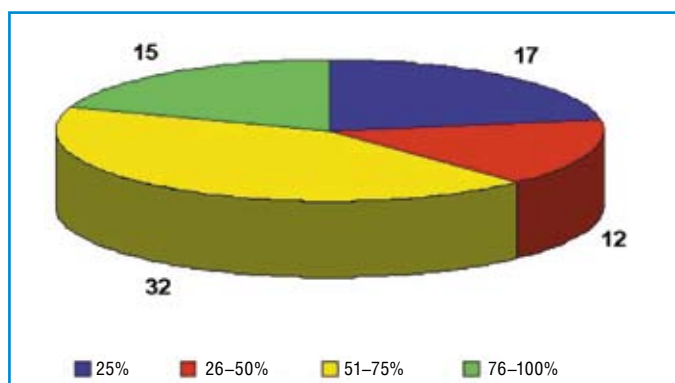


Рис. 2. Пропорция больных, продемонстрировавших улучшение микроциркуляции по данным ЛДФ

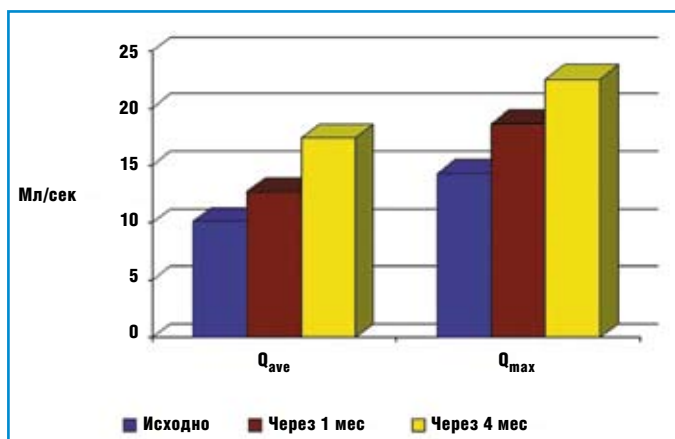


Рис. 3. Динамика показателей урофлоуметрии на фоне приема препаратов Импаза и Афала

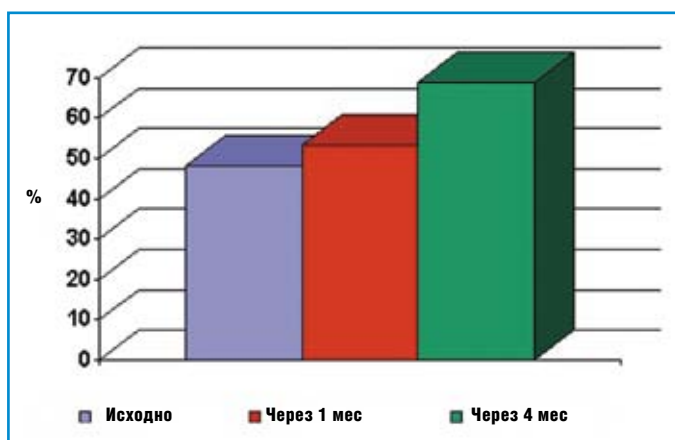


Рис. 4. Динамика подвижности сперматозоидов на фоне приема препаратов Импаза и Афала

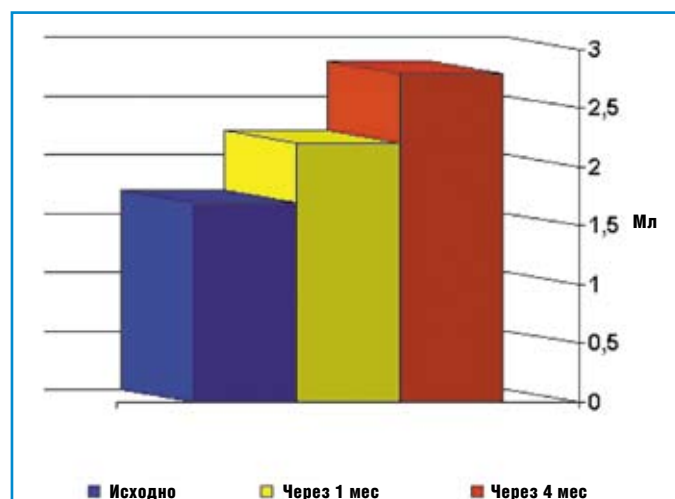


Рис. 5. Динамика объема эякулята на фоне приема препаратов Импаза и Афала

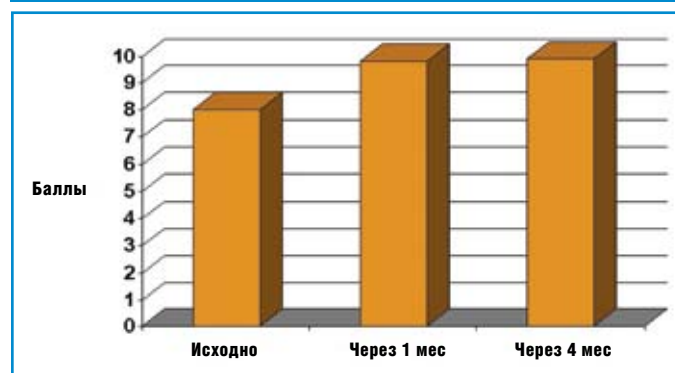


Рис. 6. Динамика эректильной функции (II + III + IV по шкале МКФ) на фоне приема препаратов Импаза и Афала



Рис. 7. Результаты сочетанного применения препаратов Импаза и Афала у больных хроническим простатитом

По окончании лечения зафиксировано достоверное уменьшение объема предстательной железы на 19,5% (с $26,2 \pm 3,2 \text{ см}^3$ до $21,1 \pm 2,9 \text{ см}^3$), что объясняется уменьшением воспаления, отека и прямым проапоптотическим эффектом Афалы.

Как следствие, в 3 раза снизился средний балл по шкале IPSS — до $3,2 \pm 0,7$ и улучшились параметры струи мочи, что представлено на рис. 3.

Сочетанное воздействие Импазы и Афалы способствовало также улучшению параметров спермограммы, что показывают рис. 4 и 5. Для большей наглядности сопоставление проводили только по числу подвижных сперматозоидов с поступательным движением (категории а + б).

Прием Афалы с Импазой способствовал также увеличению объема эякулята в 1,6 раза, что представлено на рис. 5.

Несмотря на то, что прямые указания на сексуальную дисфункцию давал только каждый третий пациент, при анализе анкет констатировано нарушение всех составляющих копулятивного акта и индекса качества жизни. Суммарный балл по шкале МКФ составил 48,3 балла, изменения касались как нейрогуморальной, психической и эректильной функций, так и эякуляторной составляющей, что характерно для больных хроническим простатитом.

На фоне комплексной терапии отмечалось восстановление либидо (с 2,5 баллов в среднем до 3,2). Мы также отметили улучшение эректильной функции по совокупной оценке ответов на II, III и IV вопросы шкалы (рис. 6).

Через 1 месяц улучшение произошло на 1,8 балла, через 4 месяца продолжала нарастать положительная динамика (рис. 6).

На момент ввода в исследование лишь 7,6% опрошенных мужчин считали свою половую потенцию отличной и 16,2% колебались между «хорошо» и «отлично». В результате включения в терапию Импазы эректильная функция практически восстановилась: 93,2% мужчин не нуждались в дополнительной стимуляции, и лишь 3,4% пациентов эрекции не достигли ни разу. Более половины пациентов (57,4%) эякулировали в желаемое время, число не имевших семяизвержения сократилось втрое, но остальные по-прежнему отмечали преждевременную эякуляцию. Качество эякуляции также улучшилось: у 51,8% она была интенсивной, а еще у 3,4% крайне интенсивной. Ни один пациент не жаловался на отсутствие семяизвержения.

По совокупности признаков «отличные» результаты лечения достигнуты у 49 больных (65%), «хорошая» эффективность лечения получена у 23 пациентов (30%) и удовлетворительная — у оставшихся 4-х (5%), что показано на рис. 7.

Выводы

Проведенное исследование показало, что сочетание Афалы и Импазы патогенетически оправдано в терапии больных с хроническим простатитом,отягощенным нарушениями сексуальной функции.

Комбинированная терапия позволила:

- через месяц снизить сумму баллов по шкале NIH CPSI в 2 раза, а к концу лечения практически в 3 раза;
- улучшить микроциркуляцию от 25% и выше по данным ЛДФ у всех пациентов, при этом у 62% пациентов отмечено значительное улучшение;
- снизить в 3 раза средний балл по шкале IPSS, который к концу лечения не превышал $3,2 \pm 0,7$;
- объем эякулята увеличить в 1,6 раза через 12 недель от начала лечения;
- восстановить эректильную функцию у 93,2% пациентов, при этом у 65% пациентов были достигнуты отличные результаты.

Ни в одном случае не отмечено сколько-нибудь значимых побочных реакций на прием изучаемых препаратов или осложнений проводимой терапии.

Заключение

Анализ результатов обследования пациентов показал патогенетическую обоснованность и высокую эффективность Афалы и Импазы в комбинированной терапии для лечения больных хроническим простатитом, сопровождающимся нарушением эректильной функции.

Комбинированная терапия хорошо переносится больными и рекомендуется курсом по предложенной схеме. ■

Литература

1. Кульчаев Е. В., Неймарк А. И. Простатит. Библиотека врача-специалиста. Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Неймарк А. И., Алиев Р. Т., Музалевская Н. И., Крайниченко С. В., Воробьева Е. Н. Лечение эректильной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца со стенокардией напряжения // Урология. 2007; 4; с. 69–71.
3. Гамидов С. И., Сотников Е. М., Гасанов Р. В. Профилактика эректильной дисфункции у больных с метаболическим синдромом // Урология. 2007, 5, с. 44–48.
4. Шустов С. Б., Баранов В. Л., Филиппова Е. А. Применение препарата Импаза у больных сахарным диабетом 2-го типа и эректильной дисфункцией // Врачебное сословие. 2008; 2, с. 41–48.
5. Кульчаев Е. В. Эффективность афалы в комплексном лечении больных хроническим простатитом // Врачебное сословие. 2007; 5, с. 20–27.
6. Ellis W. J. Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictor of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies // J. Urol (Baltimore). 1996, v. 156, p. 431.

афала®

принципиально новый подход
к лечению ДГПЖ и простатита



Рег. уд. № 00371/01 Реклама

У МЕНЯ ВСЁ
В ПОЛНОМ ПОРЯДКЕ

Информация о препарате

Состав: антитела к простатоспецифическому антигену — 0,003г. **Показания к применению:** Доброкачественная гиперплазия предстательной железы I и II стадии. В составе комплексной терапии острого и хронического простатита. **Способ применения и дозы:** Внутрь. На один прием 2 таблетки. Дважды в день. Рекомендуемая длительность приема препарата — 16 недель. При выраженных болевом синдроме и дизурических нарушениях в первые 2–3 недели терапии показан прием препарата до 4 раз в сутки. При необходимости возможно проведение повторного курса лечения через 1–4 месяца. **Побочное действие:** не выявлено. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Случаев несовместимости с другими лекарственными средствами до настоящего времени не зарегистрировано.

materia medica
Новый путь к здоровью!

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»
www.materiamedica.ru
www.afala.ru

Эффективность применения наружной формы интерферона при реабилитации часто болеющих детей

З. С. Макарова*, доктор медицинских наук, профессор

В. А. Доскин*, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Малиновская**, доктор биологических наук, профессор

В. В. Парфенов**, кандидат медицинских наук

*** ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России,**

**** ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи
Минздравсоцразвития России, Москва**

Ключевые слова: дети, часто болеющие дети, острые респираторные заболевания, адаптация, иммуномодулятор, противовирусный эффект, мазь, интраназальное введение, профилактика.

Система интерферона осуществляет в организме полифункциональное действие в трех основных направлениях: антивирусном, антипролиферативном, иммуномодулирующем. Несовершенство функционирования системы интерферона может явиться причиной повышения чувствительности детей к инфекционным заболеваниям и усугубления тяжести их течения.

Исследования, посвященные становлению системы интерферона в онтогенезе, позволили выявить некоторые связанные с этим возрастные особенности [1]. У новорожденных детей, по сравнению с взрослыми донорами, отмечается значительное снижение способности лейкоцитов к продукции интерферона альфа (ИФН-альфа), а также интерферона гамма (ИФН-гамма). При этом чем меньше гестационный возраст новорожденного ребенка, тем в большей степени оказываются снижены эти показатели [2]. У недоношенных новорожденных концентрация эндогенного интерферона в сыворотке крови превышает таковую у доношенных, детей раннего возраста и взрослых. Циркулирующий интерферон рассматривается в настоящее время как «ранний» интерферон, который имеет физиологическую направленность, отражая состояние системы интерферона развивающегося плода [1].

Действие «раннего» интерферона направлено не столько на защиту, сколько на развитие и дифференцировку клеток плода. Установлена взаимосвязь снижения уровня продукции «раннего» интерферона и отклонений от нормы развития плода у беременных женщин [3]. Выявлено также, что патология ante- и перинатального периодов онтогенеза, приводящая к развитию перинатальной гипоксии, фетоплацентарной недостаточности,

провоцирует развитие иммунологических нарушений в системе мать–плацента–плод и отклонения в становлении иммунной системы в постнатальном онтогенезе [4].

Задачей данного исследования явилась разработка методов реабилитации часто болеющих детей (ЧБД) с использованием мази Виферон® [5] и анализ их эффективности.

Часто болеющим ребенком считался, если он переносил в течение года 4 и более острых респираторных заболеваний (ОРЗ) или если его индекс резистентности (РИ) составлял 0,33 и выше [6] — отношение числа ОРЗ, перенесенных ребенком к числу месяцев наблюдений.

В работе использовались клинические методы, исследование интерферонов статуса (сывороточный, ИФН-альфа, ИФН-гамма), по методу, предложенному С.С.Григорян и соавт. (1988), изучение клеточного звена иммунитета. Для выделенных субпопуляций Т-лимфоцитов определялось количество кислой фосфатазы методом азосочетания, по Goldberg и Varca (1978).

Препараты интерферонов характеризуются сочетанием противовирусной, антибактериальной и иммуномодулирующей активности. В последние годы генно-инженерным методом были получены препараты интерферонов нового поколения (Реаферон, Реальдирон, а также зарубежные — Интрон А, Роферон-А), что позволяет исключить использование в качестве сырья донорской крови. Среди них следует выделить отечественный комплексный препарат Виферон®, в состав которого входят человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b, мембраностабилизирующие компоненты (витамины Е и С) и основа [7]. Препарат выпускается в трех лекарственных формах: ректальные суппозитории, мазь и гель. Комплексный состав Виферона обуславливает ряд новых эффектов: в сочетании с мембраностабилизирующими компонентами противовирусная активность рекомбинантного интерферона альфа-2b

возрастает в 10–14 раз, усиливается его иммуномодулирующее действие на Т- и В-лимфоциты, нормализуется содержание иммуноглобулина Е, усиливается фагоцитоз, отсутствуют побочные эффекты, возникающие при парентеральном введении препаратов интерферона (гриппоподобные явления, сильные головные боли, артралгия, галлюцинации, выпадение волос, диарея). Установлено, что при длительном применении препарата Виферон® в течение 2 лет не образуются антитела, нейтрализующие антивирусную активность рекомбинантного интерферона альфа-2b.

Перечисленные свойства Виферона®, в частности интерферон- и иммунокорригирующее действие, послужили основанием для его применения при реабилитации данной категории детей. В качестве лекарственной формы применялась мазь Виферон®, содержащая в 1 г 40 тыс. МЕ интерферона альфа-2.

Препарат использовался в трех основных направлениях: при проведении курсов иммуно- и интерферонореабилитации; в периоде адаптации к дошкольному учреждению; с профилактической целью в период подъема заболеваемости ОРВИ.

Мазь Виферон® вводилась интраназально по разработанному нами методу (патент РФ № 2214272 от 20.10.2003) 2 раза в день в суточной дозе 1 г [5]. Первые 2 нед препарат применялся ежедневно, последующие 2–4 нед — 3 раза в неделю.

Под наблюдением находились ЧБД, посещающие дошкольные учреждения и воспитывающиеся в доме ребенка. Возраст детей колебался от 3 мес до 5,5 лет. Из них более половины (61,6%) составляли дети раннего возраста. Все ЧБД имели отклонения в ante- и перинатальном периоде развития. Мазь Виферон® получили 73 ребенка (основная группа). Группу

сравнения, в которой дети не получали препарат, а также другие иммуномодулирующие средства, составили 34 ребенка того же возраста, имеющие неблагоприятное течение раннего онтогенеза и страдающие частыми респираторными инфекциями. В обеих группах проводились общеоздоровительные мероприятия (массаж, витаминотерапия, лечебная физкультура и т. д.).

Анализ клинической эффективности маевой формы Виферона® показывает его выраженное влияние на заболеваемость детей в периоде адаптации к дошкольному учреждению. Среди детей, получавших виферонопрофилактику, 41% не заболели в первые 3,5 мес после поступления в дошкольное учреждение. В группе сравнения все наблюдавшиеся дети за этот период переболели. Число дней, пропущенных по болезни, в группе получавших Виферон® оказалась в 2,2 раза ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,01$), а число эпизодов ОРЗ, перенесенных одним ребенком, — почти в 2 раза ниже ($p < 0,01$).

Одновременно с положительным клиническим эффектом отмечалось улучшение иммунологических показателей. Это выразилось в достоверном ($p < 0,01$) увеличении хелперной субпопуляции Т-лимфоцитов ($38,2 \pm 0,45\%$ и $41,73 \pm 0,67\%$ соответственно), в уменьшении Т-супрессоров ($22,98 \pm 0,52\%$ и $21,27 \pm 0,62\%$ соответственно, $p < 0,05$), в нормализации иммунорегуляторного индекса ($1,68 \pm 0,06$ и $1,96 \pm 0,09$ соответственно, $p < 0,01$). Достоверных различий в динамике иммунологических показателей у детей группы сравнения за это же время не выявлено ($p > 0,05$). Последующие наблюдения в течение года показали, что влияние виферонопрофилактики, проведенной в периоде адаптации к дошкольному учреждению,

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

Реклама. Р N001142/02. Р N000017/01

КОМПЛЕКСНЫЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ

- Лечение широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций
- Профилактика гриппа и острых респираторных инфекций
- Профилактика осложненного течения заболеваний
- Разрешен к применению с 14 недели беременности
- Применяется у новорожденных, в том числе недоношенных детей

ферон

(499) 193-30-60, (499) 193-55-58
info@viferon.su, viferon.su

на заболеваемость детей постепенно со временем уменьшается. Так, если заболеваемость детей за первые 3,5 мес после приема препарата была в 2 раза ниже, чем в группе сравнения, то за 6 мес она оказалась в 1,5 раза, а за 8 мес — в 1,4 раза ниже, чем в группе детей, не получавших препарат. Это обуславливает необходимость проведения повторных курсов виферонпрофилактики у ЧБД, поступивших в дошкольные учреждения, через каждые 3–4 мес до достижения стойкого клинического эффекта.

Виферонпрофилактика, наряду со снижением заболеваемости, способствовала облегчению адаптации к дошкольному учреждению и за счет уменьшения эмоционально-поведенческих нарушений. Это связано с более длительным пребыванием детей в коллективе, возможностью осуществления психолого-педагогических воздействий.

Мазь Виферон® была включена также в комплекс реабилитации ЧБД, которая проводится обычно 2 раза в год. Клинические наблюдения, проведенные в течение года, показали, что виферонореабилитация приводит к снижению заболеваемости респираторными инфекциями в 2,0–1,7–2,1 раза. При этом наиболее выраженный эффект отмечается у детей раннего возраста.

Применение мази Виферон® способствует достоверному ($p < 0,01$) увеличению синтеза ИФН-гамма у ЧБД как первого года жизни, так и более старшего возраста. Отмечается достоверное снижение циркулирующего «раннего» интерферона у детей второго и третьего года жизни. Если до виферонореабилитации он определялся у 66,67% обследованных, то после ее окончания — у 28,27% ЧБД ($p < 0,05$). У ЧБД первого года жизни достоверного снижения циркулирующего «раннего» интерферона не происходит ($p > 0,05$). После курса виферонореабилитации циркуляция его сохраняется у подавляющего большинства (85,71%) детей, что указывает на необходимость более длительного применения препарата у детей данного возраста. Достоверного повышения способности к продукции ИФН-альфа не выявлялось у всех без исключения обследованных детей ($p > 0,05$). Можно утверждать, что параллельно с нарастанием синтеза ИФН-гамма после курса виферонореабилитации у ЧБД отмечается существенная положительная динамика показателей клеточного иммунитета; нарастает хелперная субпопуляция Т-лимфоцитов ($p < 0,01$), снижается число Т-супрессоров ($p < 0,01$), возрастает иммунорегуляторный индекс ($p < 0,01$). Достоверных изменений в изученных показателях клеточного иммунитета в группе детей, не получавших Виферон®, за это время не происходило ($p > 0,05$).

Таким образом, применение мази Виферон® с целью реабилитации нарушений в системе интерферона у ЧБД с дизонтогенетическими отклонениями в анамнезе оказывает существенное интерферонотерапевтическое и иммуномодулирующее действие. Оно проявляется в стимуляции гамма-интерферонотропности, уменьшении циркулирующего «раннего» интерферона, повышении хелперной активности клеточного звена иммунитета, нормализации соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов. Клинически данный процесс коррелирует со снижением числа эпизодов респираторных инфекций, повышением резистентности детей, облегчением адаптационного синдрома в период привыкания к дошкольному учреждению.

Курс виферонпрофилактики проводился в весеннее время года с учетом выявленных и описанных нами ранее сезонных ритмов интерферонотропности. Для сопоставления полученных данных анализировалась заболеваемость респираторными инфекциями за 2 мес до виферонпрофилактики

и в течение 2 мес после ее окончания. Изучение клинической эффективности препарата показало ее различие у детей раннего и дошкольного возраста. У детей раннего возраста во время виферонпрофилактики не было случаев заболеваний. В течение последующих 2 мес по сравнению с тем же временным отрезком, предшествующим профилактике, отмечалось снижение заболеваемости ОРВИ в 4 раза по числу случаев и в 6,6 раза по числу дней, пропущенных одним ребенком ($p < 0,01$). Достоверных различий в заболеваемости детей дошкольного возраста до и после проведения виферонпрофилактики не определялось.

Более выраженная эффективность виферонпрофилактики у детей первых 3 лет жизни может быть обусловлена оптимально подобранной дозой препарата и схемой его введений, пластическими способностями организма детей раннего возраста, и в частности их иммунной системы, обуславливающими высокий иммуномодулирующий эффект.

Исследование интерфероновидности детей до и после виферонпрофилактики показывает ее положительное влияние на состояние системы интерферона. У обследованных детей отмечается достоверное нарастание продукции ИФН-гамма ($p < 0,01$), уменьшение циркулирующего «раннего» интерферона ($p < 0,01$). Число детей, у которых выявляется «ранний» интерферон, уменьшается в 2,7 раза. В группе сравнения исследования, проведенные в те же сроки, достоверных изменений в показателях интерфероновидности не выявили ($p > 0,05$).

Следует отметить отсутствие побочных эффектов, в том числе аллергических реакций, отрицательных изменений лабораторных показателей при применении мази Виферон® у всех наблюдавшихся детей.

Таким образом, использование мазевой формы отечественного препарата Виферон® у ЧБД оказывает интерферонотерапевтическое и иммуномодулирующее действие, способствуя нарастанию продукции ИФН-гамма, хелперной субпопуляции Т-лимфоцитов, уменьшению циркулирующего «раннего» интерферона, нормализации иммунорегуляторного индекса, снижению заболеваемости ОРВИ, облегчению адаптации в период привыкания к новым микросоциальным условиям. ■

Литература

1. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. 368 с.
2. Алферов В.П., Ариненко Р.Ю., Аникин В.Б., Малиновская В.В. Система интерферона и интерферонотерапия: новые возможности и перспективы // Российский семейный врач. 1998. № 1. С. 35–41.
3. Макарова З.С., Доскин В.А., Малиновская В.В. Эффективность применения мази виферон при реабилитации часто болеющих детей // Лечащий Врач. 2006. № 1. С. 86–87.
4. Малиновская В.В. Новый отечественный комплексный препарат Виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1999. № 3. С. 36–43.
5. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю., Мешкова Е.Н. Виферон: Рук-во для врачей. М., 2006. 56 с.
6. Любимова О.И. Патогенетическое и клиническое значение различных вариантов иммунного ответа при бронхиальной астме у детей (обзор литературы) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001. № 1. С. 39–42.
7. Нестерова И.В. Низко-, средне- и высокодозовая терапия рекомбинантным интерфероном $\alpha 2b$ (вифероном) при вторичных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся синдромом упорно-рецидивирующей вирусной инфекции // Аллергология и иммунология. 2000. № 3. С. 70–79.

Кашель в практике педиатра

М. В. Лебедева, кандидат медицинских наук, доцент

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

Ключевые слова: часто болеющие дети, дыхательные пути, кашель, рефлексорная реакция, острые респираторные заболевания, вирусное поражение, бактериальная инфекция, иммунитет, воспаление, бронхит, мокрота, растительные экстракты.

Кашель — защитный рефлексорный механизм дыхательных путей. Это рефлексорная реакция, направленная на устранение какого-либо препятствия в дыхательных путях. Он возникает при раздражении особых рецепторов, заложенных в слизистую оболочку глотки, гортани, трахеи, бронхов и плевры [1, 2].

Среди причин кашля выделяют следующие:

- 1) поражение дыхательных путей различными агентами: инфекционными, химическими, инородными телами и др.;
- 2) не связанные с прямым поражением дыхательных путей: психогенный кашель, заболевания сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, аллергические реакции на лекарственные средства и др.

В первой группе представлены самые распространенные причины кашля, состояния, указанные во второй группе, значительно реже встречаются в практике педиатра.

В структуре детской заболеваемости острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и бактериальные инфекции занимают значимое место (табл. 1). Как правило, за период с сентября по апрель каждый ребенок дошкольного или младшего школьного возраста переносит повторные ОРВИ. Обычно они проявляются поражением верхних, реже нижних дыхательных путей, ведущими симптомами которых являются кашель, насморк, повышение температуры тела.

При дифференциальной диагностике кашля очень важно различать его временные характеристики: остро возникший кашель; затяжной кашель, длящийся три и более недели, после острого эпизода; рецидивирующий, возникающий периодически; длительный постоянный кашель [1, 3, 4]. В последнее время среди причин затяжного хронического кашля инфекционного генеза немалое значение придают внутриклеточным возбудителям, таким как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [3, 4].

Нередко детские простуды следуют чередой — одна за одной. Ребенок фактически выпадает из привычного образа жизни. Проблемы со здоровьем при этом отнюдь не ограничиваются периодом острого течения болезни. Ослабленный после болезни детский организм, остаточные явления в виде кашля и насморка, застоявшаяся мокрота — и ребенок вновь заболевает. Часто болеющий ребенок, у которого случаи острых респираторных заболеваний регистрируются в среднем более 4 раз в год, — современная актуальная проблема.

Для того чтобы подчеркнуть особенности течения респираторных инфекций, в частности их затяжной характер, в педиатрической практике применяют термин «часто и длительно болеющий ребенок». Следует особо отметить, что часто болеющие дети (ЧБД) — это не нозологическая форма, а группа детей и подростков диспансерного наблюдения. При этом в группу ЧБД относят только тех детей, у которых рекуррентные респираторные заболевания возникают в силу эпидемиологических причин (высокая частота контактов с источниками инфекции), или связаны с ранним началом посещения организованных коллективов, и/или развиваются из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма. В тех же случаях, когда повышенная заболеваемость респираторными инфекциями связана с различной врожденной,

наследственной или приобретенной патологией (первичный иммунодефицит, пороки развития ЛОР-органов или бронхолегочной системы, муковисцидоз и др.), ребенок должен наблюдаться по профилю основного заболевания в специализированной диспансерной группе [5].

Отечественные и зарубежные исследования, данные литературы показывают, что у ЧБД выявляются различные особенности иммунитета, вместе с тем их характер свидетельствует об отсутствии значимых дефектов. Так, было отмечено, что у ЧБД имеет место спонтанная гиперпродукция интерлейкинов-2, 4, 6 и 8, сопровождающаяся повышением их концентраций в сыворотке крови, дисиммуноглобулинемией и снижением количества активированных цитотоксических Т-клеток (CD8DR+) [5–7].

Учитывая наличие новых точек приложения в терапии острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей, в том числе часто и длительно болеющих, представляется целесообразным применение тех лекарственных средств, которые могли бы воздействовать на указанные звенья патогенеза. Одной из патогенетических причин частых случаев ОРИ, их затяжного характера течения в последнее время называют стойкое повышение в сыворотке крови интерлейкина-8 (IL-8). Усиленный синтез медиатора воспаления IL-8 обуславливает развитие характерных симптомов острого респираторного заболевания (ОРЗ), в том числе и повышенное образование слизи в носовой полости и бронхиальном дереве, застой которой сопровождается не только сильным кашлем, но и присоединением вторичной, как правило, бактериальной инфекции. Контроль образования IL-8 позволит уменьшить выраженность проявлений ОРИ, в частности кашля, а также не даст оснований для пролонгации воспалительного процесса.

В педиатрической практике давно известны различные микстуры, сиропы, способствующие облегчению кашля за счет наличия в их составе различных активных растительных компонентов. Вместе с тем только отхаркивающий эффект явно не является достаточным, когда речь идет о вирусном поражении респираторного тракта, высоком риске присоединения вторичной бактериальной инфекции. Различные растительные вещества, действие которых подобно антибиотикам, контролируют, в частности, размножение микробов на территории эпителия верхних и нижних дыхательных путей.

Так, в препарате Бронхикум® ТП эликсир это экстракты первоцвета и тимьяна. Доказан дозозависимый противовоспалительный эффект первоцвета (примулы): в диапазоне концентраций от 0,1% до 1% *in vitro* происходит блокирование высвобождения IL-8, что клинически проявляется в купировании симптомов ОРЗ. Было показано, что именно сочетанное применение указанных растительных экстрактов в фиксированных концентрациях приводило к более выраженному синергичному блокированию IL-8, чем их применение в отдельности [8].

Эффективность применения препарата Бронхикум® ТП эликсир у детей подтверждена в ходе двух клинических исследований схожего дизайна в 2001 и 2004 году [10]. Пациенты с симптомами кашля, катарального бронхита и/или бронхиальной обструкции были стратифицированы на две группы по возрастному признаку. Первую группу составили 474 ребенка в возрасте 1–4 лет, получавшие Бронхикум® ТП эликсир по 2,5 мл в 6 приемов. Вторую группу составили 365 детей в возрасте 5–12 лет, получавшие Бронхикум® ТП эликсир по 5 мл в 6 приемов. Эффективность исследуемой терапии включала оценку

Таблица 1

Основные причины острого и хронического кашля в практике педиатра

Острый кашель	Хронический кашель	
	При заболеваниях дыхательной системы	При заболеваниях других органов и систем
Острые респираторные инфекции различной этиологии: • вирусной; • смешанной вирусно-бактериальной; • бактериальной	• Хронический бронхит; • бронхиальная астма; • синуситы; • объемные образования; • муковисцидоз	• Сердечно-сосудистой системы; • желудочно-кишечного тракта; • нервной системы; • эндокринной системы

Таблица 2

Сравнительный анализ препаратов, принимаемых при лечении кашля

	Бронхикум (эликсир)	Геделикс (капли)	Геделикс (сироп)	Гербион (сироп подорожника)	Гербион (сироп первоцвета)	Доктор Мом	Стоптуссин-фито	Трависил (сироп)	Туссамаг	АЦЦ (таблетки)	Амбробене (таблетки)	Лазолван (сироп)
Противовоспалительное действие	Есть	Нет	Нет	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть	Нет	Нет	Нет	Нет
Противомикробное действие	Есть	Нет	Нет	Есть	Есть	Нет	Нет	Нет	Есть	Нет	Нет	Нет
Бронхолитическое действие	Есть	Есть	Есть	Нет	Есть	Есть		Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Синергичное блокирование интерлейкина-8*	Есть	Нет	Нет	Нет	Есть	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Симптомы передозировки	О случаях интоксикации не сообщалось	Возможны тошнота, рвота, диарея, гастроэнтерит, что объясняется содержанием в препарате сапонинов	Возможны тошнота, рвота, диарея, гастроэнтерит, что объясняется содержанием в препарате сапонинов	О случаях передозировки препарата Гербион сироп не сообщалось	Не сообщалось	Не сообщалось	Не сообщалось	Не указано	Данные о передозировке отсутствуют	Возможны диарея, рвота, боли в желудке, изжога, тошнота	Повышение выделения слюны, тошнота, рвота, снижение АД	Повышение выделения слюны, тошнота, рвота, снижение АД
Присутствие ментолов**	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствует левоментол	Присутствует левоментол	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют

* — у ЧБД даже в период клинического благополучия достоверно повышено содержание интерлейкинов, участвующих в хронизации воспаления (IL-6, IL-8). Источник информации: инструкция по применению; ** — ментолы могут вызвать рефлекторное апноэ и ларингоспазм у детей младше 2 лет (ЕМЕА/НМРР/1417/02). Источник информации: инструкция по применению.

таких симптомов, как тяжесть кашля, количество приступов кашля в течение дня, количество приступов кашля ночью, нарушение сна. Финальное обследование проводилось на 6-й и 8-й дни лечения.

В результате лечения препаратом Бронхикум® ТП эликсир через 7 дней степень тяжести бронхита достоверно уменьшилась у всех участников исследования, что статистически достоверно подтверждалось снижением количества баллов по шкале оценки симптомов. В результате проведенного исследования было выявлено, что у 94% пациентов, ответивших на терапию, уменьшение кашля наступало на 3-й и 4-й дни лечения. Важная составляющая доказательной базы — безопасность терапии также получила высокую оценку: нежелательные явления были зарегистрированы только у 3 из 836 пациентов (0,4%). Среди них были отмечены обострение нейродермита, крапивница, зуд кожи.

Переносимость препарата была оценена врачами как «хорошая» или «очень хорошая» у 99,6% детей [10].

Существуют и другие лекарственные средства, в состав которых также входят первоцвет и тимьян (табл. 2). Однако в препарате Бронхикум® ТП эликсир соотношение корней первоцвета к экстрагенту составляет 1:2–2,5, количество экстракта травы тимьяна жидкого

и экстракта корней первоцвета жидкого в 100 г эликсира составляет 5,0 г и 2,5 г соответственно. Данные показатели являются оптимальными, эффективность данных фиксированных комбинаций доказана в ходе как клинических исследований, так и исследований in vitro.

Возможность оказывать непосредственное воздействие на иммунитет и течение уже начавшегося ОРЗ выгодно отличает препарат Бронхикум® ТП эликсир. Таким образом, препарат Бронхикум® ТП эликсир оказывает противовоспалительное, противомикробное, бронхолитическое, отхаркивающее действия, что определяет его преимущества по сравнению с другими средствами от кашля, в том числе отличающимися выраженными отхаркивающими свойствами. Применение последних актуально у лиц с тяжелым течением бронхиальной астмы, муковисцидозом, пневмонией. В то время как у большинства детей, заболевших ОРЗ, более оправдано применение средства, обладающего сочетанием трех действий и способного контролировать направленность иммунного воспалительного ответа путем воздействия на IL-8.

Бронхикум® ТП эликсир рекомендуется детям от 1 года (детям с 6 месяцев назначают Бронхикум® С сироп) до 4 лет — по 1/2 чайной ложке (2,5 мл) до 3 раз в сутки. Детям от 5 до 12 лет — по 1 чай-

ной ложке эликсира (5 мл) до 4 раз в сутки, подросткам назначают по 1 чайной ложке эликсира (5 мл) до 6 раз в сутки.

Препарат Бронхикум® ТП эликсир способствует снижению вязкости мокроты и ускорению ее эвакуации, в том числе как средства в комплексной терапии воспалительных заболеваний дыхательных путей (бронхита, трахеита и др.), сопровождающихся кашлем с трудноотделяемой мокротой. Препараты Бронхикум® ТП эликсир и Бронхикум® С сироп можно применять при необходимости в сочетании с антибиотиками, что каждый раз решается педиатром индивидуально, учитывая особенности течения заболевания у ребенка.

Для детей с 6 лет, а особенно для школьников рекомендуется применение препарата Бронхикум® С пастилки от кашля в период лечения, когда ребенок уже готовится к посещению школы, детского сада. Эфирное масло, содержащееся в экстракте тимьяна, разжижает мокроту и способствует ее откашливанию, уменьшает отек и воспаление слизистой оболочки бронхов, облегчает дыхание, а также подавляет позывы к кашлю. Сапонины корней первоцвета, входящие в состав Бронхикум® ТП эликсир, обладают активностью против вируса гриппа.

Возвращаясь к вопросу о назначении антибиотиков, следует уточнить, что наличие кашля не является достаточным поводом для антибактериальной терапии. Она проводится только при доказанной бактериальной инфекции верхних дыхательных путей (отит, синусит, стрептококковая ангина) и поражении легких (пневмония, муковисцидоз, пороки развития легких). В отношении острых бронхитов доказано, что антибактериальная терапия оправдана лишь при микоплазменной и хламидийной этиологии (10–15% от общего числа бронхитов, чаще в школьном возрасте), тогда как основная масса бронхитов, в т. ч. обструктивных, имеют вирусную этиологию [1]. Это еще раз заставляет обратиться в повседневной практике к мероприятиям, позволяющим укрепить иммунитет ребенка. Если пациент относится к группе часто и длительно болеющих детей,

целесообразно применение препаратов с доказанной эффективностью в отношении патогенетического воздействия на течение ОРВИ и высоким профилем безопасности, к которым на основании вышеизложенного относят препараты линейки Бронхикум®: эликсир, сироп и пастилки. ■

Литература

1. Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение // Лечащий Врач. 2008, № 3, с. 15–19.
2. Овчаренко С.И. Кашель: этиология, диагностика, подходы к лечению // Consilium medicum. Пульмонология. 2006, т. 8, № 1, с. 22.
3. Намазова Л.С., Таточенко В.К., Бахрадзе М.Д., Волков К.С., Нисевич Л.Л. Применение современных антибиотиков-макролидов в педиатрической практике // Лечащий Врач. 2006, № 8, с. 71–73.
4. Ревякина В.А. Кашель у детей: причины и подходы к терапии // Consilium medicum. Педиатрия. 2006, т. 8, № 2, с. 38.
5. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Фисенко Ю.Ю. Оптимизация вакцинации часто болеющих детей // Вопросы современной педиатрии. 2005, т. 4, № 2, с. 92–96.
6. Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей. Авто-реф. дисс... докт. мед. наук. М., 2003.
7. Aamir Shahzad, Martin Knapp, Irene Lang. Interleukin 8 (IL-8) a universal biomarker? // International Archives of Medicine. 2010, 3: 11.
8. Nauert C., Bentley C., Fiebich B.L. In-vitro-Untersuchungen zur mukolytischen Wirkung einer fixen Kombination von Thymian und Primula // Z. Phytotherapie. 2005 (Kongressband): S. 31.
9. Grunwald et al. Thyme and Primrose root: A powerful synergism for the therapy of acute bronchitis // Z Phytother. 2006.
10. Graubaum H.-J. Bronchicum Elixir S in the treatment of infants and children up to 12 years of age with cough, bronchial catarrh and/or mucous obstruction of the bronchi due to common cold // Phytopharm & research. 2005, Feb.

когда природа побеждает КАШЕЛЬ*

Бронхикум эликсир —
препарат с благоприятным
профилем безопасности, который
эффективно лечит кашель у детей¹.
Его компоненты позволяют
снизить риск повторных ОРЗ,
повышая неспецифическую
противоинфекционную защиту^{2,3}



*данное утверждение не является гарантией эффективности

1. H.-J. Graubaum. Bronchicum Elixir S is the treatment of infants and children up to 12 years of age with cough, bronchial catarrh and/or mucous obstruction of the bronchi due to common cold. Phytopharm & research (Feb 2005). 2. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии. Лечащий врач., 2009; 1:66-74. 3. Nauert C., Bentley C., Fiebich B.L. In-vitro-Untersuchungen zur mukolytischen Wirkung einer fixen Kombination von Thymian und Primula. Z. Phytotherapie 2005 (Kongressband): S31.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22;
тел.: (495) 721-14-00; факс: (495) 721-14-11; www.sanofi-aventis.ru. ЛСР-005678/08. RU.BRO.11.11.01

SANOFI

Реклама

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Инфекции в акушерстве и гинекологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	02.10–29.10	1 мес
Нефрология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Нефрологи	02.10–27.11	2 мес
Ревматология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра ревматологии, Москва	Ревматологи	04.10–15.11	1,5 мес
Фармакотерапия в гастроэнтерологии	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Врачи лечебного профиля	16.10–13.11	1 мес
Вопросы ревматологии	МГМСУ, кафедра ревматологии ФПДО, Москва	Ревматологи	08.10–19.11	1,5 мес
Терапия	МГМСУ, кафедра терапии, гериатрии и апитерпии ФПДО, Москва	Терапевты	15.10–10.12	2 мес
Урогинекология	МГМСУ, кафедра урологии л/ф, Москва	Урологи, акушеры-гинекологи	03.10–30.10	1 мес
Основы андрологии	МГМСУ, кафедра урологии л/ф, Москва	Урологи, терапевты, неврологи	01.11–29.11	1 мес
Инфекция мочевыводящих путей	МГМСУ, кафедра урологии л/ф, Москва	Урологи, терапевты	01.11–29.11	1 мес
Современные аспекты питания здорового и больного ребенка	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии, Москва	Педиатры	29.10–23.11	1 мес
Кардиология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	15.10–23.11	1,5 мес
Неврология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии и нейрохирургии, Москва	Неврологи	08.10–14.12	2,5 мес
Рефлексотерапия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии и нейрохирургии, Москва	Рефлексотерапевты	15.10–07.12	2 мес
Неонатология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неонатологии, Москва	Неонатологи	05.11–14.12	1,5 мес
Педиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра онкологии и гематологии, Москва	Педиатры	22.10–30.11	1,5 мес
Педиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра педиатрии и школьной медицины, Москва	Педиатры	30.10–24.12	1 мес
Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей, Москва	Педиатры, врачи лечебного профиля	12.11–21.12	1,5 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	03.10–30.10	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	03.10–30.10	1 мес
Кардиология	РМАПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	17.10–14.11	1 мес
Аллергология и иммунология	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	04.10–31.10	1 мес
Актуальные вопросы пульмонологии	РМАПО, кафедра пульмонологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	03.10–18.12	1 мес
Ревматология	РМАПО, кафедра ревматологии, Москва	Ревматологи	02.10–29.10	1 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии, Москва	Терапевты	04.10–31.10	1 мес
Эндокринология	РМАПО, кафедра эндокринологии и диабетологии, Москва	Эндокринологи	16.10–13.11	1 мес

Структурм

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ

**“ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ”
ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА**



- Эффективно тормозит прогрессирование остеоартроза
- Рекомендован Европейской Антираевматической Лигой и Международным Обществом по изучению остеоартроза
- Обладает доказанной эффективностью при гонартрозе (IA), коксартрозе (IB) и остеоартрозе кистей рук (IV)
- Высокоэффективен при лечении спондилопатии
- Обладает длительным терапевтическим эффектом
- Прекрасно переносится пациентами

ФОРМА ВЫПУСКА КАПСУЛЫ 500 мг,
в упаковке 60 капсул
ДОЗИРОВКА По 500 мг 2 раза в сутки

Регистрационное удостоверение
П №013685/01 от 06.07.2007


Pierre Fabre

119435, Москва, ул. Саввинская наб., д. 11
Тел.: (495) 789-95-33, факс: (495) 789-95-34
www.pierre-fabre-russia.ru, www.osteoarthritis.ru


cotek

Упаковка и эксклюзивная дистрибуция в РФ
осуществляются ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

Любовь разрушает барьеры!
Теперь мы сильнее гриппа.



ИЗОПРИНОЗИН

инозин пранобекс • таблетки 500 мг

Двойное противовирусное действие

блокирует
респираторные
вирусы¹



восстанавливает
силы при гриппе
и ОРВИ²

- Широкий спектр действия^{1,2,3}
- Эффективен с любого дня заболевания²
- Быстро выводит вирусы из организма и снижает интоксикацию²
- Безопасен для всей семьи, включая детей с 3-х лет¹



1. Инструкция по медицинскому применению Изопринозина. Рег. удостоверение ПН№015167/01-290411.

2. Булгакова В.А., Осидак Л.В. Новые возможности этиопатогенетической терапии и профилактики гриппа и острых респираторно-вирусных инфекций. Информационное письмо №1. Москва, 2011.

3. Отчет «Изучение противовирусной активности препарата Изопринозин в отношении респираторных вирусов человека» ГУ НИИ гриппа, СанктПетербург, 2008

За дополнительной информацией обращаться:

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»

Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 1 | тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru

Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО ПЛИВА РУС | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiofarm

TEVA

Мы делаем
здоровье
доступным
во всем мире