

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 10 2013

Симпозиум



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Дерматомативные поражения кожи
- Псориаз с поражением волосистой части головы
- Вульгарный псориаз
- Красный плоский лишай
- Акне и постакне
- Лечебно-косметический уход

Коллоквиум



ИНФЕКЦИИ. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

- Хронический гепатит С
- Криптококкоз
- Острые респираторные вирусные инфекции
- Коронавирусы человека

Страничка педиатра

- Синдром слабости синусового узла
- Лихорадка в педиатрической практике
- Паразитарные инвазии у детей
- Энтеровирусные инфекции у детей и риск развития СД

Актуальная тема

- Оксалатно-кальцевая кристаллурия
- Нейролептическая кардиомиопатия
- ХСН у лиц старшего возраста

Клинические исследования

- Лабиальный герпес у взрослых
- Лечение диффузной алопеции

ISSN 1560-5175



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

Леркамен®

лерканидипин

**Леркамен® – первый лерканидипин
на российском фармацевтическом рынке***



Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Реклама

**Леркамен® – эффективное снижение
АД и хорошая переносимость^{1,2,3}**

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>
Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению от (09.04.12)

1. Barrios V. et al. Blood Pressure 2002, 11: 95-100
2. Barrios V. et al. Int J Clin Pract. Nov 2006, 60(11): 1364-1370
3. Barrios V. et al. The British Journal of Cardiol 2006; 13:434-440

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

* ГРПС Дата инструкции 09.04. 2012

по лицензии RECORDATI

Лечащий Врач

№10/18.11.2013

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektiv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

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

© 2013 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

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

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

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 1346

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!

Номер, который вы держите в руках, посвящен двум ведущим темам — дерматовенерологии и инфекционным заболеваниям.

На прошедшем в Мэрии III Московском форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» обсуждались такие актуальные вопросы, как новые технологии в лечении угревой болезни, грибковых инфекций стопы, болезней кожи волосистой части головы, витилиго, современные фототехнологии в дерматологии и косметологии. Во время проведения круглых столов члены российского Корпуса экспертов в области дерматоскопии обсудили единый протокол по дерматоскопической номенклатуре на русском языке. По результатам заключительного заседания впервые представлен проект стандарта дерматоскопического исследования. Многие темы выступлений на III Московском форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» рассмотрены и в этом выпуске журнала. Свои исследования по таким актуальным темам, как терапия акне, иммунопатогенез атопического дерматита, лечение тяжелых формы красного плоского лишая, лечение псориаза, предоставили нам сотрудники Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии Минздрава РФ.

В рубрике «Инфекции. Вакцинопрофилактика» хотела бы обратить ваше внимание на две статьи: «Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С» и «Криптококкоз центральной нервной системы», авторы которых — сотрудники кафедры инфекционных болезней МГМСУ им А. И. Евдокимова. Для практикующих врачей, несомненно, будет интересна статья вирусологов М. Ю. Щелканова и соавт. «Коронавирусы человека: возросший уровень эпидемической опасности».

Я желаю вам познавательного чтения!

*С уважением,
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 ФППО 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 ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- 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 ФППОВ, 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 ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Е. Л. Насонов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг**, д. м. н., профессор, 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/
А. И. Синопальников /Москва/
А. С. Скотников /Москва/
В. В. Смирнов /Москва/
Ю. Л. Солдатский /Москва/
Т. В. Сологуб /С.-Петербург/
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

Medical Journal

Нам 15 лет

Ноябрь 2013, № 10

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

Новости Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Актуальная тема

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Этиопатогенетические механизмы десквамативных поражений кожи и обоснование терапии/ И. В. Полеско	6
Современная топическая терапия больных псориазом с поражением волосистой части головы/ Н. Н. Филимонкова, Е. П. Топычанова	12
Механизмы формирования псориагической бляшки и комбинированная бальнео-фотохимиотерапия больных вульгарным псориазом/ М. М. Кохан, Ю. В. Кениксфест, Е. В. Гришаева, А. Ю. Шефер, О. Г. Римар	16
Патогенетические аспекты развития тяжелых форм красного плоского лишая и методы терапии/ Н. Н. Филимонкова, О. В. Летаева	20
Патогенетическая и клиническая основа результативности комбинированной терапии больных акне и постакне/ Н. В. Кунгуров, Н. В. Зильберберг, А. И. Толстая, М. М. Кохан	24
Инновационная программа лечебно-косметического ухода — от ретенционного до воспалительного акне/ Е. С. Снарская	29
Под стекло	34
Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С/ К. Р. Дудина, К. А. Царук, С. А. Шутько, Н. О. Бокова, Н. Д. Ющук	36
Криптококкоз центральной нервной системы/ О. Е. Волкова, Ю. Я. Венгеров	40
Тилорон как средство выбора для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций/ О. В. Калюжин	43
Коронавирусы человека (<i>Nidovirales</i> , <i>Coronaviridae</i>): возросший уровень эпидемической опасности/ М. Ю. Щелканов, Л. В. Колобухина, Д. К. Львов	49
Особенности полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у детей с идиопатическим синдромом слабости синусового узла/ Е. В. Анциферова, С. Ю. Никулина, Е. Ю. Емельяничик, Л. Н. Анциферова, В. Н. Максимов, Е. П. Кириллова, А. А. Чернова, Н. В. Зайцев, А. Ю. Мишута	55
Лихорадка в педиатрической практике/ Ю. Б. Белан, М. В. Старикович	58
Особенности терапии при паразитарных инвазиях у детей/ Л. И. Васечкина, Т. К. Тюрина, Л. П. Пелепец, А. В. Акинфиев	62
Энтеровирусные инфекции у детей и риск развития сахарного диабета/ Т. А. Полилова, М. С. Савенкова, В. В. Смирнов, Е. Е. Петрайкина, И. Е. Колтунов, Л. Н. Каск, Н. В. Бузина	67
Оксалатно-кальцевая кристаллурия — основа возникновения оксалатной нефропатии и уролитиаза/ Г. А. Новик, А. М. Ривкин	73
Нейролептическая кардиомиопатия: клинко-морфологические критерии диагностики/ В. П. Волков	77
Хроническая сердечная недостаточность у лиц старшего возраста/ Е. А. Темникова	81
Исследование эффективности и безопасности применения тиролона в терапии рецидивирующего лабиального герпеса у взрослых/ И. В. Сарвилина	85
Оценка эффективности комплексного лечения диффузной алопеции/ Е. Ю. Пащенко, О. Ю. Олисова, С. Б. Ткаченко	91
Последипломное образование	95

Более 430 000 жителей Московской области проверили свое здоровье

25 октября 2013 года заместитель министра здравоохранения Московской области, начальник управления организации медицинской помощи взрослому населению Константин Герцев оценил проведение диспансеризации в поликлиниках г. Подольск.

В ходе рабочего визита особое внимание было уделено соблюдению медицинскими учреждениями порядка проведения диспансеризации, работе кабинетов профилактики, выполнению плана по числу обследуемых граждан, информационной работе с населением, в т.ч. работе регистратуры, а также наглядной агитации населения.

Всего по состоянию на 17.10.2013 диспансеризацию в Московской области прошли 431 962 человека, что составляет 38,29% от общего числа граждан, которые имеют возможность пройти обследование в этом году. Всего же в 2013 г. медицинские учреждения Московской области готовы обследовать не менее 1 128 089 жителей Подмоскovie.

Мониторинг диспансеризации показывает, что более половины (52%) обследованного населения Московской области либо не имеют хронических неинфекционных заболеваний (27,1%), либо имеют различные комбинации модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как повышенный уровень артериального давления, дислипидемия, курение табака, избыточная масса тела и ожирение, низкая физическая активность, повышенный уровень глюкозы в крови, нерациональное питание, пагубное потребление алкоголя, при этом не нуждаются в диспансерном наблюдении по поводу других заболеваний (25%). Таким гражданам проводится коррекция выявленных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в отделении (кабинете) медицинской профилактики или центре здоровья, а при наличии показаний назначается курс лечения лекарственными препаратами. Остальные 47,9% обследованных — граждане с подозрением на наличие заболеваний и нуждающиеся в дополнительном обследовании или уже имеющие заболевания, которые требуют диспансерного наблюдения или оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Такие граждане будут наблюдаться врачом-терапевтом, врачами-специалистами с проведением лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий.

В Московской области работает 136 медицинских учреждений: 9 центров медицинской профилактики, 12 отделений и 93 кабинета медицинской профилактики. Масштабная диспансеризация началась в РФ в 2013 г. По состоянию на 17.10.2013 диспансеризацию прошли 11 млн 828 тыс. человек. В диспансеризации задействовано 3760 медицинских учреждений, а темпы диспансеризации составляют 98 тыс. человек в день. Диспансеризация для граждан проводится на бесплатной основе за счет средств фонда обязательного медицинского страхования.

Регулярная диспансеризация позволяет выявить не только хронические неинфекционные заболевания, но и факторы риска развития сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, сахарного диабета — наиболее распространенных причин инвалидности и преждевременной смерти населения. К факторам риска этих болезней относятся повышенное артериальное давление, повышенный уровень холестерина, курение, нерациональное питание, ожирение, чрезмерное потребление алкоголя, низкая физическая активность. Кроме того, раннее выявление заболеваний позволит гораздо быстрее и своевременно провести эффективное лечение и в большинстве случаев достигнуть полного выздоровления.

Первая диспансеризация проводится в 21 год, последующие — с трехлетним интервалом на протяжении всей жизни. В 2013 г. пройти диспансеризацию предлагается гражданам, родившимся в 1992, 1989, 1986, 1983, 1980, 1977, 1974, 1971, 1968, 1965, 1962, 1959, 1956, 1953, 1950, 1947, 1944, 1941, 1938, 1935, 1932, 1929, 1926, 1923, 1920, 1917, 1914 и т.д. гг.

Все желающие могут пройти диспансеризацию в поликлиниках, отделениях общеврачебной практики, в амбулаториях и других медицинских организациях по месту жительства, работы или учебы. Для этого необо-

димо обратиться к своему участковому врачу или в регистратуру лечебного учреждения. В широкий перечень исследований входят: электрокардиография и ультразвуковое исследование, флюорографическое и маммографическое обследование, лабораторные исследования, а также осмотры узких специалистов.

Приведены данные Министерства здравоохранения Московской области, ГНИЦ профилактической медицины (17.10.2013 г.).

Эксперты выяснили, с какими болезнями чаще всего встречаются мужчины и женщины в зрелом возрасте — после 45 лет

Чаще всего россияне в зрелом возрасте сталкиваются с сердечно-сосудистыми заболеваниями и такой урологической проблемой, как гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП). Эти болезни значительно снижают качество жизни пациентов, а также могут привести к серьезным последствиям.

Среди общей смертности в России сердечно-сосудистые заболевания составляют 57%, что является самым высоким показателем в мире. Распространенность артериальной гипертензии — одного из главных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний — достигает 39,5%, эффективное лечение же получают менее четверти из них! При этом, как показали исследования, снижение артериального давления приводит к выраженному уменьшению сердечно-сосудистого риска — снижение систолического артериального давления на 2 мм рт. ст. ведет к уменьшению риска смерти от ишемической болезни сердца на 7% и смерти от инсульта на 10%.

«К сожалению, на данный момент в нашей стране слабо выражена первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Тем, кто не страдает проблемами в области кардиологии, но состоит в группе риска — имеет повышенный уровень артериального давления, холестерина, страдает от ожирения или курит, врачи назначают самый современный класс статинов — розувастатин. Исследование показало, если пациенты, нуждающиеся в первичной профилактике, получают розувастатин, то риск общей смертности снижается на 20%, а риск сердечно-сосудистых осложнений на 44%», — рассказала Мария Полтавская, доктор медицинских наук, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФПОВ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Гиперактивный мочевой пузырь — распространенная, но до сих пор не решенная проблема, общая заболеваемость ГАМП достигает 22%. Недержание мочи влияет практически на все стороны жизни пациентов — как мужчин, так и женщин, существенно ухудшая их социальную, бытовую, профессиональную и семейную адаптацию. Однако по разным причинам пациенты не спешат обращаться к врачу, стараясь скрыть проблему не только от окружающих, но и от себя — лишь 4–6% больных с симптомами ГАМП обращаются за помощью к специалистам.

«Еще одна распространенная болезнь, но уже только среди мужчин, увеличение предстательной железы — доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) или, как ее еще называют, аденома простаты. Увеличение предстательной железы чаще всего связано с возрастом — более половины мужчин старше 60 лет страдают ДГПЖ. Демографические изменения, ведущие к старению населения, приводят к увеличению популяции, имеющей симптомы ДГПЖ, — ожидается, что по мере старения мужского населения распространенность ДГПЖ будет возрастать на 2% в год и к 2020 году число пациентов с выраженными проявлениями болезни возрастет с 8 до 20 млн человек», — рассказал Евгений Велиев, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и оперативной андрологии Российской медицинской академии последипломного образования, заслуженный врач РФ.

Эксперты сходятся во мнении, что при своевременной профилактике и правильном лечении можно обезопасить себя от множества проблем в зрелом возрасте, существенно повысив качество жизни. Для этого необходимо прислушиваться к своему организму и вовремя обращаться к специалистам.

Диалог о доступности инновационных препаратов для пациентов

Паскаль Сорио, главный исполнительный директор одной из крупнейших фармкомпаний, поделился своим взглядом на проблему доступности инновационных методов лечения для пациентов в России и других странах мира. По его мнению, стратегия лекарственного обеспечения населения РФ на период до 2025 г. является очень позитивной инициативой, хотя, к сожалению, не содержит конкретных шагов, которые были бы направлены на улучшение доступности инновационных препаратов для российских пациентов. Кроме того, федеральная программа льготного лекарственного обеспечения (ОНЛС), принятие которой стало революционным шагом для российского здравоохранения, не обновлялась последние шесть лет, и это вызывает определенную обеспокоенность.

Эта позиция была озвучена на ежегодном пленарном заседании Консультативного совета по иностранным инвестициям в России, на котором присутствовали премьер-министр РФ Дмитрий Медведев, министр здравоохранения РФ Вероника Скворцова и другие представители Правительства РФ.

По мнению Паскаля Сорио, инновации в области медицины — необходимое условие устойчивого развития здравоохранения, поскольку их внедрение в практику положительно влияет как на здоровье пациентов, так и на экономику страны. Благодаря фармацевтическим инновациям многие заболевания, которые раньше считались неизлечимыми, в том числе хронические, сейчас успешно поддаются терапии. Так, например, относительная пятилетняя выживаемость больных онкологическими заболеваниями в США повысилась с 38% в шестидесятых годах двадцатого века до 68%. При этом снижение смертности от рака на 1% позволяет сэкономить порядка 500 миллиардов долларов США по всему миру. Как показывают результаты исследования Европейской федерации фармацевтической промышленности и ассоциаций, доля инновационных лекарственных препаратов среди факторов, оказывающих положительное влияние на продолжительность жизни, составляет 73%.

Паскаль Сорио: «Улучшение доступности инновационных лекарственных препаратов может оказать огромное положительное влияние на здоровье наций. Это доказывает исследование Всемирного банка, демонстрирующее прямую корреляцию между долей расходов на здравоохранение в валовом внутреннем продукте и продолжительностью жизни. Мы как инновационная биофармацевтическая компания стремимся повышать доступность наших препаратов для пациентов. Однако мы считаем, что очень важную роль в этом процессе играют инициативы государственной власти по реализации программ лекарственного обеспечения. Мы признаем, что улучшение доступности лекарств полностью соответствует задачам Правительства РФ, и мы вносим свой вклад в их решение путем инвестиций в развитие фармацевтической индустрии России».

Система оценки медицинских технологий поможет более эффективно расходовать бюджетные средства

В Совете Федерации состоялось заседание Научно-экспертного совета при Председателе СФ на тему «Повышение эффективности системы здравоохранения. Внедрение оценки медицинских технологий». Вела заседание Председатель Совета Федерации Валентина Матвиенко.

Спикер СФ подчеркнула важность внедрения четкой системы оценки качества медицинских технологий — это поможет более эффективно расходовать бюджетные средства и более качественно оказывать помощь гражданам страны. Кроме того, по словам Валентины Матвиенко, такая система снизит коррупционные риски в здравоохранении и фармацевтике, а также придаст дополнительный импульс развитию отечественной медицинской науки.

Валентина Матвиенко указала, что при выборе той или иной медицинской технологии нужны заключения независимых экспертных ор-

ганизаций. Это необходимо для того, чтобы быть уверенными в реальности и объективности оценок.

Председатель СФ подчеркнула, что здравоохранение стало реальным приоритетом государства, в эту сферу вкладываются серьезные средства бюджетов всех уровней. Но только с помощью финансовых вложений решить все вопросы невозможно, считает она. Одна из актуальных задач — совершенствовать содержание и качество политики здравоохранения.

Председатель экспертного совета по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике и директор Центра оценки технологий в здравоохранении РАНХиГС при Президенте РФ Виталий Омеляновский высказался за разработку методологии оценки медицинских технологий, уточнение понятийного аппарата в этой сфере: руководство страны ставит задачу использовать средства, вкладываемые в здравоохранение, для повышения качества медицинских услуг.

Директор Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ Владимир Назаров рассказал об экономических методах достижения баланса потребностей населения и возможностей государства в оказании медицинской помощи: расходы на здравоохранение должны быть максимально эффективными.

Директор Центра оценки технологий в здравоохранении Российской Академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ Виталий Омеляновский отметил, что очень важно отделять специалистов по оценке технологий в здравоохранении, имеющих компетенции и знания в области статистики, моделирования, доказательной медицины и экономики, от экспертов и ведущих специалистов каждой терапевтической области. Эффективность принимаемых решений, вырабатываемых главными специалистами, во многом зависит от глубины подготовленных специалистами по оценке технологий в здравоохранении материалов.

Как подчеркнул Виталий Омеляновский, субъективизм в принятии решений останется всегда: задача системы оценки технологий в здравоохранении в его минимизации.

Профессор кафедры медицинской кибернетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Ольга Реброва отметила, что в связи с предстоящей технологической модернизацией российского здравоохранения еще более актуальным становится вопрос экспертизы новых технологий с точки зрения клинической эффективности и экономической целесообразности. По ее словам, существует необходимость создания междисциплинарного подхода при проведении экспертизы и в процессе принятия управленческих решений о внедрении той или иной медицинской технологии.

Директор департамента по экспертно-аналитической и контрольной деятельности за расходами средств федерального бюджета в области здравоохранения, образования, культуры и кинематографии и средствам ФОМС Счетной палаты РФ Ольга Кривonos считает, что система оценки медицинских технологий является одним из наиболее надежных, рациональных и обоснованных подходов к принятию решений в здравоохранении. Это, по ее мнению, позволит получить максимальную пользу в условиях ограниченных финансовых ресурсов.

Заместитель министра здравоохранения РФ Сергей Краевой полагает, что оценка медицинских технологий позволяет государству сделать процесс принятия управленческих решений в этой сфере максимально объективным и снизить уровень коррупционных рисков. Такая система также работает на повышение научной ценности экспертизы лекарственных препаратов и медицинских изделий.

Председатель Комитета СФ по социальной политике Валерий Рязанский сообщил, что по итогам заседания его участники намерены рекомендовать Правительству РФ рассмотреть возможность создания специально уполномоченной организации, ответственной за оценку медицинских технологий, а также поддержать концепцию Федеральной целевой программы «Развитие инновационных медицинских технологий в РФ».

Этиопатогенетические механизмы десквамативных поражений кожи и обоснование терапии

И. В. Полеско, доктор медицинских наук, профессор

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

Ключевые слова: себорейный дерматит, себорейный псориаз, биоценоз кожи, микробиота кишечника, иммунный статус, генетическая детерминированность.

Себорейный дерматит (СД) представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание кожи волосистой части головы, лица и гладкой кожи тела, характеризующееся повышенным шелушением, гиперемией, сухостью кожных покровов и зудом.

Это распространенная патология, которая встречается как у детей грудного возраста, так и у пациентов старше 50 лет [1, 2]. Согласно современным данным ведущую роль в возникновении СД играет антропофильный гриб *Malassezia furfur*, относящийся к условно-патогенным микроорганизмам.

С дрожжеподобными грибами связывают возникновение и других кожных заболеваний. Показано, что этиологическим фактором экземы наружного слухового прохода у больных являются *M. furfur*, выделяемые из сухих серных пробок [3]. При таком заболевании, как фолликулит, из содержимого пустул высевают большое количество мицелиальных форм гриба *M. furfur* [4]. Также большой интерес вызывает *M. furfur* как микроорганизм, колонизирующий кожу у больных атопическим дерматитом, способный индуцировать высокий уровень специфических IgE-антител [5]. В других источниках сообщается о наличии специфичного гуморального ответа к антигенам *M. furfur* у больных псориазом [3].

Грибы рода *M. furfur* обитают на здоровой коже человека, потребляя жироподобные компоненты и выделяя антибактериальные и антигрибковые вещества. На сегодняшний день остаются не до конца выясненными причины трансформации *Malassezia* и переход ее из непатогенной формы бластоспоры в патогенную мицелиальную.

В последние годы проводятся многочисленные исследования по изучению роли специфического и гуморального иммунного ответа у больных десквамативными поражениями кожи. Выявлено увеличение в периферической крови интерлейкина (ИЛ) 10 на фоне депрессии интерферона гамма (ИНФ-γ) и снижения продукции провоспалительных интерлейкинов: ИЛ-1 альфа, ИЛ-2, ИЛ-6 и фактора некроза опухолей альфа (ФНО-альфа) у больных СД [6, 7]. В других работах обнаружено увеличение числа естественных киллеров (NK-клеток) и уровня антителообразования IgG

и IgA. Показано, что у больных СД отмечается супрессия Т-клеточной функции [8, 9].

В пользу иммунной теории свидетельствуют факты о распространенности СД среди ВИЧ-позитивных пациентов и больных СПИДом, где частота встречаемости заболевания варьирует от 34% до 83% [10]. F. Ippolito и соавт. [11] рассматривают СД как клинический маркер ВИЧ-инфекции.

Среди многих причин развития СД существенная роль принадлежит нейроэндокринным нарушениям и гиперсекреции кожного сала. Повышенное салообразование, обнаруженное у пациентов с болезнью Паркинсона, способствует развитию дрожжей *Malassezia* [12], а механизм возникновения себорейного дерматита у пациентов с паркинсонизмом обусловлен нарушениями в эндокринной системе [13, 14].

К развитию заболевания предрасполагают изменения ферментативной активности органов желудочно-кишечного тракта и печени, вегетодистонические расстройства [15], нарушения гормонального равновесия [16].

Резюмируя данные литературы, следует все же отметить, что ни один из этиопатологических факторов не может считаться универсальным для обоснования механизмов развития СД.

Недостаточная изученность этиопатогенеза СД предопределяет трудности в лечении. Рекомендуемые лекарственные препараты остаются малоэффективными. В лучшем случае удается достичь временного улучшения и редко ремиссии. Ни одно из существующих средств не дает полного излечения.

Учитывая актуальность данной проблемы, целью настоящей работы явилось определить клинко-патогенетическое значение инфекционных патогенов и иммуногенетического статуса при десквамативных поражениях кожи, сформулировать концепцию патогенеза и разработать комплексную терапию.

Под наблюдением находилось 320 человек: у 146 (45,6%) пациентов был диагностирован себорейный псориаз (СП), у 174 (54,4%) — себорейный дерматит. По характеру клинической картины выделяли 2 разновидности СД: 79 пациентов с клиническими признаками жирной себореи, 95 — сухой себореи.

У 235 пациентов (73,4%) были выявлены сопутствующие заболевания, причем в 66,2% случаев относящиеся к кате-

гории хронических очаговых инфекций в виде гастрита, панкреатита, дискинезии желчного пузыря, холецистита.

С целью выявления микробиологических и иммунологических изменений у больных десквамативными поражениями кожи был проведен комплекс лабораторных методов исследования. Методы исследования подбирались таким образом, чтобы можно было раскрыть патогенетические механизмы формирования десквамативных заболеваний кожи.

Проведенное комплексное обследование позволило уточнить решенные и выявить нерешенные вопросы десквамативных поражений кожи, позволяющие по-новому представить патогенез этих заболеваний и выработать тактику к совершенствованию терапии.

Результаты проведенных исследований помогли выявить у больных себорейным дерматитом грубые изменения как в количественном, так и в качественном составе микробиоценоза кожи и кишечника. Сущность этих изменений в том, что в зоне себорейных поражений неизменно возрастает число *S. capitis* и *S. epidermidis* в 80% посева ($\lg \text{KOE}/\text{см}^2 = 4,91 \pm 1,18$) и в 53,3% ($\lg \text{KOE}/\text{см}^2 = 3,81 \pm 0,89$) соответственно. С меньшей частотой (26,6%), но довольно с высокой степенью обсемененности ($\lg \text{KOE}/\text{см}^2 = 4,79 \pm 1,88$) на пораженных участках кожи волосистой части головы присутствуют *Micrococcus* и *Acinetobacter* (13,3%) — типичные оппортунистические патогены.

При изучении микрофлоры кишечника в 60% случаев снижалось содержание бифидобактерий и энтерококков, причем бифидобактерии в 28% случаев обнаруживались в концентрациях менее чем 10^6 КОЕ/г (при норме 10^9 – 10^{10} КОЕ/г), а энтерококки — в 36% случаев (при норме 10^7 – 10^8 КОЕ/г). Снижалась и концентрация кишечной палочки (76%) и, особенно, бактероидов ($\lg \text{KOE/г}$ которых составил в среднем $2,25 \pm 0,56$, при норме 9–10). У 92% больных существенно изменялось содержание лактобактерий (в среднем $\lg \text{KOE/г}$ до $3,55 \pm 0,88$, при норме 7–8), в том числе в 40% случаев $\log$ концентрации лактобактерий был ниже, чем при 10^4 КОЕ/г . Аналогичные изменения в количественном содержании в материале имели место и в отношении *Clostridium* spp. (H_2S^+ , Lec-), которые высевались лишь в 12% случаев, а $\lg \text{KOE/г}$ составлял в среднем $1,1 \pm 0,1$ (при норме 7–8). Из представителей условно-патогенной микрофлоры у большинства больных обнаруживались *Staphylococcus* spp. (72%) и грибы рода *Candida* (60%) со средним $\lg$ концентрации в пределах допустимой нормы, однако у 24% больных высевался золотистый стафилококк, у 12% — клебсиеллы и у 16% — грибы рода *Candida* в концентрациях, превышающих норму (более 10^4 КОЕ/г).

Существенные различия в составе микрофлоры и степени обсемененности пораженных участков кожи головы были выявлены в зависимости от варианта течения СД. В группе больных СД, протекающим с признаками жирной себореи, чаще, чем у больных с признаками сухой себореи, на пораженных участках кожи волосистой части головы присутствовал *S. epidermidis*, *Micrococcus* spp. и *Acinetobacter* spp.

При сравнительном анализе частоты посева (%) и степени обсемененности ($\lg \text{KOE}/\text{см}^2$) микрофлорой пораженных участков волосистой части головы у больных себорейным дерматитом в зависимости от распространенности патологического процесса существенных различий не выявлено, но при локализации процесса только на коже головы доминирующее место среди выделенной микрофлоры занимают *S. capitis* и *Micrococcus* spp. В то время как при

распространении патологического процесса и на кожу лица существенно возрастает частота посева *S. epidermidis*.

При изучении дисбиотических изменений микрофлоры кишечника в зависимости от распространения процесса у больных десквамативными поражениями кожи волосистой части головы степень выраженности дисбиотических изменений микрофлоры кишечника с вовлечением в патологический процесс кожи лица и кожи головы становится более выраженной. В этой группе больных уровень концентрации бифидобактерий, *E. coli* lac+/hem был достоверно ниже по сравнению с группой пациентов с локализацией клинических проявлений на лице.

При сравнительном анализе выраженности дисбиотических изменений в зависимости от варианта течения заболевания, концентрация *Lactobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. (H_2S^+ , Lec-) и *Enterococcus* spp. в группе больных с признаками жирной себореи присутствовали у больных в меньшем проценте случаев и в более низких концентрациях, чем у больных с признаками сухой себореи. Частота посева в этой группе *Enterococcus* spp. была снижена на 3–4 порядка от нормы.

Очевидно, что в условиях дисбиотических нарушений в коже волосистой части головы создаются условия для образования и действия биологически активных веществ, обеспечивающих прогрессирование патологического процесса, распространения его на кожу лица. Известно, что при дисбактериозе нарушается одна из главных функций нормальной микрофлоры — ее антагонистическая активность в отношении условно-патогенных микроорганизмов.

При исследовании микрoэкологического статуса организма методом масс-спектрометрии выявлялись изменения, связанные с пятикратным ростом концентрации фузобактерий и более чем двадцатикратным увеличением концентрации *Eubacterium moniliforme*. *Eubacterium* — родственные клостридиям микроорганизмы, являющиеся одними из основных обитателей кишечника. Род *Eubacterium* в настоящее время насчитывает более 30 видов, из которых 28 являются сахаролитическими, т. е. способны ферментировать углеводы с накоплением смеси низкомолекулярных жирных кислот. Именно эта группа эубактерий является физиологической для организма-хозяина и представляет собой один из компонентов микробиоты, в норме сосуществующей с макроорганизмом на основе взаимовыгодных симбиотических отношений. Отдельные варианты сахаролитических эубактерий способны синтезировать витамины, в частности кобаламин, аминокислоты (аланин, валин, изолейцин), расщеплять целлюлозу, участвовать в обмене стероидных гормонов. Вместе с тем, как и в случае бактероидов, сахаролитический кластер эубактерий в кишечном биотопе поддерживается благодаря регулирующей деятельности ключевых эндогенных анаэробов из родов: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*. Следует отметить, что при данной патологии практически у всех больных (95,4%) существенно (в среднем в 2,1 раза) снижено количество лактобактерий, которые в тонкой кишке в кооперации с организмом хозяина являются основным микробиологическим звеном колонизационной резистентности.

Также более чем вдвое растет концентрация маркеров *Clostridium ramosum* и актинобактерий *Streptomyces*, почти у всех больных возрастает количество *Clostridium perfringens*, — до 10 и 100 раз в двух случаях. Хотя этот микроб не дает

существенного абсолютного вклада в изменение микроэкологии больных СД в целом, его нельзя недооценивать в патологическом плане: *Clostridium perfringens* образует как минимум 12 токсинов и энтеротоксин. Мишени для основных токсинов — биологические мембраны в различных тканях. Поражения обуславливают ферментативные процессы, катализирующие гидролитическое расщепление и нарушение клеточной проницаемости с последующим отеком и аутолизом тканей, характерными для газовой гангрены.

При исследовании концентрации *Malassezia* оказалось, что и в самой культуре дрожжей *Malassezia* эти вещества присутствуют в большой концентрации, особенно 10h16 (10-гидрокси-пальмитиновая кислота), содержание которой достигает 10 мг/г биомассы. Она и была принята в качестве основного маркера при исследовании концентрации *Malassezia* в различных биоматериалах и ее изменении при заболеваниях кожи. В результате было найдено, что концентрация 10h16 на коже в норме у доноров ($n = 15$) составляет в среднем 14,4 нг/мл кожного сала, в крови — 6 нг/мл, ногтях — 2 нг/мл, фекалиях — 33 нг/мл. При акне ($n = 50$) содержание *Malassezia* не отличается от нормы и составляет 15,2 нг/мл, при алопеции ($n = 30$) — 5–8 нг/мл. При этом как у доноров, так и у больных отмечены единичные случаи высоких концентраций маркера *Malassezia* — до 200 нг/мл. Однако при СД в капиллярной крови с кожи головы ($n = 10$), равно как и в кожном сале ($n = 15$), получен устойчиво повышенный уровень его содержания 52,7 нг/мл в среднем. Измерения проведены одним методом в количественно сопоставимом режиме при биологической воспроизводимости 20% относительных. Этот опыт убедительно показывает, что только в случае себорейного дерматита дрожжи *Malassezia* можно рассматривать в качестве одного из инфекционных агентов.

Таким образом, у всех больных СД в зоне поражения отмечается чрезмерный рост отдельных микроорганизмов, что ведет за собой создание благоприятных условий для образования множества токсических метаболитов, которые оказывают повреждающее действие на биологические мембраны. Аналогичные изменения у этих больных возникают и в биоценозе кишечника, формируется пролонгированное состояние эндотоксинемии с фиксацией эндотоксинов на клетках кожи, что в конечном итоге приводит к хроническому воспалению, в том числе и за счет включения кожи в иммунопатологический процесс.

Для определения эндотоксинемии оценивались показатели эндотоксина у больных десквамативными заболеваниями кожи. Было выявлено увеличение интегральных показателей концентрации липополисахарида (ЛПС) в общем кровотоке у больных СП и СД ($1,95 \pm 1,4$ EU/мл, где EU — единица эндотоксина (EU — Endotoxin Unit), и $1,45 \pm 0,67$ EU/мл соответственно при норме 0–1 EU/мл).

При изучении гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета выявлено снижение титров антител к гликолипиду (ГЛП) хемотипа Re и к ЛПС *Escherichia coli* O14 с общим антигеном у больных СП на 30% ($138,3 \pm 33,2$ у.е. О.П. (титры антиэндотоксиновых антител в условных единицах оптической плотности)) и 35% ($259,4 \pm 72,4$ у.е. О.П.) соответственно, у больных СД на 26% ($146,8 \pm 57,1$ у.е. О.П.) и 37% ($251,0 \pm 40,7$ у.е. О.П.) соответственно.

Проведенный анализ средних показателей концентрации антибактериальных антител (АТ) в исследуемых группах показал, что для пациентов СП характерны следующие

изменения: увеличение концентрации антител к стафилококку и бактероидам и синегнойной палочке, на фоне снижения концентрации АТ к пневмококку, *E. coli*, клебсиелле и ГЛП.

Для больных СД преимущественно изменения проявлялись в увеличении уровня концентрации АТ к *C. albicans*, синегнойной палочке, протее, а также к бактероидам, с уменьшением концентрации АТ к ГЛП, клебсиелле и *E. coli*.

Таким образом, у пациентов десквамативными поражениями кожи отмечается снижение активности гуморального антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ), что свидетельствует о развитии эндотоксинемии, этиологическими факторами которой могут быть различные условно-патогенные и сапрофитные представители бактерий кишечной микрофлоры.

При изучении иммунного статуса больных СД выявлялись существенные нарушения в характере иммунологического реагирования: у 70% и 50% больных количество моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов было выше, уровень спонтанной хемилюменинценции, хемилюменинценции, индуцированной зимозаном, и индуцированной форболмиристатацетатом хемилюменинценции оказался выше нормы на 75%, 60% и 50% соответственно.

Нарушения в субпопуляции состава Т-клеток сопровождалась активацией естественных киллеров на 45% и активированных NK-клеток, экспрессирующих HLA-DR-молекулы, на 65% и резким увеличением фенотипа NK-клеток CD16⁺56⁺ на 90%, что является характерными признаками хронической инфекции.

Анализ некоторых показателей гуморального звена иммунитета показал, что в 65% больных повышалось содержание IgG в крови, что свидетельствует об усиленной продукции антител в течение длительного времени. В то же время у 90% больных отмечалась усиленная экспрессия молекул CD25 (α-цепь рецептора интерлейкина-2) на CD4⁺ Т-клетках, что свидетельствует об активной фазе инфекционно-воспалительного процесса.

Были исследованы изменения иммунного статуса в зависимости от степени выраженности клинических проявлений. Больных распределили на 2 группы: с обычными признаками неосложненного СД — десквамацией и зудом (1-я группа — 12 человек) и наличием эритемы наряду с десквамацией и зудом (2-я группа — 8 человек).

Увеличение площади распространения у больных СД коррелировало с достоверно более высоким уровнем экспрессии молекул HLA-DR на CD4⁺ Т-хелперах ($p = 0,008$), CD8⁺ Т-клетках ($p = 0,06$) и NK-клетках ($p = 0,08$). Также на 60% ($p = 0,02$) увеличена функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов и достоверно повышена цитолитическая активность комплемента ($p = 0,02$).

Для изучения корреляционных связей между клиническими и иммунологическими показателями был изучен иммунный статус у больных СД в зависимости от продолжительности заболевания. Больные были распределены на 3 группы с длительностью заболевания от 1 до 5 лет, от 5 до 10 лет, более 10 лет.

У больных со сроком заболевания до 5 лет происходит активация иммунной защиты в виде накопления CD8⁺ Т-клеток-киллеров, содержащих в цитоплазме киллерный белок перфорин.

С увеличением длительности заболевания более 10 лет происходит истощение активированных звеньев иммуни-

тета на фоне дополнительной компенсаторной активации экспрессии рецепторов интерлейкина-2 (CD25) на CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетках и существенного нарастания продукции IgG и IgA, что характерно для хронического инфекционного воспаления эпителиальных покровов. Проведенное сравнение иммунологических сдвигов у больных СД, имевших сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), с больными СД без сопутствующих заболеваний ЖКТ, показало отсутствие корреляционных связей описанных выше изменений иммунограмм.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о нарастании изменений иммунограмм в зависимости от степени выраженности клинических симптомов болезни. В то же время динамика иммунологических показателей находится в корреляционной зависимости от продолжительности клинического процесса. Очевидно, что на начальных стадиях заболевания (до 5 лет) происходит активация иммунопатологических механизмов, за счет вовлечения в реакции иммунологического реагирования различных звеньев иммунной системы. При продолжительности заболевания более 10 лет возникают признаки недостаточности отдельных звеньев иммунитета, связанные с недостаточностью компенсаторных возможностей организма.

При исследовании полиморфизма генов системы HLA-I класса и специфичности DRB1, DQA1, DQB1 II класса у пациентов себорейным дерматитом было обнаружено, что степень вероятности развития болезни у пациентов выявлена по HLA-антигенам A2 (54,2% и 49,3%), A1 (41,7% и 23,4%), A3 (20,8% и 24%), A9 (37,5% и 22%) соответственно. Кроме того, при СД выявлена ассоциативная связь с конкретными антигенами A10 и A23. Изучение связей между антигенами системы HLA-I класса и СД по локусу В корреляций не выявило.

Анализ результатов проведенных исследований показал, что самыми распространенными в локусе DRB1 являются антигены DRB1 (4), (13) и (15). В локусе DQA1 с высокой частотой обнаруживаются гаплотипы DQA1 (501) и DQA1 (102). С наибольшей частотой 55% в локусе DQB1 встречается DQB1 (602).

При изучении достоверной связи исследуемых HLA специфичности II класса статистически значимая взаимосвязь аллелей локусов установлена не была.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии ассоциативных связей системы HLA с СД, что позволяет относить заболевание к генетически детерминированным.

Таким образом, изучение клинических особенностей десквамативных поражений кожи волосистой части головы, микробиологического пейзажа, типа иммунного реагирования, полиморфизма генов HLA позволяют по-новому оценить патогенез этих заболеваний, где в качестве пускового момента выступают микробные антигены как экзогенного, так и эндогенного происхождения. В одном случае это могут быть грибы из рода *Malassezia*, в других представители условно-патогенной флоры: клостридии, зубактерии, актинобактерии и другие, в условиях прогрессирования дисбактериоза, на что указывает повышение антигенов стафилококков, грибов.

Очевидно также, что появление в крови бактериальных антигенов реализуется в условиях повышенной проницаемости сосудистой стенки, чему способствует снижение антибактериальных антител в крови, вследствие чего в общем кровотоке возрастает концентрация эндотоксина

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

НОЯБРЬ

V ВСЕРОССИЙСКАЯ КООРДИНАЦИОННАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ И АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ»

16–17 ноября, Москва, гостиница Holyday Inn (Сокольники)
Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России
Тел.: + 7 (495) 518-31-09
E-mail: adair@adair.ru
www.adair.ru

VIII НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

20–22 ноября, Москва
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: + 7 (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

ЗДОРОВЬЕ СТОЛИЦЫ

XII МОСКОВСКАЯ АССАМБЛЕЯ

21–22 ноября, г. Москва, Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36/9
Тел.: + 7 (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

III МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

23 ноября, г. Москва, Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36/9
Тел.: + 7 (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

ДЕКАБРЬ

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

3 декабря, Здание Правительства Москвы, конференц-зал., ул. Новый Арбат, 36/9
EEC Medical
Тел.: (495) 592-06-59, (916) 567-35-29
E-mail: info@eecmedical.ru
www.eecmedical.ru

XII КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОНИСТОВ РОССИИ

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ У ДЕТЕЙ»

11–13 декабря, Москва, проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС, 2 корпус)
Ассоциация педиатров-инфекционистов
Тел.: (499) 236-25-51
E-mail: ch-infection@mail.ru

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ПЕДИАТРИИ

VII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

12–13 декабря, г. Москва, Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36/9
Тел.: + 7 (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

ФЕВРАЛЬ

XVII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

III ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ

IV ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР

21-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА-2014»

14–16 февраля 2014 года г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, Центр международной торговли, 4 –й подъезд
www.pediatr-russia.ru

АПРЕЛЬ

XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 г., Москва, проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС) Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования и науки РФ, РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»
Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09
Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru

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

реклама

и реализуется механизм эндотоксиновой агрессии, исходом которой будет фиксация бактериальных антигенов на субстрате кожи волосистой части головы, что, очевидно, возможно в условиях генетической предрасположенности.

В любом случае, появление бактериальных антигенов в коже, а затем и образование антигенных комплексов по типу бактериальных антигенов — собственные белки кожи, обеспечивает включение кожи в иммунопатологический процесс, возникает хроническая воспалительная реакция с преобладанием Th2 иммунного ответа. Очевидно также, что по ходу воспалительной реакции высока вероятность дополнительного (вторичного) инфицирования стафилококками, стрептококками, другими условно-патогенными микроорганизмами, что несомненно приводит к усилению реакций иммунологического реагирования. Так создается патологический круг, где ведущим пусковым фактором выступает инфекция в условиях генетической предрасположенности. Даже если придавать столь большое значение инфекционному фактору в патогенезе десквамативных заболеваний кожи волосистой части головы, эти заболевания не относятся к инфекционным в общепринятом смысле. Роль инфекционного агента берут на себя условно-патогенные микробы (клостридии, ацинетобактерии, грибы рода *Malassezia* и другие), обладающие рецепторами, родственными к белкам кожи волосистой части головы, способные образовывать антигенные комплексы.

Исходя из представленной гипотезы патогенеза, становится очевидным, что для обеспечения эффективной терапии десквамативных заболеваний кожи волосистой части головы в высшей степени обосновано применять прежде всего этиотропные препараты, направленные на подавление бактериальной флоры, на восстановление нормального биоценоза кишечника и очагов поражения, на снижение факторов эндотоксиновой агрессии, подавление реакций иммунного восстановления, с одновременным усилением реакций иммунологического реагирования (иммунокорректоры) с целью элиминации факторов бактериологической агрессии.

Таким образом, все вышеперечисленные направления лечебных мероприятий позволяют предложить для терапии десквамативных поражений кожи следующие лекарственные средства: Гептрал (активное вещество — адеметионин (S-аденозил-L-метионин)) по 5 мл внутримышечно, ежедневно в течение 10 дней; Энтеросгель — (энтеросорбент) в дозе 1,5 г/кг в сутки; Бифидум № 791 — биологически активная добавка, которая представляет собой комплекс антагонистических активных бифидобактерий, а также витамины группы В, С, РР и незаменимые кислоты. Схема применения по 3 мл per os однократно на ночь; Виферон® — рекомбинантный альфа-2b интерферон в сочетании с антиоксидантами (витаминами Е и С) в суппозиториях по 500 000 МЕ 2 раза день 3 раза в неделю; Виферон® — рекомбинантный альфа-2b интерферон в виде геля, содержащий 36 000 МЕ в 1 г геля, и антиоксиданты (токоферол ацетат, бензойная и лимонная кислота).

Под наблюдением находились 65 пациентов, получавших различные виды терапии. 30 пациентов десквамативными поражениями кожи, из них 17 пациентов себорейным псориазом и 13 себорейным дерматитом получали комбинированную терапию с учетом всех вышеперечисленных лекарственных средств.

Остальные 35 (19 больных — СП и 16 — СД) находились на традиционной схеме лечения: сосудистые препараты, седативные и витаминные комплексы.

Наружно все больные, находившиеся на комбинированной и традиционной терапии, получали антимикотические и кератолитические средства в виде шампуней. Продолжительность лечения составила 21 день.

В результате проведенного лечения средние показатели концентрации эндотоксина в общем кровотоке у пациентов десквамативными поражениями кожи остались без каких-либо существенных изменений. Но интегральные показатели гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета и титр антител к Ре-гликолипиду в обеих группах, наоборот, имели тенденцию к нормализации на 20% и 19% при СП соответственно, при СД на 15% и 4,5% соответственно.

Также у больных СП прослеживалась тенденция к нормализации средних показателей АТ к бактериям: стафилококку и синегнойной палочке в сторону уменьшения на 39% ($7,6 \pm 2,1$ МЕ/мл) и 53,1% ($5,9 \pm 4,0$ МЕ/мл) соответственно, показатели к клебсиелле — в сторону увеличения.

У пациентов СД концентрация АТ к *C. albicans* имела тенденцию к нормализации, к протею и синегнойной палочке уменьшилась в 1,3 и 1,4 раза соответственно. Значение других граммотрицательных бактерий были без существенных изменений.

В результате проведения комбинированной терапии у больных СП произошла активация Th1 лимфоцитов CD4 хелперов и снижение CD8⁺ лимфоцитов, индекс иммунорегуляции составил 1,75. Следует отметить, что при применении иммунокорректирующей терапии отмечалось снижение уровня апоптоза (CD95) по сравнению с исходными данными с 15% до 10,9% и уменьшение содержания CD25 (IL2г⁺ клеток) с 4,6% до 1,7%. Кроме того, повысился уровень лимфоцитов с фенотипом цитотоксичности NK (CD16⁺ клеток) и В-лимфоцитов (CD19⁺). Концентрация иммуноглобулинов G, А и М осталась без значимых изменений. Абсолютный фагоцитарный показатель приближался к норме.

У больных СД до и после лечения изменения в иммунорегуляторном звене характеризовались повышением CD4 Т-хелперов, в то время как уровень CD8⁺ клеток не изменился. Индекс иммунорегуляции достиг нормативных значений, а уровень апоптоза клеток CD95 снизился с 24,3% до 7,73%. Первоначальные показатели субпопуляции лимфоцитов с фенотипом цитотоксичности IL2г⁺ клеток были снижены. После проведения курса терапии значения были изменены незначительно. Остальные показатели не отличались от исходных.

Оценку эффективности проводимой терапии у больных десквамативными поражениями кожи осуществляли по комплексу наиболее информативных клинических признаков, в том числе субъективных симптомов заболевания — эритемы, отека, папулы, зуда и других оценочных критериев.

В исследуемой группе больных десквамативными поражениями кожи, получавших комбинированную терапию, установлен достаточно быстрый регресс клинических признаков воспаления. Положительный эффект начинал проявляться с 3–5 дня после начала терапии. Клиническое выздоровление наступало в более поздние сроки.

Сравнительный анализ клинической эффективности выявил, что в группе больных СП, получавших комплексную терапию, клиническое выздоровление отмечалось у 18%

пациентов, в то время как в группе сравнения клиническое выздоровление не было зарегистрировано ни у одного наблюдавшегося больного. Отсутствие эффекта у пациентов, находившихся на традиционной терапии, встречалось в 5,2 раза чаще, чем у больных, получавших комплексное лечение.

При сравнении клинической эффективности комплексной и традиционной терапии у больных СД клиническое выздоровление отмечалось в 30% и 6% случаев соответственно. Значительное улучшение — в 46% и 25% соответственно. В группе пациентов, получавших комплексное лечение, улучшение патологического процесса регистрировалось у 24%, отсутствие клинического эффекта не отмечали.

У 50% пациентов, находившихся на традиционной терапии, было диагностировано улучшение клинического процесса, а в 19% проводимое лечение оказалось не эффективным.

Таким образом, комбинированная терапия с применением этиотропных, энтеросорбирующих и иммуотропных средств оказывает выраженный клинический эффект, удлиняет ремиссию в среднем на 6–8 месяцев и корригирует иммунологические нарушения, что патогенетически обосновывает назначение комплексной терапии, которая может быть использована в качестве основы базисного лечения десквамативных поражений кожи. ■

Литература

1. Kligman A. M. Perspectives and problems in cutaneous gerontology // J Invest Dermatol. 1979; 73: 39–46.
2. Lynch P. J. Dermatologic problems of the head and neck in the aged // Otolaryngol Clin North Am. 1982; 15: 271–285.
3. Siquiera L., Galimberti R., Morelli et al. // Clin. Exp. Dermatol. 1994, Vol. 19, № 4, 289–293.
4. Potter B. S., Burgoon C. G., Johnson W. C. // Arch. Derm. 1973, Vol. 103, 388–391.
5. Iudica A. C. Does treatment with topical metronidazole improve seborrheic dermatitis? // J. Fam Pract. 2001; 50: 492.
6. Kesavan S., Holland K., Cunliffe W. et al. The effects of de-lipidisation on the immunomodulatory activity of Malassezia species // J Invest Dermatol. 1997; 108: 389 A.
7. Neuber K., Kroger S., Gruseck E. et al. Effects of Pityrosporum ovale on proliferation, immunoglobulin (IgA, G, M) synthesis and cytokine (IL-2, IL-10, IFN- γ) production of peripheral blood mononuclear cells from patients with seborrheic dermatitis // Arch Dermatol Res. 1996; 288: 532–536.
8. Richardson M. D., Shankland G. S. Enhanced phagocytosis and intracellular killing of Pityrosporum ovale by human neutrophils // Mucosae, 1991; 34; 29–33.
9. Shifrine M., Marr A. G. // J. Gen. Microbiol. 1963, Vol. 32, 263–270.
10. Berger R. S., Stoner M. F., Hobbs E. R. et al. Cutaneous manifestations of early human immunodeficiency virus exposure // J Am Acad Dermatol. 1988; 19: 298–303.
11. Ippolito F., Passi S., Carlo A. D. I. Is seborrheic dermatitis a clinical marker of HIV disease? // Minerva Ginecologica. Vol. 52, Suppl. 1 al, № 12, P. 55–58.
12. Cowley N. C., Farr R. M., Shuster S. The permissive effect of sebum in seborrheic dermatitis: an explanation of the rash in neurological disorders // Br J Dermatol. 1990; 122: 71–76.
13. Burton J. L., Carlidge M., Carlidge N. E. F., Shuster S. Sebum excretion in Parkinsonism // Br J Dermatol. 1973; 88: 263–266.
14. Martignoni E., Godi L., Pachetti C. et al. Is seborrhoea a sign of autonomic impairment in Parkinson's disease? // J Neural Transm. 1997; 104: 1295–1304.
15. Barbeau A. Dopamine and disease // Can Med Assoc J. 1970; 103: 824–832.
16. Shuster S., Thody A. J., Goolamali S. K. et al. Melanocyte-stimulating hormone and Parkinsonism // Lancet. 1973; 1 (7801): 463–464.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).



БЛОКИРУЕТ
размножение вируса



ЗАЩИЩАЕТ
здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАЕТ
баланс иммунной системы



РАЗРЕШЕН детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности



СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N 000017/01 P N 001142/02 Виферон Суппозитории



виферон | (499) 193 30 60 | viferon.ru

Современная топическая терапия больных псориазом с поражением волосистой части головы

Н. Н. Филимонкова¹, доктор медицинских наук

Е. П. Топычканова, кандидат медицинских наук

ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ, Екатеринбург

Ключевые слова: кальципотриол, бетаметазон, псориаз волосистой части головы, эффективность, комплаентность, ремиссия.

Псориаз — одна из актуальнейших медико-социальных проблем современной дерматологии. «Болезнь цивилизации» — так называют сегодня псориаз ввиду значительного удельного веса в структуре заболеваний человека [1–4]. Псориазом страдает до 3% населения земного шара, т.е. около 80 млн человек, с одинаковой частотой женщины и мужчины [5]. Псориаз является иммунозависимым, с генетической предрасположенностью к заболеванию и значимым влиянием экологических и других триггерных факторов. В основе современной патогенетической модели псориаза лежит иммунологическая концепция, где воспалительные проявления, эпидермальная пролиферация с неполным дифференцированием эпидермоцитов, сосудистые изменения медируются широким спектром цитокинов, продуцируемых активированными Т-лимфоцитами и дендритными клетками, инфильтрирующими эпидермис и сосочковый слой дермы [6–9]. Иммунопатология при псориазе носит системный, наследственный характер со значительной долей в наследственном грузе аутоиммунной патологии [2, 6].

Рассматривая клинические аспекты псориаза, следует отметить своеобразное, непостоянное и непредсказуемое течение дерматоза, все более частое появление атипичных форм, ассоциации с артритом и другими проявлениями системного характера заболевания. Очевиден патоморфоз псориазического процесса в последнее десятилетие, который выражается в более частом развитии

тяжелых, инвалидизирующих клинических форм, резистентных к терапии; «омоложении» заболевания, также возникновении первичной атаки процесса в пожилом возрасте и развитии крайне торпидных к терапии форм заболевания [2].

Понятие «качество жизни», подразумевающее совокупность параметров, отражающих оценку больным своего физического состояния, психологического благополучия и социальных отношений в период развития болезни, позволяет оценить эффективность и комплаентность проводимой терапии. При оценке дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) установлено, что пациенты с псориазом испытывают серьезные проблемы в общественной и личной жизни [10, 11]. Анализ психосоматического статуса выявил выраженные особенности у больных псориазом по сравнению со здоровыми лицами. Известно влияние клинической картины псориаза на качество жизни пациентов: чувство дискомфорта в связи со своим непривлекательным внешним видом — 81% респондентов, депрессия — 54%, трудовые проблемы — 60% больных пропустили примерно 26 рабочих дней в году по болезни [12, 13].

Волосистая часть головы — одна из наиболее частых первоначальных, нередко изолированных, локализаций псориаза. Обильное диффузное шелушение без четких границ и выраженных воспалительных изменений в области волосистой части головы нередко осложняет диагностику и терапию. Более типично для псориаза волосистой части головы поражение соседних участков гладкой кожи — прилегающей части лба и заушной области (известная псориазическая корона) [2, 14].

Ј. М. Gelfand и соавт. (2005) установили, что примерно у 50–80% пациентов,

по данным Van de Kerkhof и соавт. (1998) в 79% случаев наблюдается поражение кожи волосистой части головы, которое может возникнуть независимо или в сочетании с любой другой формой псориаза. Отечественные исследователи отметили поражение кожи волосистой части головы при дебюте наследственно обусловленного псориаза с преобладанием стрессового триггерного фактора в 66,7% случаев, при выраженном псориазическом артрите — в 9,6%, при спонтанном процессе — у 42,8% пациентов [2]. Результаты исследования Scalp Psoriasis, Clinical Presentations and Therapeutic Management позволили отметить в качестве наиболее мучительных для пациентов симптомов видимость очагов поражения — 18% случаев, шелушение — 34%, зуд — 32% и другие симптомы (боль, жжение и т.д.) — 16% [17].

Проблема эффективной терапии больных псориазом остается одной из наиболее актуальных в современной дерматологии, в связи с хроническим, рецидивирующим течением заболевания, сложностью патогенетических механизмов развития дерматоза [1, 2]. Целью терапии больных псориазом является достижение клинической ремиссии процесса с уменьшением активности воспаления, нормализацией процессов кератинизации и ликвидацией инфильтрации кожи. В большинстве случаев (65,0–75,0% пациентов) манифестации псориаза носят умеренный или легкий характер и подлежат терапии в амбулаторном режиме с использованием топических средств и методов [18, 19].

Назначение современных терапевтических комплексов при псориазическом процессе определяется в первую очередь иммунологическими, патофизиологическими изменениями. К наиболее эффек-

¹ Контактная информация:
Nnfil2008@mail.ru

тивным современным методам лечения больных псориазом относят фотохимиотерапию (ФХТ), ароматические ретиноиды, иммуносупрессоры (Сандиммун и др.), препараты витамина D₃, а также комбинации этих методов в сочетании с наружными средствами [1, 2].

Существенная роль в комплексной терапии больных псориазом принадлежит наружному медикаментозному лечению, которое осуществляется, в основном, с помощью различных мазей, кремов, гелей, лосьонов [4, 5], обладающих противовоспалительным, противозудным, кератолитическим, увлажняющим эффектами [15, 16].

Наиболее активными средствами противовоспалительной терапии являются глюкокортикоидные гормоны (ГКСГ), оказывающие вазоконстрикторный, мембраностабилизирующий эффекты, супрессирующее действие на иммунные факторы со снижением количества и функциональной активности лимфоцитов, ингибированием продукции провоспалительных цитокинов, уменьшением пролиферации клеток в зоне поражения. Наиболее активными в терапии псориаза являются современные ГКСГ — бетаметазона дипропионат и другие из группы сильных топических стероидов, для которых характерны высокая эффективность и безопасность при курсовой терапии [2, 18].

Ведущее направление в топической терапии псориаза представляют препараты, содержащие производные витамина D (кальцитриол). Кальцитриол — синтетический аналог наиболее активного метаболита природного витамина D₃. Доказано иммуномодулирующее действие кальцитриола за счет снижения синтеза интерлейкинов-1, 2, 6, 8, профильных для активированных при псориазе Т-лимфоцитов. Кальцитриол уменьшает воспалительную реакцию в псориазных бляшках, что выражается существенным уменьшением дермального околососудистого инфильтрата. Препараты кальцитриола (Дайвонекс — крем, мазь, раствор) обладают низким кальцимическим потенциалом в связи с незначительной способностью всасываться через кожу и быстрой элиминацией из организма [18, 20].

Комбинированное топическое средство Дайвобет, в котором потенцируются патогенетические воздействия входящих в него кальцитриола (0,005%) и ГКСГ бетаметазона дипропионата (0,05%), доказательно превосходит по клинической эффективности монотерапию составляющими его средствами, а также другие методы топического

воздействия [18, 23]. Важным аспектом наружного лечения псориаза является рациональное использование различных лекарственных форм препаратов (крем, мазь, раствор, гель), обеспечивающих дифференцированную терапию проявлений заболевания на гладкой коже и коже волосистой части головы.

В терапии и реабилитации больных псориазом с поражениями кожи волосистой части головы необходимо назначение препаратов, обладающих кератолитическим, противовоспалительным и разрешающим действием. Доказана эффективность топических стероидов и кальцитриола в терапии псориаза волосистой части головы, возможна монотерапия или их комбинация. При псориазическом поражении кожи волосистой части головы — резко выраженном шелушении, инфильтрации, гиперемии (3–4 балла) 1-кратно вечером в течение 3–4 суток назначалась 2–5% салициловая мазь, обладающая противовоспалительным, отшелушивающим действием. Затем 1-кратно вечером — мазь Дайвобет, 2-кратно утром и днем раствор Дайвонекс. При сохраняющихся воспалительных проявлениях выраженной 1–2 балла 2-кратно в сутки применялся раствор Дайвонекс [18].

В 2008 г. появился новый лечебный вариант активной формы витамина D для наружной терапии псориаза волосистой части головы гель Ксамиол (Xamiol), имеющий состав: бетометазона дипропионат — 50 мкг/г, кальцитриола моногидрат — 0,5 мкг/г. Гель прозрачный, бесцветный, без запаха, без содержания этилового спирта, быстро всасывается (через 3 мин). Дозировка и способ применения: на очаги поражения на коже головы 1 раз в день до четырех недель, достаточно для лечения кожи головы от 1 г до 4 г в день (4 г ~ равны 1 чайной ложке). Гель должен оставаться на коже головы в ночное время или в течение дня. Препарат не рекомендуется для использования детьми в возрасте до 18 лет.

Зарубежными исследователями доказана высокая эффективность действия препарата, не зависящая от тяжести заболевания, на 71,3% снижение PASI через 4 недели терапии при хорошей переносимости препарата. Отмечена быстрота клинического эффекта — у 57,5% пациентов полное отсутствие или незначительное проявление симптомов через 1 неделю, у 68,4–71,2% полное отсутствие/незначительное проявление симптомов в конце терапии в течение 4 недель [23, 24], ремиссия в течение года.

European medicines Agency (EMA), U.S. Food and Drug Administration (FDA,

2009 г.) провели исследование эффективности и безопасности препарата Ксамиол при назначении 1 раз в день на кожу волосистой части головы в течение 8 недель. Через 2 недели терапии — около 60% пациентов отметили значительное улучшение процесса, через 8 недель — 70% пациентов — клиническое выздоровление и значительное улучшение, также явное улучшение качества жизни. Длительная безопасность и эффективность Ксамиола, отсутствие побочных эффектов подтверждены наблюдением в течение 52 недель.

Материалы и методы исследования

С целью оценки эффективности и безопасности топического средства геля Ксамиол в клинике ФГБУ УрНИИДВиИ проведено обследование и лечение пациентов, получавших топическую терапию Ксамиолом. Под наблюдением находились 32 больных псориазом в возрасте от 25 до 50 лет, мужчины — 56,6%, женщины — 43,4%. Давность заболевания от 10 до 25 лет и длительность данного обострения от 1 до 6 мес.

При дебюте псориаза проявления заболевания на коже волосистой части головы у обследуемых пациентов отмечались в 63,4% случаев. При дальнейшем развитии процесса псориазические элементы на коже волосистой части головы беспокоили 93,6% обследуемых пациентов. Распространенный вульгарный псориаз был диагностирован в 86,7% случаев, в остальных 13,3% процесс носил ограниченный характер с преимущественным поражением кожи волосистой части головы, прогрессирующая стадия — у 40%, стационарная стадия — у 60% больных. Пациентов беспокоил зуд (84,7%), ощущение сухости кожи, обильное шелушение кожи волосистой части головы, преобладающим триггерным фактором отмечен психоэмоциональный стресс (95,8%).

ДИКЖ составил в среднем 23,1 ± 0,29 балла. Индекс тяжести псориазического процесса PASI находился в интервале от 13,1 до 35,2 балла, PASI средний — 20,9 ± 0,3.

Проводился клинико-лабораторный мониторинг с определением общеклинических показателей, ДИКЖ и PASI в динамике терапии.

Пациенты получали стандартную и топическую терапию препаратом Ксамиол однократно в сутки: 25 пациентов применяли гель на область волосистой части головы, 7 пациентов — на локтевые и коленные области. Курс топической терапии длился в течение 4 недель.

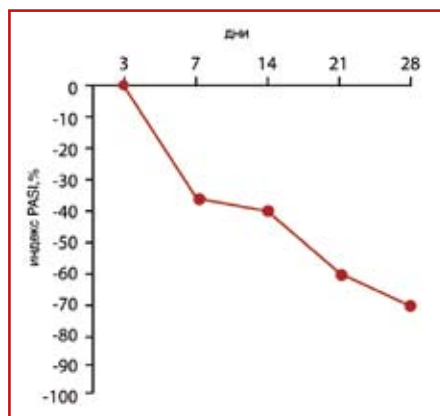


Рис. 1. Снижение индекса PASI при применении препарата Ксамиол (%)



Рис. 2. Больной Д., 42 лет. До (А) и после (Б) курса терапии препаратом Ксамиол в течение четырех недель



Рис. 3. Больной Д., 42 лет. До (А) и после (Б) курса терапии препаратом Ксамиол в течение четырех недель

общего анализа крови, мочи в период терапии не было отмечено.

Диспансерное наблюдение пациентов в течение 6 месяцев позволило отметить сохранение периода ремиссии.

Заключение

Метод топической терапии больных псориазом гелем Ксамиол как волосистой части головы, так и элементов в локтевой и коленной областях на разных стадиях заболевания характеризуется высокой клинической эффективностью, безопасностью, комплаентностью, доступен и осуществим в амбулаторных условиях. ■

Литература

1. Мордовцев В. Н., Мушет Г. В., Альбанова В. И. Псориаз. Патогенез, клиника, лечение. 1991; 186.
2. Кунгуров Н. В., Филимонова Н. Н., Тузанкина И. А. Псориазическая болезнь. 2002; 193.
3. Schon M. P., Boehncke W. H. Psoriasis // N. E. J. M. 2005; Vol 352 (18): 1899–1912.
4. Dubertret L. Psoriasis: evolution and revolution // Med. Sci. 2006. Vol. 22. P. 164–171.
5. Luba K. M., Stulberg D. L. Chronic Plaque Psoriasis // Am. Fam. Phys. 2006. Vol. 73. P. 636–646.
6. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Николас Дж. Ф., Пьюнг Л., Принц Дж., Катунина О. Р., Знаменская Л. Ф. Имунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии // Вестн. дерматол. и венерол. 2010. № 1. С. 35–47.
7. Picardi A., Mazotti E., Gaetano P., Cattaruzza M. S., Baliva G., Melchiet C. F. Stress, social support, emotional regulation, and exacerbation of diffuse plaque psoriasis // Psychosomatics. 2005; 46: 556–564.

8. Holm S. J., Sanchers F., Carlen L. M., Mallbris L. Genetics of psoriasis // Acta Derm. Venereol. 2005. Vol. 85. № 1. P. 2–8.
9. Veale D. J., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis // Ann Rheum Dis. 2005; Suppl. II: 26–29.
10. Линец Ю. П., Косинский В. П. Роль психосоматического подхода в превентивной медицине и качество жизни. Исследование качества жизни в медицине. Матер. науч. конф. СПб: 2000. С. 82–84.
11. Finlay A. Y. Quality of life assessments in dermatology // Semin Cutan Med Surg. 1998; 17: 291–296.
12. Krueger G., Koo J., Lebwohl M., Menter A., Stern R. S., Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life // Arch Dermatol. 2001; 137: 280–284.
13. Horn E. J., Fox K. M., Patel V., Chiou C. F., Dann F., Lebwohl M. Association of patient reported psoriasis severity with income and employment // J Am Acad Dermatol. 2007 Aug; 57 (6): 963–971.
14. Самеин М. А., Непруненко И. Ю. Новые возможности в терапии псориаза волосистой части головы // Клиническая дерматология и венерология. 2004. № 3. С. 1–4.
15. Gelfand J. M., Stern R. S., Nijsten T. et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: Results from a population-based study // J Am Acad Dermatol. 2005; 52: 23.
16. Van de Kerkhof P. C., Steegers-Theunissen R. P., Kuipers M. V. Evaluation of topical drug treatment in psoriasis // Dermatology. 1998; 197 (1). 294–299.
17. Van de Kerkhof P. C., de Hoop D., de Korte J., Kuipers M. V. Scalp psoriasis, clinical presentations and therapeutic management // Dermatology. 1998; 197 (4): 326–334.
18. Филимонова Н. Н., Кащеева Я. В., Чуверова К. А. Дерматотропные средства в комплексной терапии псориаза // Клиническая дерматология и венерология. 2010. № 1. С. 35–38.
19. Papp K., Berth-Jones J., Kraghalla K. et al. Scalp psoriasis: A review of current topical treatment options // J Eur Acad Dermatol Venerol. 2007; 21 (9): 1151–1160.
20. Giannetti A., Coppini M., Baggio A. A new stable association of calcipotriol and betamethasone dipropionate for the topical treatment of psoriasis: a clinical experience // Dermatol Exp. 2005; 7: 53–59.
21. Van de Kerkhof P. C. M., Wasel N., Kraghalla K., Cambazdar F. et al. A two- compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity // Dermatology. 2005; 210: 294–299.
22. Luger et al. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis // Dermatology. 2008; 217: 321–328.
23. Jemec et al. A new scalp formulation of calcipotriol plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: A randomized, double-blind, controlled trial // J Am Acad Dermatol. 2008; 59: 455–463.
24. Mrowietz et al. Effective treatment and improvement of quality of life in patients with scalp psoriasis by topical use of calcipotriol/betamethasone (Xamiol®-gel): results from a study in 721 patients // JDDG. 2011; 9: 825–831.

Результаты

Недельный срок наблюдения позволил отметить положительную клиническую динамику процесса — уменьшение зуда (в 76,8%), гиперемии и шелушения (в 87,8%), снижение индекса PASI на 36,9%. К окончанию курса терапии (24 ± 3 дня) отмечено достоверное снижение индекса PASI на 69,9% с последующим продолжающимся снижением, подтверждающее клиническую эффективность препарата Ксамиол (рис. 1–3). ДИКЖ достоверно снизился к окончанию терапии в 5 раз.

Переносимость препарата была хорошей. Побочных явлений не отмечалось, отрицательной динамики показателей

Ксамиол®

Бетаметазон + Кальципотриол



Уникальная комбинация, специально созданная для лечения псориаза

Всего 4 недели
от знакомства в Интернете
до свидания вживую



- Быстро устраняет зуд, шелушение и покраснение кожи¹
- Подходит для длительного применения²
- Гелевая форма быстро впитывается, не оставляя следов на коже и одежде³
- Применяется 1 раз в сутки⁴
- Отпускается без рецепта⁴

Реклама

Моменты, которых большинство не замечает – подвиг для пациентов с псориазом

1. Kaufmann R. et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet®) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205(4): 389-393. 2. Kragballe K., Austad J., Barnes L. et al. Efficacy results of a 52-week, randomised, double-blind, safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet/Dovobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2006; 213: 319-326. 3. Hol K. Poster 572 Patient preference for topical psoriasis formulations presented at EADV Congress, 6-10 October 2010, Gothenburg, Sweden. 4. Инструкция по медицинскому применению.

Сокращённая инструкция по медицинскому применению препарата Ксамиол®. Регистрационное удостоверение: ЛП 001095-031111. Гель для наружного применения. В 1 г мази содержится: бетаметазона дипропионат 0,643 мг (эквивалентно бетаметазону 0,5 мг), кальципотриола моногидрат 0,052 мг (эквивалентно кальципотриолу 0,05 мг). **Показания к применению:** псориаз волосистой части головы; псориаз других частей тела лёгкой и средней степени тяжести. **Противопоказания:** заболевания, сопровождающиеся нарушением метаболизма кальция; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; выраженная почечная и печёночная недостаточность; вирусные (герпес, опоясывающий лишай), грибковые, бактериальные и паразитарные инфекции кожи; розацеа, розовые угри, вульгарные угри, периоральный дерматит, кожные проявления туберкулёза и сифилиса, атрофия кожи, язвы, раны, зуд в перианальной области и области гениталий, повышенная ломкость сосудов кожи, икhtiоз, стрии; псориазическая эритродермия; каплевидный, эксфолиативный, пустулёзный псориаз; возраст до 18 лет. **Способ применения и режим дозирования:** наружно. Гель наносят тонким слоем на поражённые участки волосистой части головы или на псориазические бляшки других частей тела 1 раз в сутки. Максимальная дневная доза не более 15 г; максимальная недельная доза не должна превышать 100 г. Рекомендуемая продолжительность курса лечения 4 недели. Затем препарат можно применять повторно под наблюдением врача. Площадь нанесения препарата не должна превышать 30% поверхности тела. **Побочное действие:** частые: зуд; нечастые: боль, раздражение, дерматит, обострение псориаза, фолликулит, раздражение глаз, сухость кожи, акне; редкие: пустулёзный псориаз; очень редкие: гиперкальциемия или гиперкальциурия. **Особые указания:** не использовать препарат на слизистых оболочках. После нанесения препарата необходимо мыть руки. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Товарный знак Ксамиол® является защищённым товарным знаком, принадлежащим компании ЛЕО Фарма или легальному представителю на территории РФ – ООО «Такеда Фармасьютикалс». Все права защищены. Дата выхода рекламы: ноябрь 2013.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625. www.takeda.com.ru



Мы помогаем людям побеждать псориаз



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Механизмы формирования псориатической бляшки и комбинированная бальнеофотохимиотерапия больных вульгарным псориазом

М. М. Кохан¹, доктор медицинских наук, профессор

Ю. В. Кениксфест, доктор медицинских наук

Е. В. Гришаева, кандидат медицинских наук

А. Ю. Шефер

О. Г. Римар

ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ, Екатеринбург

Ключевые слова: вульгарный псориаз, клинические проявления, патогенез, лимфоциты, цитокины, патоморфология, лечение, фотохимиотерапия, бальнеотерапия, эффективность.

Псориаз — иммунологически ассоциированное заболевание, с выраженным увеличением эпидермальной пролиферации, неполным дифференцированием эпидермоцитов, сосудистыми изменениями и наличием смешанного инфильтрата из воспалительных и иммунокомпетентных клеток в эпидермисе и сосочковом слое дермы. Иммунопатогенез псориаза представляется сложным многокомпонентным процессом взаимо-

действия клеточных и гуморальных компартментов иммунной системы, при этом особая роль принадлежит провоспалительным цитокинам, медиаторам, синтезируемым активированными иммунными клетками эпидермиса [1–3].

До недавнего времени считалось, что одним из наиболее важных цитокинов, занимающих ключевое место в развитии кожного и суставного процесса при псориазе, является фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), обеспечивающий взаимодействие клеток в рамках иммунного и воспалительного ответа, модулирующий активность иммунокомпетент-

ных клеток дермы, индуцирующий и поддерживающий хроническое воспаление в коже и синовии. Однако дальнейшее развитие иммунологической науки и полученные фактические данные позволили установить крайне важную роль в патогенезе псориаза не только Т-хелперов первого порядка (Th1), но и Т-хелперов 17-го типа (Th17) и провоспалительных интерлейкинов 17А, 17F в формировании воспалительного компонента псориатического процесса. Установлено, что дифференциация «наивных» лимфоцитов в Th1- и Th17-клетки происходит под влиянием интерлейкинов 12 и 23,

¹ Контактная информация:
mkokhan@yandex.ru

Таблица 1

Характеристика групп больных псориазом, получавших лечение с использованием комбинированного метода и метода ПУВА-ванн

Параметр	ПУВА-ванны и лечебная грязь (n = 26)	ПУВА-ванны (n = 30)
Средний возраст больных, лет	47,3 ± 3,9	44,3 ± 5,1
Соотношение муж./жен.	15/11	16/14
Характеристика групп больных по тяжести (PASI, баллы)	25,7 ± 2,0	24,2 ± 3,4
Примечание. n — число пациентов в группе.		

Таблица 2

Сравнительные данные эффективности способа терапии больных псориазом с использованием комбинированного метода и метода ПУВА-ванн

Параметр	ПУВА-ванны и лечебная грязь (n = 26)	ПУВА-ванны (n = 30)
Клиническая ремиссия, %	73,0	66,7
Значительное улучшение, %	27,0	26,7
Улучшение, %	—	6,6
Регресс индекса PASI, %	93,4 ± 2,2*	81,5 ± 3,1
Среднее число процедур ПУВА-ванн	9,2 ± 1,1*	15,6 ± 1,5
Средняя общая лучевая нагрузка за весь курс терапии (доза УФА в Дж/см ²)	45,5 ± 7,3*	69,3 ± 9,5
Среднее число грязевых аппликаций	7–9	—
Побочные явления, абс. (%)	2 (11,7)	5 (16,7)
Длительность периода ремиссии, мес	9,4 ± 2,3	7,3 ± 3,1
Примечание. * $p \leq 0,05$ при сравнении между группами, n — число пациентов в группе.		

выделяемых активированными дермальными дендритными клетками. В дальнейшем происходит миграция Th1- и Th17-лимфоцитов в кожу, усиленный синтез Th1-лимфоцитами ФНО- α и гамма-интерферона, а клетками Th17 — интерлейкинов 17A, 17F, 1 β , 6, 22 и других. Присутствие повышенных концентраций провоспалительных цитокинов активирует кератиноциты к синтезу собственных интерлейкинов, хемокинов и антимикробных пептидов, ускоряет пролиферацию кератиноцитов, неогенез, что в целом способствует формированию псориазической бляшки [4–6]. При среднетяжелых и тяжелых формах псориаза у пациентов часто формируются крайне инфильтрированные псориазические бляшки с выраженным гиперкератозом и шелушением на поверхности, морфологическим субстратом которых является наличие высокой степени папилломатоза сосочков дермы, расширение и полнокровие мелких сосудов, склероз и утолщение коллагеновых волокон, диффузно-очаговый лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью гранулоцитов, очаговым экзцито-

зом и формированием внутриэпидермальных скоплений нейтрофилов (микроабсцессы Мунро). Кроме того, отмечается выраженный акантоз эпидермиса и диффузный гипер- и паракератоз.

Совершенствование терапии вульгарного псориаза (ВП) остается важной медико-социальной проблемой, что связано с устойчиво высоким уровнем заболеваемости данным дерматозом в Российской Федерации и хроническим рецидивирующим течением заболевания. В последние годы отмечается учащение формирования тяжелых, инвалидизирующих форм заболевания, наблюдается торпидность течения процесса, неэффективность стандартных терапевтических подходов, фиксируется формирование ятрогенных осложнений [2, 7–9].

Среди современных эффективных методов лечения ВП ведущее место занимает фотохимиотерапия (ПУВА-терапия), основанная на сочетании ультрафиолетового облучения (УФО) в спектре 320–390 нм и действия перорально применяемого фотосенсибилизатора, который принимают однократно за 1 ч до облучения [7, 9–11].

Основной курс лечения составляет 15–20 процедур с ритмом облучения 2–4 раза в неделю, суммарное количество облучений — от 15 до 35 процедур. С увеличением экспозиции облучения в кабине от 2 до 18 минут происходит суммирование разовых доз УФО, которые достигают к моменту окончания курса значения 100–150 Дж/см², что является значимой лучевой нагрузкой. В последние годы накоплены значительный опыт использования ПУВА-терапии и сведения о побочных эффектах метода: возникновение фотодерматита, гипертрихоза, хейлита, угревой болезни, кандидоза и других осложнений, в том числе развитие онкологических поражений кожи [10, 12]. Кроме того, применение фотосенсибилизаторов внутрь имеет ряд противопоказаний (выраженная дисфункция печени и почек, катаракта, афакия) и побочных реакций (диспепсические явления, головокружение, головная боль, сердцебиение, депрессия, гипотензия, длительная фотосенсибилизация глаз и кожи и др.), которые значительно ограничивают использование ПУВА-терапии в клинической практике [10, 12].

Разработан и используется также метод бальнеофотохимиотерапии (ПУВА-ванны), когда применение фотосенсибилизатора проводится не перорально, а наружно в виде водного раствора — при приеме ванн с растворенным в воде препаратом фотосенсибилизирующего действия [10, 13]. При данном методе лечения применялся раствор отечественного фотосенсибилизатора аммифурина 0,3%. Эффективность ПУВА-ванн в терапии больных псориазом была сравнима с таковой при пероральном приеме аммифурина, количество необходимых процедур для достижения клинического эффекта составило от 15 до 23 (медиана 19 процедур на курс) [13]. Длительность курса терапии с использованием ПУВА-ванн определялась в том числе необходимостью достижения регресса инфильтрированных псориатических бляшек на конечностях и туловище [13, 14].

В лечении больных псориазом применяется также метод пелоидотерапии (грязелечения) с использованием иловых сульфидных грязей, физико-химические особенности которых способствуют улучшению кровоснабжения кожных покровов, повышению трофики кожи, а также обладают противовоспалительным, кератолитическим действием [15–17]. Локальные аппликации иловой сульфидной грязи показаны при лечении вульгарного псориаза у взрослых и детей в возрасте от 2 лет. Описаны различные режимы пелоидотерапии, одним из которых является применение грязи, нагретой до 40–42 °С (теплогрязелечение), а также сочетание грязелечения и других физических воздействий, в том числе и УФО [18]. Одним из наиболее активных лечебных пелоидов считаются грязь Сакского озера, имеющая иловую, сульфидную природу и обладающая крайне высокой минерализацией с содержанием активных веществ более 100 г/л. В настоящее время в установленном порядке разрешены к применению одноразовые пакеты с иловой сульфидной грязью (Сертификат соответствия РОСС IL. ПК08 В 00262 от 14.04.2008), разработаны технологии по их использованию.

Впервые опыт сочетанного применения у больных псориазом метода бальнеофотохимиотерапии (ПУВА-ванны) и аппликаций иловой суль-

фидной грязи на область инфильтрированных бляшечных высыпаний обобщен в клинике ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ (Патент RU № 2393840 от 10 июля 2010 г.).

Материалы и методы исследования

Проведено открытое сравнительное исследование эффективности метода комбинированной терапии с использованием ПУВА-ванн и аппликаций иловой сульфидной грязи у больных ВП. В исследовании участвовали 2 группы пациентов: 26 больных вульгарным псориазом в стационарной стадии заболевания с инфильтрированными псориатическими бляшками в области туловища и конечностей, получавших комбинированное лечение (группа I); 30 пациентов с аналогичными особенностями клинических проявлений ВП, лечившихся с использованием ПУВА-ванн (группа II — сравнения). Больным обеих групп назначали наружную терапию топическими кортикостероидными средствами умеренной степени активности.

В динамике терапии исчисляли стандартизованный индекс тяжести псориаза (индекс PASI), фиксировали регресс индекса PASI (%) после окончания терапии, суммировали общую лучевую нагрузку за весь курс терапии (доза УФА в Дж/см), при последующем клиническом наблюдении фиксировали длительность периода ремиссии (месяцы).

Противопоказаниями к использованию методов терапии являлись: непереносимость УФО и псориазов; заболевания, сопровождающиеся повышенной чувствительностью к свету; туберкулез, тиреотоксикоз, заболевания крови, печени, почеч, сердечно-сосудистой системы, гипертоническая болезнь II–III степени, заболевания центральной нервной системы, диабет, беременность, период лактации, катаракта, множественные пигментные невусы, болезни крови и кроветворных органов, предраковые поражения кожи, доброкачественные и злокачественные опухоли; лечение в прошлом ионизирующим излучением, сопутствующая иммуносупрессивная терапия. Лихорадочные состояния различной этиологии; острые состояния соматических заболеваний.

Исходные демографические данные и степень тяжести псориатического

процесса в обеих группах (табл. 1) достоверно не различались ($p > 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Пациентам I группы был проведен курс ПУВА-ванн по следующей методике: конечная концентрация фотосенсибилизатора аммифурина в растворе 1 мг/л, температура воды 36–37 °С, продолжительность ванны 15 минут. Облучение УФА осуществлялось непосредственно после ванны. Начальную дозу облучения назначали исходя из типа кожи больного по Фитцпатрику. При этом у больных с I и II фототипом кожи облучение УФА проводили в следующем диапазоне доз: 0,5–1,0–1,5–2,0–2,5–3,0 Дж/см². У больных с III и IV фототипом кожи дозы УФА повышали по следующей схеме: 0,6–1,2–1,8–2,4–3,0–3,6 Дж/см². При проведении лечения ПУВА-ваннами начальная доза облучения УФА составляла для больных с I и II фототипом кожи 25–30% от минимальной фототоксической дозы (МФД), для больных с III и IV фототипом — 30–40% от МФД. Облучения проводили 3 раза в неделю.

В дни, свободные от проведения процедур ПУВА-ванн (3 раза в неделю), пациентам дополнительно назначались аппликации иловой сульфидной грязи в одноразовых пакетах. На крупные сливные очаги псориаза, характеризовавшиеся особой плотностью и выраженной инфильтрацией (как правило, в области поясницы, живота и конечностей), помещался пакет с грязью стороной, имеющей сверхтонкую, проницаемую для грязевого раствора мембрану, обеспечивающую свободное проникновение биологически активных элементов лечебной грязи к коже пациента. На пакет с грязью помещались предварительно нагретые в нагревателе термокомпрессы. Проводилось укутывание мест аппликаций лечебной грязи с сохранением температуры термокомпрессов 50–55 °С. Длительность процедуры составляла от 20 до 30 минут, всего на курс лечения проводилось 9–10 общих ПУВА-ванн и 7–9 грязевых аппликаций.

Пациентам группы II (группа сравнения) назначалась бальнеофотохимиотерапия (ПУВА-ванны) по описанной выше методике.

При проведении курса комбинированной терапии регресс симптомов

заболевания начинался после первой недели лечения, когда достоверно уменьшались шелушение и гиперемия очагов, снижалась выраженность зуда кожи. В дальнейшем на 2-й и 3-й неделе лечения уменьшалась степень инфильтрации бляшек и папул, наступала их фрагментация и значительное уплощение. К моменту окончания курса лечения у большинства пациентов, получавших ПУВА-ванны и аппликации лечебной грязи, мелкие папулезные высыпания разрешались полностью, без следа; крупные псориатические бляшки оставляли после себя умеренно гиперпигментированные пятна.

В табл. 2 представлены параметры, характеризующие клиническую эффективность комбинированного способа терапии больных ВП с использованием ПУВА-ванн и аппликаций лечебной грязи в сравнении с методом лечения больных псориазом только ПУВА-ваннами.

Состояние клинической ремиссии после окончания курса было достигнуто у 73,0% пациентов, а значительное клиническое улучшение — у 27,0%. Средний показатель регресса индекса PASI по отношению к состоянию до лечения достигал $93,4 \pm 2,2\%$.

Новый способ терапии больных псориазом ПУВА-ваннами в сочетании с аппликациями лечебной грязи позволил достигнуть более значимых клинических результатов, чем при лечении только ПУВА-ваннами: клиническая ремиссия и значительное улучшение у 100% больных против 93,4% с аналогичными исходами при общих ПУВА-ваннах.

Средний показатель достигнутого регресса тяжести проявлений псориаза (уменьшение значения индекса PASI по сравнению с исходным) при лечении комбинированным методом достоверно превышал таковой в группе пациентов, получавших только ПУВА-ванны ($93,4 \pm 2,2\%$ и $81,5 \pm 3,1\%$ соответственно). При этом для достижения клинического эффекта при комбинированном лечении понадобилось в среднем $9,2 \pm 1,1$ ПУВА-ванн и сеансов облучения в кабине, тогда как в группе сравнения число процедур составляло в среднем $15,6 \pm 1,5$. Как следствие, средняя общая лучевая нагрузка за весь курс терапии при комбинированном лечении была $45,5 \pm 7,3$ Дж/см², то есть на 34,3% меньше, чем при терапии общими ПУВА-ваннами. Побочные

явления в виде зуда кожи и гиперемии были зафиксированы только у 2 пациентов (11,7%) из группы получавших комбинированное лечение и у 5 (16,7%) больных, получавших только ПУВА-ванны.

Последующий клинический мониторинг показал, что у пациентов с ВП, получавших ПУВА-ванны и аппликации лечебной грязи, средняя длительность клинической ремиссии составила $9,4 \pm 2,3$ месяца, что на 22,3% больше, чем в группе пациентов, лечившихся только ПУВА-ваннами.

Выводы

1. Комбинированная терапия больных вульгарным псориазом с использованием ПУВА-ванн и аппликаций лечебной илово-сульфидной грязи оказывает антипролиферативное, иммуносупрессивное и синергичное противовоспалительное, рассасывающее действие при сочетании воздействия двух лечебных факторов.
2. Применение у больных вульгарным псориазом бальнеофотохимиотерапии и аппликаций лечебной илово-сульфидной грязи позволяет оптимизировать терапию, ускорить процесс саногенеза и уменьшить количество процедур облучений в кабине со снижением общей лучевой нагрузки, сократить частоту нежелательных побочных явлений, удлинить состояние клинической ремиссии.
3. Комбинированная бальнеофотохимиотерапия больных с псориазом воспроизводима на госпитальном и амбулаторно-поликлиническом этапах оказания специализированной дерматовенерологической помощи. ■

Литература

1. Хайрутдинов В. Р., Самцов А. В., Мошклов А. В., Имянитов Е. Н. Современные представления об иммунных механизмах развития псориаза (обзор литературы) // Вестник дерматологии и венерологии. 2007; 1: 3—7.
2. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Николас Дж. Ф., Льюис Л., Принц Дж., Катунина О. Р., Знаменская Л. Ф. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии // Вестник дерматологии и венерологии 2010; 1: 35—48.
3. Nickoloff B. J., Nestle F. O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 15. P. 1664—1675.
4. Nast A., Kopp I., Augustin M., Banditt K. B.,

- Boehncke W. H. et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version) // Arch. Dermatol. Res. 2007. Vol. 299 (3). P. 111—138.
5. Nestle F. O., Kaplan D. H., Barker J. Psoriasis // NEJM. 2009; 361: 496—509.
6. Johnson-Huang L. M., Lowes M. A., Krueger J. G. Putting together the psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies // Dis Model Mech. 2012 July; 5 (4): 423—433.
7. Псориаз. Клинические рекомендации по лечению больных псориазом / Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2008. 56 с.
8. Владимиров В. В., Меньшикова Л. В. Современные представления о псориазе и методы его лечения // Русский медицинский журнал. 2001, т. 6, № 20, с. 1318—1323.
9. Новоселов В. С., Новоселов А. В. Псориаз: патогенетические и клинко-терапевтические аспекты проблемы // Consilium Medicum. 2007. Т. 09.
10. Волнухин В. А., Самсонов В. А., Кравцова И. В., Царегородцева Е. Е., Лукашина Т. В., Валь Е. В. Эффективность лечения больных псориазом ПУВА-ваннами // Вестник дерматологии и венерологии. 2006. № 5, с. 56—61.
11. Pathirana D., Ormerod A. D., Saiag P., Smith C., Spuls P. I., Nast A., Barker J., Bos J. D. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris // JEADV. 2009. Vol. 23 (Suppl. 2). P. 5—70.
12. Владимиров В. В. Современные методы лечения псориаза // Consilium Medicum (Дерматология). 2006, с. 23—26.
13. Лечение больных псориазом методом ПУВА-ванн. Медицинская технология № ФС-2006/251 от 15 августа 2006 года // Вестник дерматологии и венерологии. 2008. № 3. С. 21—25.
14. Rodriguez-Granados M. T., Carrascosa J. M., Garate T., Gomez-Deez C., Guimaraens-Juantorena D. Consensus Document on Therapy With Bath Psoralen-UV-A // Actas Dermosifiliogr. 2007. Vol. 98. P. 164—170.
15. Холопов А. П., Плохое В. В., Галциди Е. И., Катханов А. М., Шашель В. А., Тлиш М. Пеллоидотерапия и фитогрязь в лечении болезней кожи и заболеваний внутренних органов у детей и взрослых. Метод. рекоменд. Краснодар, 1998. 44 с.
16. Сосин И., Сосин И. Н., Буявых А. Г. Физиотерапия кожных и венерических болезней // Физиотерапия кожных и венерических болезней. Симферополь, 2001. 334 с.
17. Холопов А. П., Шашель В. А., Настенко В. П., Перов Ю. М. Сульфидная бальнеотерапия // Периодика Кубани. 2002. 150 с.
18. Короткий Н. Г., Таганов А. В., Тихомиров А. А. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии) / Под ред. Н. Г. Короткого. Тверь: «Губернская медицина», 2001. 528 с.

Патогенетические аспекты развития тяжелых форм красного плоского лишая и методы терапии

Н. Н. Филимонкова, доктор медицинских наук

О. В. Летаева¹, кандидат медицинских наук

ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ, Екатеринбург

Ключевые слова: хронические дерматозы, красный плоский лишай, патогенез, критерии степени тяжести, бальнеофотохимиотерапия, клиническая эффективность.

Красный плоский лишай (КПЛ) — хронический рецидивирующий дерматоз, отличающийся неясным этиопатогенезом, многообразием триггерных факторов, трудностями диагностики атипичных форм и недостаточным эффектом от применяемой терапии [1–3].

Исследователями обсуждаются различные концепции патогенеза КПЛ, среди которых наибольшее внимание заслуживают иммунная и вирусная теории. В настоящее время доказана роль иммунных нарушений в патогенезе КПЛ как иммуномедиированного дерматоза, при котором происходит активация Т-хелперов 1-го порядка, а цитотоксические Т-лимфоциты являются триггерами апоптоза патологически измененных кератиноцитов [4–5].

В инициации данного заболевания существенная роль принадлежит клеткам Лангерганса. В результате активации эти клетки приобретают способность представлять Т-клеткам аутоантигены и продуцировать ряд провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО- α) и ряд других. Последние синтезируют на клетках эндотелия молекулы адгезии (ICAM-1), способствующие миграции нейтрофилов и лимфоцитов в пораженный участок, и активируют продукцию Th1-лимфоцитами другого провоспалительного цитокина — интерферона гамма (ИФН- γ). Накопленные данные свидетельствуют о ведущей роли цитокинов в патогенезе КПЛ [6, 7]. Значимую роль в этиопатогенезе КПЛ играют кератиноциты: после активации они продуцируют провоспалительные цитокины в значительно большем количестве, чем мононуклеарные клетки, инфильтрирующие пораженные ткани [8]. Предполагается аутоиммунный механизм КПЛ, в этиопатогенезе которого главная роль принадлежит Th1-клеткам (воспалительным Т-хелперам CD4+), вызывающим воспалительный процесс типа гиперчувствительности замедленного типа [9]. Главным маркер-

ным цитокином этой популяции клеток является ИФН- γ , который в значительной степени опосредует имеющиеся при КПЛ иммунопатологические явления [10].

Несмотря на некоторую противоречивость данных, большинство исследователей полагают, что основным механизмом развития красного плоского лишая является активация клеточного и гуморального иммунитета [11, 12].

В качестве возможного триггерного фактора многие авторы рассматривают наличие у больных КПЛ персистирующих вирусных инфекций. Инфекционную гипотезу поддерживает положительный ответ на различные антимикробные и противовирусные препараты [13, 14]. Кроме того, отмечено, что дебют КПЛ наблюдался и после применения различных вакцин. Описана вирусная гипотеза возникновения синдрома Грэхэма–Литтла–Пиккарди–Лассюэра после вакцинации от гепатита В [15]. Кроме того, появились данные о возникновении КПЛ у детей после применения комбинированных вакцин, развития зостериформной формы КПЛ после применения противогриппозной вакцины [16].

Возможным механизмом активации иммунокомпетентных клеток при КПЛ является воздействие вирусов на функционирование иммунной системы, в увеличении активности натуральных киллерных клеток, индукции синтеза и освобождения провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 а, ИЛ-15, ФНО и ИФН- α [17].

В соответствии с известными данными о патогенезе КПЛ в лечении больных применяются терапевтические препараты различных фармакологических групп (глюкокортикостероидные, аминохинолиновые, цитостатические препараты), а также методы физиотерапии [18–20]. При тяжелых формах КПЛ используется метод фотохимиотерапии (ФХТ) с пероральным приемом фотосенсибилизатора [21, 22]. Ряд авторов предполагает иммуносупрессивный эффект ФХТ на Т-клеточный иммунитет посредством угнетения функции антиген-презентирующих клеток кожи, ингибирования пролиферации Т-клеток и изменения профиля секретируемых ими цитокинов [23]. Многолетний

¹ Контактная информация: Letaeva82@mail.ru

Таблица 1

Характеристика групп больных КПЛ тяжелой степени, получивших лечение методом бальнеофотохимиотерапии и фотохимиотерапии

Показатель	1-я группа, бальнеофотохимиотерапия (n = 30)	2-я группа, фотохимиотерапия (n = 30)
Пол, муж./жен.	20/10	18/12
Возраст, лет	42,4 ± 1,8	44,1 ± 1,3
Длительность рецидива, мес	4,5 ± 1,3	5,4 ± 1,9
Интенсивность зуда по ВАШ, баллы	8,0 ± 0,4	7,7 ± 0,4

Примечание. Пациенты обеих групп сопоставимы по полу, возрасту и степени тяжести заболевания ($p > 0,05$). n — число пациентов в группе.

Таблица 2

Оценка эффективности методов терапии больных с КПЛ тяжелой степени

Показатель	1-я группа, бальнеофотохимиотерапия (n = 30)	2-я группа, фотохимиотерапия (n = 30)
Исход заболевания: • клиническая ремиссия и значительное улучшение, % • улучшение, %	70,0 ± 8,4 30,0 ± 8,4	66,7 ± 8,9 33,3 ± 9,1
Среднее число процедур ПУВА	10,1 ± 0,3	11,4 ± 0,3
Средняя общая лучевая нагрузка за весь курс терапии (доза УФА), Дж/см ²	50,7 ± 8,5*	75,9 ± 9,3
Нежелательные явления и осложнения, %	10,0 ± 5,5*	23,3 ± 7,7
Продолжительность ремиссии (мес):	9,5 ± 0,7	8,1 ± 0,5

Примечание. * достоверные различия при сравнении между группами ($p < 0,05$); n — число пациентов в группе.

опыт применения метода ФХТ позволил отметить его высокую эффективность, но также продемонстрировал возможность развития ряда побочных явлений и осложнений, обусловленных как действием фотосенсибилизатора, так и высокой суммарной дозы ультрафиолетового излучения длинноволнового диапазона (УФА). С целью уменьшения побочных эффектов, предотвращения осложнений, более быстрого достижения клинической ремиссии и уменьшения количества процедур и снижения дозы длинноволнового ультрафиолетового излучения рекомендуются различные варианты метода ФХТ. Комплексный метод лечения позволяет снизить различные нежелательные побочные эффекты ультрафиолетового облучения, обладающего супрессорным воздействием [24, 25].

Имеются единичные сообщения зарубежных исследователей о возможности применения бальнеофотохимиотерапии (БФХТ) при красном плоском лишае с назначением ванн с раствором в воде фотосенсибилизатора препаратом и последующим длинноволновым ультрафиолетовым облучением [26, 27]. Описано применение локальных ПУВА-ванн при ограниченных формах красного плоского лишая [28].

Учитывая известные данные патогенеза КПЛ, клинической картины и характера течения заболевания, актуальна и перспективна разработка и внедрение метода БФХТ при красном плоском лишае.

Материалы и методы исследования

В клинике ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ проведено открытое контролируемое исследование безопасности

и эффективности бальнеофотохимиотерапии в комплексе со стандартной терапией в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи больным КПЛ (приказ МЗ РФ № 850 от 15 декабря 2006 года) в терапии 30 больных красным плоским лишаем тяжелой степени. Группа сравнения — 30 больных красным плоским лишаем тяжелой степени, которые получали фотохимиотерапию с пероральным применением аммифурина (0,8 мг/кг массы тела) (табл. 1).

Для постановки диагноза клиническая оценка дерматологических проявлений КПЛ проводилась с использованием правила 8 «Р» [29]. Степень выраженности зуда оценивалась согласно визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов до и после окончания терапии [30]. Влияние болезни на качество жизни оценивалось с использованием вопросника «Дерматологический индекс качества жизни» (ДИКЖ) на момент поступления и через 3 месяца после окончания терапии (A. Y. Finlay, N. Y. Kochergin и соавт., 1998).

При определении степени тяжести патологического процесса при КПЛ учитывались следующие критерии: распространенность кожного процесса, длительность и частота обострений, длительность ремиссий, выраженность субъективных ощущений (зуд), эффект от предшествующих стандартных методов терапии, изменение качества жизни пациентов.

Критериями тяжелого течения заболевания являлись: распространенная типичная форма (площадь поражения кожи более 20,0%), степень выраженности зуда от 5–10 баллов по ВАШ, непрерывно-рецидивирующее течение (неполный лечебный эффект, обострение заболе-

вания в течение 1 месяца), резистентность к стандартным методам терапии как на амбулаторно-поликлиническом, так и на стационарном этапе лечения (регресс высыпаний менее 75,0% после полного курса лечения), выраженное исходное значение ДИКЖ (более 20 баллов).

При назначении метода БФХТ больным КПЛ учитывались следующие противопоказания: непереносимость ультрафиолетового облучения и фотосенсибилизаторов; заболевания, сопровождающиеся повышенной чувствительностью к свету; тиреотоксикоз, туберкулез, заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы, заболевания центральной нервной системы, сахарный диабет, беременность и период лактации, катаракта, множественные пигментные невусы, предраковые поражения кожи, доброкачественные и злокачественные опухоли; в анамнезе лечение ионизирующим излучением; иммуносупрессивная терапия; острые состояния соматических заболеваний.

При установлении диагноза КПЛ и оценке тяжести кожных проявлений больным на фоне стандартного лечения (антигистаминные препараты, препараты кальция, топические глюкокортикостероиды сильного действия в комбинации с 3,0% салициловой кислотой) назначался курс БФХТ по следующей методике. Для приготовления водного раствора аммифурина, официальный 0,3% спиртовой раствор препарата разводили водой до конечной концентрации из расчета 1 мг аммифурина на 1 литр воды. Температура воды в ванне составляла 36–37 °С, продолжительность приема ванны — 15 минут. Облучение длинноволновым УФА осуществлялось непосредственно после ванны, предварительно вытерев насухо кожу пациента полотенцем. Начальную дозу облучения назначали, исходя из индивидуальной чувствительности кожи, для чего у каждого больного определяли минимальную фототоксическую дозу (МФД) с помощью биодозиметра Горбачева. Результаты оценивали через 72 часа после облучения. За МФД принимали дозу УФА, вызывавшую минимальную эритему с четкими границами. Больным с I и II фототипами кожи фототестирование УФА проводили в диапазоне доз: 0,5–1,0–1,5–2,0–2,5–3,0 Дж/см². Пациентам с III и IV фототипом кожи дозы УФА в диапазоне: 0,6–1,2–1,8–2,4–3,0–3,6 Дж/см². В ходе лечения методом БФХТ начальная доза облучения УФА составляла для больных с I и II фототипами кожи 25–30% от минимальной фототоксической дозы (МФД), для больных с III и IV фототипами — 30–40% от МФД. Облучения проводили 3 раза в неделю. Всего курс лечения состоял из 10–12 процедур БФХТ.

Результаты и их обсуждение

Положительная клиническая динамика у больных КПЛ тяжелой степени после проведения БФХТ была отмечена после 3–5 процедуры в виде побледнения элементов, снижения выраженности инфильтрации высыпаний, сглаженности вдавлений в центральной части папул, уменьшения блеска. После 10–12 процедуры высыпания разрешились с проявлениями умеренной гиперпигментации.

В табл. 2 представлены данные, характеризующие клиническую эффективность БФХТ в сравнении со стандартным методом терапии у больных КПЛ тяжелой степени тяжести.

В результате проведения как БФХТ, так и ФХТ эффективность лечения была сопоставимой. Выраженный тера-

певтический эффект (клиническое выздоровление и значительное улучшение) установлено у 70,0% пациентов, получавших БФХТ, и у 66,7% больных, получавших фотомитотерапию с пероральным приемом аммифурина.

Переносимость курса ФХТ в обеих группах была удовлетворительной. При ФХТ с пероральным применением аммифурина зарегистрирована тошнота и головокружение у 5 пациентов (16,7%), у 2 пациентов (6,7%) — выраженная гиперпигментация. В группе больных, получивших БФХТ, лишь у 2 пациентов отмечено развитие катаральных явлений и у 1 пациента рецидив простого герпеса. Указанные нежелательные явления не требовали отмены процедур.

При сравнительном анализе параметров облучения установлено, что группы не отличались по количеству процедур на курс, тогда как общая лучевая нагрузка УФА в группе больных, получивших БФХТ, зарегистрирована на 33,3% меньше, чем при фотомитотерапии с пероральным применением аммифурина ($p < 0,05$).

Последующее клиническое наблюдение показало, что у больных, получавших БФХТ, средняя длительность клинической ремиссии составила $9,5 \pm 0,7$ месяца — на 14,9% больше, чем у пациентов группы сравнения.

Выводы

1. Доказана безопасность и эффективность метода БФХТ в лечении больных тяжелых форм КПЛ, со снижением частоты нежелательных явлений в 2,3 раза.
2. Применение БФХТ у больных красным плоским лишаем тяжелой степени оптимизирует терапию, позволяет уменьшить суммарную дозу УФА и избежать системного побочного действия, обусловленного пероральным приемом фотосенсибилизатора, а также способствует формированию более длительной клинической ремиссии. ■

Литература

1. Кунгуров С. В., Прохоренков В. И., Солнцев А. С., Большаков И. Н. Этиология, патогенез и терапия красного плоского лишая (обзор литературы) // Сибирское медицинское обозрение. 2003. Т. 25, № 1. С. 59–64.
2. Молочков В. А., Прокофьев А. А., Бобров М. А., Переверзева О. Э. Клинические особенности различных форм красного плоского лишая // Рос. журн. кож. и венер. бол. 2011. № 1. С. 30–36.
3. Молочков В. А., Молочков А. В., Переверзева О. Э. К совершенствованию терапии красного плоского лишая // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2011. № 2. С. 7–9.
4. Eisen D., Carrozzo M. Oral lichen planus: clinical features and management // Oral Dis. 2005. Vol. 11 (6). P. 338–349.
5. Katta R. Lichen planus // Am. Fam. Physicians. 2000. Vol. 61. P. 3319–3328.
6. Глазкова Ю. П., Терещенко А. В., Корсунская И. М. Роль отклонений в цитокиновом статусе при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ // Совр. проблемы дерматологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2011. № 6. С. 38–41.
7. Rhodus N. L., Cheng B., Ondrey F. Th1/Th2 cytokine ratio in tissue transudates from patients with oral lichen planus // Mediators Inflamm. 2007 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.downloads.hindawi.com/journal/mi/2007/019854> (дата обращения: 15.12.2010).
8. Yamamoto T., Osaki T. Characteristic cytokines generated by keratinocytes and mononuclear infiltrates in oral lichen planus // J. Invest. Dermatol. 1995. Vol. 104. P. 784–788.

9. Ломоносов К. М., Иванов О. Л., Стенина М. А. Иммунологические признаки прогрессирования процесса у больных красным плоским лишаем // Вестн. дерматол. и венерол. 1994. № 4. С. 34–36.
10. Judich E. A., Maizel R. M. Th1-Th2: reliable paradigm or dangerous dogma? // Immunol. Today. 1997. Vol. 18. P. 387–392.
11. Jautova J., Zelenkova H., Baloghova J. Immunological aspects of lichen ruber planus // 9 th Congress of the EADV: Abstracts. Geneva, 2000. P. 136.
12. Lehman J. S., Tollefson M. M., Gibson L. E. Lichen planus // Int. J. of Dermatol. 2009. Vol. 48 (7). P. 682–694.
13. Шумский А. В., Трунина Л. П. Красный плоский лишай полости рта: монография. Самара: ООО «Офорт», Самарский. мед. институт «РЕАВИЗ», 2004. 162 с.
14. Hantash B. M., Kanzler M. H. The efficacy of tetracycline antibiotics for treatment of lichen planus: an open-label clinical // Br. J. D. 2007. Vol. 156 (4). P. 758–760.
15. Dinu L., Trifu E. R., Georgescu S. R., Anghel A. E. Graham-Little-Piccardi-Lasseur syndrome associating hepatitis B virus // 18 th Congress of the EADV: Abstracts. Berlin, 2009. P. 1357.
16. Tasanen K., Renko M., Kandelberg P., Herva R., Oikarinen A. Childhood lichen planus after simultaneous measles-mumps-rubella and diphtheria-tetanus-pertussis-polio vaccinations // Br. J. of Derm. 2008. Vol. 158 (3). P. 646–648.
17. Kitra-Roussou V. Human herpesvirus 6, 7, 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8) in haematopoietic stem cell transplantation // Haema. 2004. Vol. 7 (1). P. 76–81.
18. Asch S., Goldenberg G. Systemic Treatment of Cutaneous Lichen Planus: An Update // Cutis. 2011. Vol. 87. P. 129–134.
19. Симонова А. В., Хамаганова И. В., Нажмутдинова Д. К. Красный плоский лишай: перспективы нового подхода к терапии и прогнозу // Рос. журн. кожных и венерич. болезней. 2010. № 3. С. 39–41.
20. Клинические рекомендации «Дерматовенерология». Сборник. Под ред. А. А. Кубановой. 4-е издание М.: ДЭКС Пресс, 2010. С. 79–86.
21. Слесаренко Н. А., Малофеева И. С., Фатхулина Л. Ф. Сравнительный анализ клинической эффективности общей ПУВА-терапии и средневолнового узкополосного ультрафиолетового облучения у больных красным плоским лишаем / Санкт-Петербургские дерматологические чтения: мат. IV Росс. науч.-практ. конф. СПб, 2010. С. 134–135.
22. Schwarz T. Photoimmunosuppression // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2002. Vol. 18. P. 141–145.
23. Johnson R., Staiano Coico L., Austin L. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes // Photochem. Photobiol. 1996. Vol. 63 (5). P. 566–571.
24. Saricaoglu H., Karadogan S. K. Narrowband UVB therapy in the treatment of lichen planus // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2003. Vol. 19 (5). P. 265–267.
25. Krutmann J., Honigsmann H., Elmets C. A. Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods. Berlin: Heidelberg, 2009. 447 s.
26. Kobyletzki G., Gruss C., Altmeyer P., Kerscher M. Balneophototherapy of lichen ruber. Personal results and comparison with photochemotherapy modalities employed up to now // Hautarzt. 1997. Vol. 48 (5). P. 323–327.
27. Kerscher M., Volkenandt M., Lehmann P., Plewig G., Rocken M. PUVA-bath photochemotherapy of lichen planus // Arch of Dermatol. 1995. Vol. 131 (10). P. 1210–1211.
28. Монахов С. А. Ультрафиолетовая терапия с восстановительной коррекцией функциональных систем организма при хронических дерматозах: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2012. 51 с.
29. Usatine R. P., Tinitigan M. Diagnosis and treatment of lichen planus // Am family physician. 2011. Vol. 84 (1). P. 53–60.
30. Адаскевич В. П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Медицинская книга, 2004. 200 с.



Первый выбор в терапии
нейропатической боли*

Версатис®

пластырь с 5% лидокаином
РАБОТАЕТ ТАМ, ГДЕ БОЛИТ

ДЛЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ
ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Регистрационное удостоверение № ЛС-001775 от 23.09.2011
Полная информация о препарате в инструкции по медицинскому применению

Произведено «Грюненталь ГмбХ»
Маркетинг и дистрибуция в РФ
ООО «ШТАДА Маркетинг»

STADA
C I S

* 1. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P, EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006 Nov; 13(11):1153–69.
2. <http://work.paininfo.ru/medicine/versatis/world/>
3. Н.Н.Яхно и соавт. РОИБ, Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли, 2008

Патогенетическая и клиническая основа результативности комбинированной терапии больных акне и постакне

Н. В. Кунгуров, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Зильберберг, доктор медицинских наук

А. И. Толстая¹

М. М. Кохан, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ, Екатеринбург

Ключевые слова: аблятивный фракционный термолиз, акне, атрофические рубцы постакне, алгоритм комбинированной терапии.

Акне — самая частая причина формирования рубцов и других эстетических недостатков кожи лица. В настоящее время сформировался термин «постакне», который включает в себя симптомокомплекс вторичных высыпаний, развившихся в результате эволюции различных форм воспалительных акне. Наиболее частыми проявлениями постакне являются: гиперпигментация, патологические рубцы, а также формирование атером и милиумов. Длительность течения воспалительных акне напрямую коррелирует с риском развития постэруптивных изменений кожи, которые формируются до 95,0% случаев, а при некоторых формах акне (папулопустулезной и узловатокистой) у 100% пациентов [1–3].

В современном обществе физическая привлекательность играет немаловажную роль и позволяет достичь значительно большего успеха как в профессиональной деятельности, так и в личной жизни. Сформировавшиеся, порой обезображивающие, последствия акне беспокоят пациентов не меньше, чем активные проявления самого дерматоза, сложно корректируются, требуют дорогостоящего лечения и нередко остаются пожизненно, значительно снижая качество жизни пациентов. Проблема реабилитации таких пациентов все еще остается нерешенной [4, 5].

Всемирным альянсом по лечению акне (Global Alliance acne treatment, GA) к причинам формирования симптомокомплекса постакне относят длительное течение заболевания, глубокие воспалительные элементы (нодулокистозные, шаровидные и пр.), дополнительную их травматизацию самим пациентом (эксориированные акне), поздно начатое или неадекватное лечение.

В патогенезе формирования постакне безусловно имеет значение глубина повреждения: эритема и пигментация являются результатом эпидермальной травматизации, тогда как рубцы — дермальной. Альтерация кожи инициирует каскад реакций течения раневого процесса, которые протекают в три этапа: воспаление, формирование грануляционной ткани и ремоделирование матрикса. Существует два основных типа развития рубцов постакне, определяемых реакцией ткани на воспаление: с избыточным и недостаточным формированием рубцовой ткани. К первому типу относятся гипертрофические и келоидные рубцы (10–20% случаев). Они появляются преимущественно на теле (на верхней и средней трети спины, груди, лопатках, плечах, задней части шеи) и реже на лице (в углах нижней челюсти) и субъективно могут сопровождаться зудом. Келоидные рубцы могут появиться спустя длительное время после повреждения или даже без предшествующей травматизации (спонтанно). Ко второму типу относятся атрофические рубцы (90–80% случаев). Они чаще

формируются на лице и редко встречаются на теле (чаще на верхней части спины). D. Jacob с соавт. предложили разделить их на три подтипа: V-образные (Icepick — «нож для колки льда»), М-образные (Rolling — «ролик») и U-образные (Boxcar — «товарный вагон»). В клинической практике встречаются комбинации вышеперечисленных вариантов, что затрудняет дифференциальную диагностику между ними, поэтому были предложены другие варианты систематизации оценки степени тяжести и эффективности терапии рубцов постакне. Новые более детализированные шкалы разработали в 2006 г. D. Goodman и соавт. (табл. 1) и B. Dreno и соавт. (количественная шкала рубцов постакне на лице ECCA) [6].

В стандартных схемах терапии акне не предусмотрено назначение специальных средств с целью профилактики патологического рубцевания и застойных пигментных пятен, которыми в большинстве случаев может сопровождаться процесс разрешения воспалительных элементов. По этой причине на сегодняшний день оптимальным является раннее и продолжительное лечение активных форм акне, где препаратами первого выбора являются топические ретиноиды в возможной комбинации с антимикробными/антибактериальными и эпителизирующими средствами [2, 6].

Одновременное присутствие воспалительных акне и рубцов постакне значительно осложняет подход к выбору терапии. При наличии воспалитель-

¹ Контактная информация:
anastasia_tolstaya@mail.ru

ных элементов лечение в первую очередь должно быть направлено на обеспечение долгосрочной ремиссии заболевания, в том числе с целью профилактики формирования новых рубцов. Для таких пациентов традиционные методы терапии могут быть дополнены применением химических пилингов, содержащих α - и β -гидроксикислоты, лазерных технологий (PDL, 1320-нм Nd: YAG лазер, 1450-нм диодный лазер). На сегодняшний день самую серьезную доказательную базу эффективности для лечения пациентов с воспалительными акне и рубцами постакне одновременно имеет 1450-нм диодный лазер.

При отсутствии активных акне Всемирным альянсом по лечению акне одобрены лишь различные варианты шлифовок кожи, использование филлеров и некоторые хирургические техники (табл. 2). К шлифовкам относятся химические пилинги, механическая дермабразия, лазерная абляция, селективный, в том числе фракционный, фототермолиз, RF-технологии и электрохирургия. Данные методики показаны при множественных рубцах постакне, расположенных недалеко друг от друга.

Интраэпидермальные и эпидермодермальные химические пилинги трихлоруксусной кислотой (TCA), в том числе в высокой концентрации 50–100% в форме локальных аппликаций (TCA CROSS техника), дают удовлетворительные результаты коррекции макулярных, V-образных и глубоких U-образных рубцов. При этом у пациентов возможно транзитное нарушение пигментации, что определяет необходимость тщательного подбора и подготовки пациентов к процедуре [7].

Механическая дермабразия используется в основном для V-образных и глубоких U-образных рубцов. Эта методика требует длительного и тяже-

Оценочная шкала рубцов постакне (D. Goodmanetal, 2006)		
Оценочная шкала рубцов постакне	Уровень поражения	Клинические проявления
1 балл	Макулярный (пятнистый)	Эритематозные, гипер- или гипопигментные плоские рубцы, не меняющие рельеф кожи, но влияющие на ее цвет
2 балла	Слабый	Слабо выраженные атрофические или гипертрофические рубцы, не различимые на расстоянии 50 и более см, легко маскируемые косметикой, на подбородке у мужчин — тенью отрастающих после бритья волос, при экстрафациальной локализации — естественно растущими волосами
3 балла	Средний	Умеренные атрофические или гипертрофические рубцы, хорошо заметные на расстоянии 50 и более см, плохо маскируемые косметикой, тенью отрастающих после бритья волос или естественно растущими волосами при экстрафациальной локализации; при натяжении кожи атрофические рубцы сглаживаются
4 балла	Выраженный	Выраженные атрофические или гипертрофические рубцы, хорошо заметные на расстоянии более 50 см, плохо маскируемые косметикой, тенью отрастающих после бритья волос или естественно растущими волосами при экстрафациальной локализации; при натяжении кожи атрофические рубцы не сглаживаются
Примечание. Количественная оценка представляет собой сумму баллов, вычисляемую по формуле: $N = \sum A \cdot B$, где A — число баллов, соответствующее уровню поражения; B — множитель, который определяется количеством рубцов определенного уровня поражения: 1–10 элементов — множитель 1; 11–20 элементов — 2; более 20 элементов — 3.		

лого восстановления пациента, весьма болезненна, может спровоцировать развитие гипертрофических или келоидных рубцов, милиумов, необратимое нарушение пигментации. Микродермабразия более поверхностна, легче переносится, но не способна показать столь хорошие результаты. Нидлинг, осуществляемый при помощи дермальных роллеров — устройств, напоминающих мезороллеры, сопоставим по эффективности с микродермабразией, к тому же обладает еще меньшим риском развития осложнений [8].

Хирургические методики показывают хорошие результаты при коррекции всех видов атрофических рубцов, осо-

бенно V- и M-образных. Применяются в основном три техники: субцизия, punch-эксцизия и punch-элевация. К минусам метода можно отнести травматичность, болезненность процедур, риск транзитного нарушения пигментации [8, 9].

Доминирующую нишу в коррекции атрофических рубцов постакне занимает лазерная терапия. Показанием для нее являются U- и M-образные рубцы, глубокие V-образные рубцы менее подвержены коррекции. Наиболее признанной в этой области считается аблятивная шлифовка CO₂-лазером, позволяющая достигать клинического улучшения атрофических рубцов на 50–81% уже после пер-

Методы лечения атрофических рубцов постакне (по материалам The Global Alliances to Improve Outcomes in Acne Group, 2009)			
Подтипы рубцов постакне	V-образные (Icepick)	M-образные (Rolling)	U-образные (Boxcar)
Методы лечения	Хирургическое лечение (особенно для глубоких рубцов) Лазерная шлифовка/ дермабразия (много рубцов, расположенных вместе) Локальный TCA-пилинг	Комбинированная терапия: хирургическое лечение ± филлинг + микродермабразия + глубокий локальный TCA-пилинг	Поверхностные: ≤ 3 мм в диаметре — лазерная шлифовка; > 3 мм в диаметре — лазерная шлифовка ± хирургическое лечение Глубокие: Хирургическое лечение Фракционный фототермолиз (глубокий или поверхностный) Дермабразия CO ₂ -лазерная шлифовка

вой процедуры. CO₂-лазер относится к аблятивным, он испускает энергию высокой плотности, которая vaporизирует ткани с поверхности кожи (зона абляции) и в отличие от эрбиевого лазера (Er: YAG, 2940 нм) дополнительно формирует область термального повреждения (зоны карбонизации, коагуляции и термической стимуляции). Эффективность данного вида шлифовки нарастает за счет стимуляции коллагеногенеза и ремоделирования кожи в течение нескольких месяцев после процедуры. В то же время риск развития осложнений: инфекционно-воспалительного процесса, длительной эритемы, рубцевания, дисхромий — велик, но при высоком профессионализме врача метод позволяет достигнуть наилучших результатов [10, 11].

Применение неаблятивных лазеров (Nd: YAG, Er: YAG, Er: Glass, 1450-нм диодный лазер, PDL и другие) за счет термического повреждения дермы без vaporизации эпидермиса сопровождается значительно меньшим числом побочных эффектов и поэтому практически не требует реабилитации пациента после процедуры. Однако эффективность этой методики уступает аблятивным лазерам [12].

Современная концепция фракционного фототермолиза (ФТ) преобразила лазерную хирургию, позволив добиваться коагуляции дермы без значительного повреждения эпидермиса, снижая таким образом риск рубцевания, гипопигментации и время восстановительного периода [4, 10]. В ходе процедуры в коже формируются микротермальные лечебные зоны, на месте которых в последующем запускается каскад реакций асептического воспаления, приводящий к ремоделированию структур дермы. Эффективность коррекции рубцов обусловлена как прямым термическим, так и опосредованным гистохимическим действием (синтез белков теплового шока, факторов роста и др.) [12, 13]. Установлено, что в процессе терапевтического воздействия ФТ гистологическая и ультраструктурная картина рубцовой ткани характеризуется улучшением микроциркуляции и трофики; увеличением числа фибробластов и усилением их функциональной активности; разрыхлением коллагеновых пучков и волокон при сохранности фибрилл. При ультразвуковом сканировании атрофических рубцов наблюдается значительное достоверное снижение акустической плот-

ности рубцовой ткани и увеличение толщины дермы; при кутометрии — повышение эластичности кожи. Субъективная оценка эффективности аблятивного ФТ (АФТ) при коррекции рубцов постакне показала улучшение на 26–50% у 100% пациентов, при этом удовлетворенность результатом коррелировала с увеличением мощности и количества процедур. Цифровой профилометрический анализ установил, что у всех пациентов было статистически значимое уменьшение глубины рубцов постакне, которое варьировало от 43,0% до 79,9%. Из побочных эффектов отмечена поствоспалительная гиперпигментация, наиболее часто встречающаяся при высоких фототипах кожи [14, 15].

В настоящее время АФТ является одним из самых перспективных методов коррекции рубцовых изменений кожи, в том числе в комбинации с другими методиками. В то же время высказывается мнение о целесообразности предшествующей подготовки топическими ретиноидами при различного вида шлифовках, что позволяет сократить сроки восстановительного периода и уменьшает частоту побочных эффектов и осложнений [10].

Единого согласованного мнения специалистов по ведению пациентов с рубцами постакне пока не существует. Актуальной остается задача разработки комплексного метода единовременной терапии как воспалительных акне, так и симптомокомплекса постакне.

Материалы и методы исследования

На базе ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ было проведено рандомизированное контролируемое исследование клинической эффективности и безопасности применения АФТ для коррекции атрофических рубцов постакне у пациентов с папулопустулезной формой акне легкой и средней степени тяжести. В исследовании принимало участие 60 пациентов с I–III фототипом кожи по Фитцпатрику, количество мужчин и женщин составило 6 (10,0%) и 54 (90%) соответственно, средний возраст пациентов — 31 год. Пациенты были разделены на три сопоставимые по полу, возрасту и клиническим проявлениям группы (по 20 человек). В первой группе проводилось последовательное лечение с помощью АФТ (курс из трех процедур с интервалом в 1–2 месяца), затем топическими ретиноидами (адапален) в те-

чение 12 недель; во второй — наоборот, сначала топическими ретиноидами (12 недель), а затем АФТ (курс из трех процедур с интервалом в 1–2 месяца), в третьей группе проводилось сплит-исследование эффективности различных параметров лазерной обработки. Процедуры АФТ проводились под действием топической аппликационной анестезии на аппарате SmartXide DOT CO₂ (РУ № ФСЗ 2008/01899). При этом оценивались фотодокументация, результаты корнео-, тева-, себу- и мексаметрии, ультрасонографических и профилометрических исследований кожи до и через 1 месяц после каждой процедуры. Анализ эффективности основывался на субъективной и экспертной оценке независимого специалиста по динамическим балльным аналоговым шкалам.

Результаты и их обсуждение

В результате исследования показано, что АФТ хорошо переносится, не ухудшает течение воспалительных папулопустулезных акне: по результатам экспертной оценки АФТ позволил улучшить состояние кожи за счет уменьшения выраженности клинических проявлений акне у 37,3%, 44,4%, 47,2% пациентов соответственно после 1–3 процедур. Наибольшую клиническую эффективность АФТ показывает при коррекции дисхромий кожи, что позволяет достичь значимых клинических результатов уже после первой процедуры. Наилучший клинический эффект (улучшение на 51–75% и более) при коррекции атрофических рубцов постакне достигается после третьей процедуры АФТ. Эффект АФТ носит кумулятивный характер и нарастает с каждой последующей процедурой. При оценке пациентом эффективности АФТ по 10-балльной шкале общий уровень удовлетворенности после трех процедур составил 8,3 (ДИ 6,7; 10,0) балла. При назначении топических ретиноидов после курса процедур АФТ наблюдалось улучшение регенерации кожи и потенцирование эффекта коррекции атрофических рубцов (рис. 1 и 2).

На основании оценки эффективности и безопасности АФТ в сочетании с топическим ретиноидом разработан алгоритм комбинированной терапии больных акне и постакне (заявка на патент № 2013503545 от 10.09.2013 г.) (рис. 3). Пациентам с комедональной или папулопустулезной формой акне легкой степени тяжести,

а также с атрофическими рубцами постакне I–II степени и поствоспалительной гиперпигментацией целесообразно с целью максимально быстрой коррекции постэруптивных изменений кожи провести курс из 1–2 процедур АФТ с интервалом 30–45 дней и затем по окончании восстановительного периода назначить курс топического ретиноида сроком на 3 месяца и более, при появлении воспалительных элементов подключить топические антибактериальные/противомикробные препараты. Пациентам с атрофическими рубцами постакне III–IV степени вне зависимости от степени тяжести папулопустулезных акне для стимуляции процесса ремоделирования рубцовой ткани и пилосебационного комплекса рационально на первоначальном этапе провести 3 процедуры АФТ. При этом интервал между процедурами должен постепенно увеличиваться с 1 до 1,5 и 2 месяцев соответственно.

По окончании восстановительного периода на 6 и более месяцев назначается курс топического ретиноида в сочетании с антибактериальными/противомикробными препаратами. При необходимости дальнейшей коррекции атрофических рубцов через 6–8 месяцев проводятся повторные курсы процедур АФТ (2–3 с интервалом 30–60 дней) с последующим назначением топического ретиноида. Пациентам с папулопустулезными акне средней степени тяжести и незначительными проявлениями симптомокомплекса постакне (атрофические рубцы постакне I–II степени, поствоспалительная гиперпигментация) терапию рекомендуется начинать с применения топического ретиноида в течение минимум 3 месяцев, при достижении клинически значимого улучшения проводится курс АФТ (2–3 процедуры с интервалом 30–60 дней). После этого для стабилизации эффекта и достижения полной ремиссии повторно назначается курс топического ретиноида с возможной комбинацией с антибактериальными/противомикробными средствами сроком минимум на 6 месяцев.

Процедуры АФТ проводятся под местной аппликационной анестезией, при высокой болевой чувствительности пациента перед процедурой возможно парентеральное введение обезболивающих препаратов. В ранний восстановительный период (0–7 дней) назначается системная этиологическая противогерпетическая терапия за 2 дня

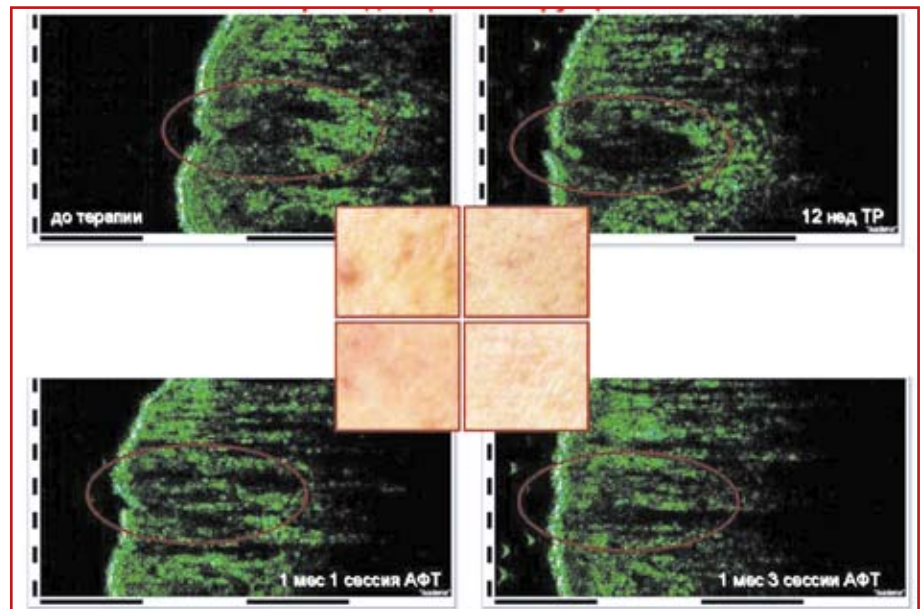


Рис. 1. Динамика ультрасонографических показателей ремоделирования рубцов после процедур аблятивного фракционного фототермолиза. На фоне проводимой терапии наибольший эффект отмечался после третьей сессии АФТ. Зафиксировано уменьшение глубины рубцов в среднем на 51,5% и гомогенизация структуры дермы

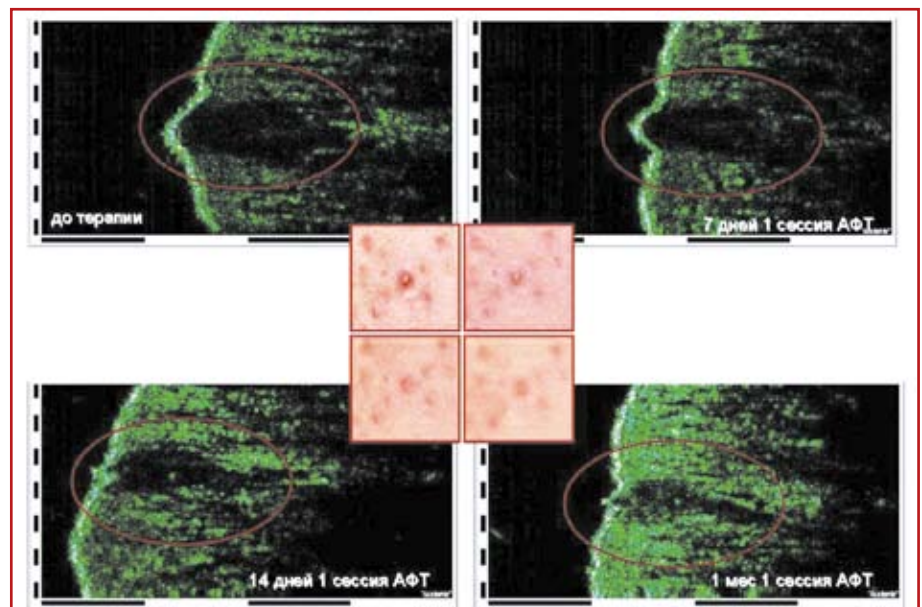


Рис. 2. Динамика ультрасонографических показателей регресса акне после процедуры аблятивного фракционного фототермолиза. Зафиксировано более быстрое созревание гнойно-некротического стержня (менее 7 дней), формирование перивоспалительного инфильтрата с исходом в нежный атрофический рубец

до и 3 дня после процедуры (общий курс 5 дней), антигистаминный препарат в течение 5 дней, водный раствор антисептика, топический антибактериальный, эпителизирующий препараты, со вторых суток увлажняющий крем по типу кожи, фотопротекторы (солнцезащитный фактор (Sun Protection Factor, SPF) более 30). Уход за кожей в поздний восстановительный период (7-е — 30-е/60-е сутки) включает:

увлажняющее и очищающее средство по типу кожи, эпителизирующий препарат, фотопротекторы (SPF более 30) в течение минимум 2 месяцев после последней процедуры.

Выводы

Таким образом, разработанный алгоритм комбинированной терапии учитывает дифференцированный подход назначения лечения пациентам в зави-

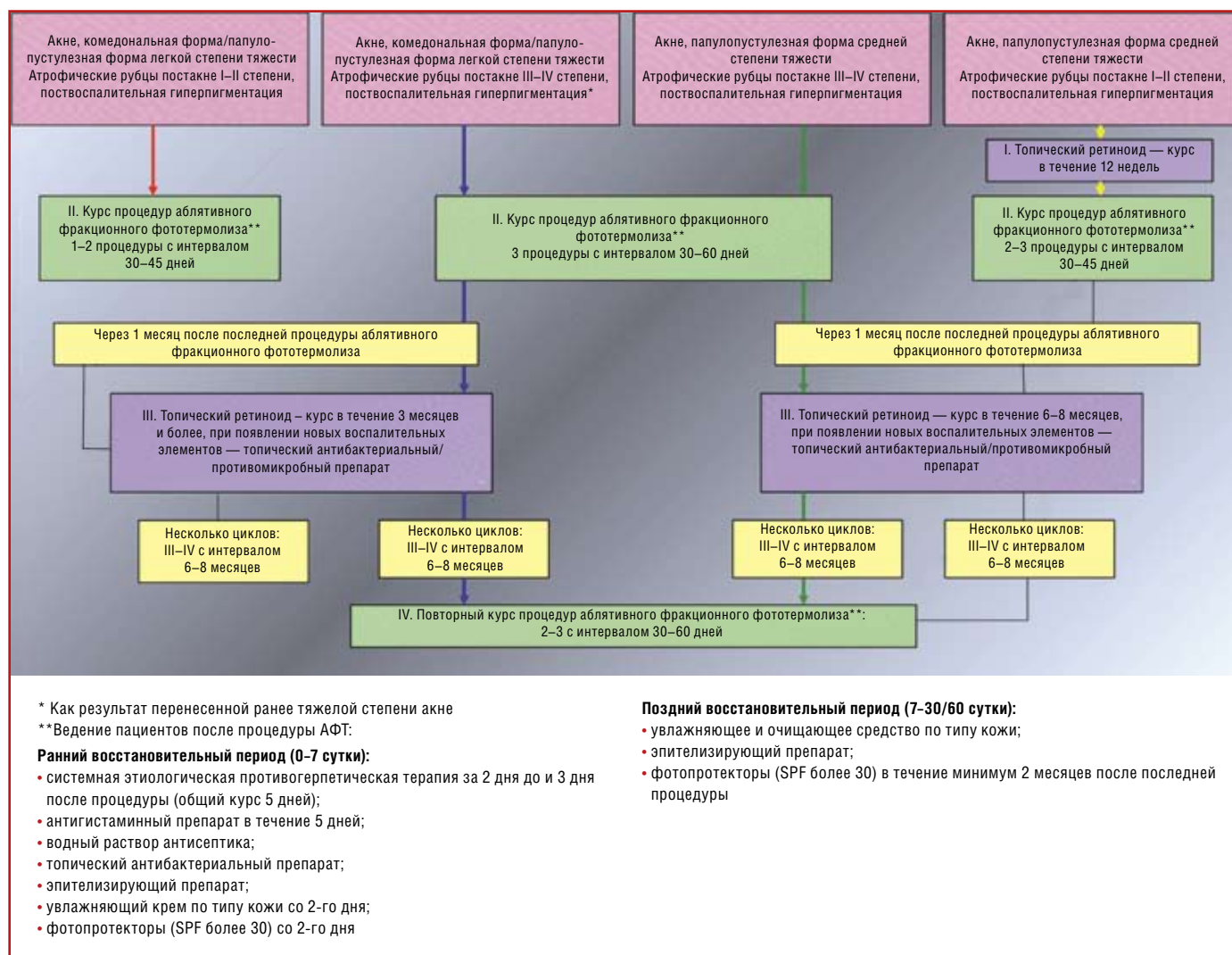


Рис. 3. Алгоритм комбинированной терапии больных акне и постакне

симости от тяжести клинических проявлений акне и атрофических рубцов постакне и определяет частоту, кратность и последовательность применения АФТ и топического ретиноида. Также в предложенной схеме определен объем системной и топической терапии в различные сроки восстановительного периода после АФТ. Это позволило обоснованно расширить показания к применению АФТ с целью коррекции атрофических рубцов постакне при наличии папулопустулезных акне. ■

Литература

1. Ахтямов С. Н. Практическая дерматокосметология. Акне, рубцы постакне и акнеиформные дерматозы. М.: Медицина, 2010.
2. Руководство по дерматокосметологии / Под ред. Аравийской Е. Р. и др. СПб: Издательство Ф, 2008.
3. Шабардина О. В., Кохан М. М. Фармакоэкономический анализ различных методов терапии тяжелых форм

- акне // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010. № 1. С. 60–66.
4. Лазеро- и светолечение / Под ред. Голдберг Д. Д. Т. 2. М.: Рид Элсивер. 2010.
5. Goodman G. Acne and acne scarring — the case for active and early intervention // Aust Fam Physician. 2006. Vol. 35 (7). P. 503–504.
6. Thiboutot D. et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group // J Am Acad Dermatol. 2009. Vol. 60. P. 1–50.
7. Khunger N. et al. Evaluation of CROSS technique with 100% TCA in the management of ice pick acne scars in darker skin types // J Cosmet Dermatol. 2011. Vol. 10 (1). P. 51–57.
8. Fabbrocini G. et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment // Dermatol Res Pract. 2010. doi: 10.1155/2010/893080.
9. Rivera A. E. Acne scarring: A review and current treatment modalities // J Am Acad Derm. 2008. Vol. 59 (4). P. 659–676.
10. Wallia S. et al. Prolonged clinical and histologic effects from CO₂ laser resurfacing of atrophic acne

- scars // Dermatol Surg. 1999. Vol. 25. P. 926–930.
11. Tierney E. P. et al. Fractionated CO₂ laser skin rejuvenation // Dermatol Ther. 2011. Vol. 24 (1). P. 41–53.
12. Корчажкина Н. Б. и др. Коррекция атрофических рубцов кожи лица метом фракционной абляции // Клиническая и экспериментальная дерматокосметология. 2011. № 3. С. 15–20.
13. Prignano F. et al. Фракционный CO₂ лазер: новая терапевтическая система для фотомодуляции и ремоделирования кожи и продукции цитокинов при репарации // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 3. С. 153–160.
14. Manuskiatti W. et al. Efficacy and safety of a carbon-dioxide ablative fractional resurfacing device for treatment of atrophic acne scars in Asians // J Am Acad Derm. 2010. Vol. 63 (2). P. 274–283.
15. Кунгуров Н. В., Толстая А. И., Зильберберг Н. В., Голиков М. Ю. Современные методы коррекции рубцов постакне. Обзор литературы // Уральский медицинский журнал. 2011. № 8. С. 97–104.



Инновационная программа лечебно-косметического ухода — от ретенционного до воспалительного акне

Е. С. Снарская, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: взрослая ретенционная кожа, лечебно-профилактический уход, вульгарные угри, акне, лечебный уход за кожей.

Общевой тенденцией последних десятилетий является преобладание легких и среднетяжелых клинических форм вульгарных угрей (акне) в общей структуре заболевания [1–3].

По данным американских исследователей вульгарные угри встречаются у 18,4% женщин и 8,3% мужчин [4, 5].

По мере взросления распространенность акне растет [6], так у многих (36%) акне встречается уже после 18 лет, причем в клинической картине заболевания из всего многообразия клинико-морфологических вариантов преобладают смешанные формы (60%), сочетающие воспалительные и невоспалительные элементы.

Клинико-морфологические варианты акне:

- I. Невоспалительные акне (acne punctata):
1. Комедоны (acne comedonica):
 - закрытые (белые);
 - открытые (черные).

— открытые (черные).

2. Милиумы (микрокомедоны).

II. Воспалительные акне:

1. Папулезные (acne papulosa).
2. Пустулезные (acne pustulosa).
3. Индуративные (acne indurata).
4. Флегмонозные (acne phlegmonosa).
5. Конглобатные (acne conglobata).
6. Узловато-кистозные (acne nodulocystica).
7. Тропические (acne tropicalis).
8. Некротические (acne necrotica).
9. Молниеносные (acne fulminans).
10. Инверсные (acne inversa).
11. Акне-тетрада (acne-tetrada).

Кроме того, отмечено, что пациенты мужского пола, как правило, имеют высокий уровень заболеваемости акне в возрасте до 16 лет, а пациентки — после 23 лет [6–8]. Невоспалительная форма характеризуется наличием открытых и закрытых комедонов, множественных атером и милиумов (микрокомедонов) и часто сочетается с эпизодическим появлением нескольких воспалительных элементов, что клинически определяется как смешанная форма акне. Процесс локализуется преимущественно на коже лица, спины и в зоне декольте. Лечение подобных форм акне у взрослых требует особого подхода, так как имеет ряд особенностей: прежде всего оказывает выраженное неблагоприятное влияние на психоэмоциональный и социальный статус, так как большая часть пациентов уже достигла профессиональных высот. Для достижения оптимального эффекта этим пациентам рекомендуется комплексный режим, сочетающий элементы стандартной терапии с дополнительной активной, часто индивидуально подобранной топической терапией лечебно-косметическими средствами. Важным обстоятельством является уровень приверженности к терапии, который следует повышать и поддерживать информированием пациентов о правильном применении средств лечебной косметики и ожидаемых результатах терапии.

В последние годы были детализированы некоторые патогенетические аспекты угревой болезни. Так, показано, что ключевую роль в воспалении играет лейкотриен B_4 (LTB_4), синтез которого катализируется 5-липоксигеназой и лейкотриен- A_4 -гидролазой, усиливаясь под действием провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли (ФНО). LTB_4 вызывает активацию нейтрофилов, моноцитов и ацидофильных гранулоцитов, что продлевает воспаление ткани [9]. LTB_4 является лигандом рецептора активатора пролиферации пероксисом фактора транскрипции, принимающих участие в дифференцировке клеток сальных желез [9], что в свою оче-

редь создает предпосылки для развития патологического фолликулярного гиперкератоза, который в свою очередь создает и поддерживает благоприятные анаэробные условия для развития *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). Поскольку *P. acnes* практически не доступны для нейтрофилов и моноцитов человека, то способность врожденного иммунитета подавлять возбудителя является главным инструментом немедленного ответа организма на увеличение активности *P. acnes*. Нарушение реализации механизмов врожденного иммунитета в данном случае приводит к выработке большого количества провоспалительных цитокинов, миграции моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в ткани, окружающих сальную железу, запуская каскад иммунных реакций, длительно поддерживающих воспалительный процесс [10, 11]. *P. acnes* через лиганды особых toll-подобных рецепторов (TLR-2) активируют макрофаги в сальных фолликулах и моноциты крови, стимулируют продукцию интерлейкина-8 (ИЛ-8) и ИЛ-12, продуцируют ферменты, расщепляющие триглицериды кожного сала на свободные жирные кислоты, раздражающие фолликулярные клетки. Экспрессия антимикробных пептидов себоцитов и кератиноцитов повышается. Таким образом становится очевидным, что нарушения в опосредуемых TLR реакциях могут приводить к нарушению процессов регуляции воспаления и повышенной восприимчивости организма к инфекции [10, 11].

Терапевтическая стратегия при вульгарных акне хорошо известна и должна быть ориентирована на купирование острого воспалительного процесса в кратчайшие сроки, с обязательным учетом морфотипа кожи, пола, возрастных особенностей и сопутствующих заболеваний. Важным условием успешной терапии является соблюдение комплаенса, ориентированного на личностные, социальные и профессиональные обстоятельства пациентов [12–16]. В настоящее время противогревые медикаментозные средства (системные и топические препараты, действующие на один или несколько

патогенетических факторов) широко представлены и эффективно применяются согласно методическим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи [17]. Однако вопросам регулярного лечебно-косметического ухода за жирной, ретенционной кожей уделяется недостаточное внимание, при этом в целом ряде случаев применение адекватного лечебного ухода на ранних этапах развития заболевания имеет определяющее значение и может привести к нормализации процессов салоотделения и регрессу единичных элементов акне [18–20]. Стоит подчеркнуть необходимость комплексного и аналитического подхода к оценке состояния кожи, длительного наблюдения и контроля за регулярностью процедур ухода в домашних условиях. На практике выявляется крайне низкий уровень информированности населения о правилах и средствах ежедневного ухода за проблемной кожей, которыми располагает аптечная сеть.

Одной из наиболее эффективных лечебно-косметических линий, использующих последние научные открытия, является гамма средств Huseac (Исеак), разработанная лабораторией Uriage (Франция), продукты которой предназначаются как для лечебного ухода за воспалительной жирной и комбинированной кожей, так и для восстановления нормальной физиологии кожи в процессе длительной терапии системными препаратами. Это полноценная система лечебного ухода с эксклюзивными формулами, созданная ведущими дерматологами на основе минеральной термальной воды, среди основных действующих компонентов которой — инновационный запатентованный TLR2-регулирующий комплекс, оказывающий раннее противовоспалительное действие; эксклюзивный запатентованный комплекс Церастерол-2F, восстанавливающий липиды базальной мембраны эпидермиса; усиленный комплекс альфа-гидроксикислот (АНА) (содержание 18%) в сочетании с липофилизированной бета-гидроксикислотой (ВНА), оказывающий интенсивное контролируемое по времени кератоли-

тическое действие; экстракт солодки вздутой, обладающей выраженным себоредуцирующим действием, пироктон оламин, снижающий колонизацию *P. acnes*; себосомы® (кипрея), регулирующие выделение себума; термальная вода Урьяж, которая увлажняет и успокаивает ретенционную кожу. Все компоненты этой линии оптимально подобраны и дополняют друг друга, бережно ухаживая за кожей, способствуя регрессу как островоспалительных элементов акне, так и препятствуя образованию новых, активно профилируя развитие гиперкератинизации и нормализуя процесс выделения кожного сала.

Лечебные средства Исеак представлены многокомпонентной гаммой, в которую входят очищающий гель, очищающий лосьон, отшелушивающая маска-гоммаж, средство для матирующего ухода, средство для противовоспалительного ухода Исеак А.И., эмульсия К¹⁸ — уход против ретенционных акне, средство для восстанавливающего и успокаивающего ухода и две солнцезащитные эмульсии с SPF30 и SPF50, которые хорошо известны и являются обязательными компонентами терапевтических маршрутов пациентов с вульгарными угрями различного возраста [10, 11].

Лечебный уход против ретенционных акне и воспалительных элементов

Дерматологами компании разработан инновационный подход к терапии смешанных форм акне у взрослых. Особого внимания заслуживают новые продукты «специфического ухода», которые могут использоваться в качестве монотерапии в случаях смешанной и ретенционных форм и периодических акне у взрослых женщин и/или эффективно сопровождать медикаментозную терапию. В этих случаях эффективно комплексное применение двух продуктов — Исеак К¹⁸ и Исеак А.И.

Новинкой серии является крем Исеак К¹⁸, представляющий собой средство, обеспечивающее активный уход с усиленным комплексом АНА, содержание которых достигает 18%,

в сочетании с липифилизованной ВНА. Комплекс гидроксикислот представлен сбалансированным сочетанием альфа-кислот (2% яблочной кислоты и 10% концентрации ее эфиров и гликолатом аргинина в 6% концентрации) и дополнен липифилизованной бета-гидроксикислотой. Подобная формула продукта отличается хорошей переносимостью, так как концентрация кислот не превышает эпидермального порога раздражения кожи и обеспечивает интенсивное контролируемое по времени кератолитическое действие, так как активные компоненты, постепенно высвобождаясь, оказывают устойчивый клинический эффект при ретенционных и невоспалительных акне.

Усовершенствованная формула Исеак А.И., содержащая TLR2-регулирующий комплекс с выраженным противовоспалительным действием, дополнена активным натуральным растительным себоредуцирующим компонентом — экстрактом солодки вздутой, полученной из лекарственного растения семейства бобовых.

Себоредуцирующее действие солодки вздутой открыто Лабораториями Урьяж. Экстракт действует на андрогеновые рецепторы и 5-альфа-редуктазу, что по эффективности в экспериментах *in vivo* сопоставимо с изотретиноином. Это делает возможным уменьшение объема сальной железы на 14,3% и количества себума в ней уже через 8 дней применения (рис. 1–4). Эффективность продуктов клинически подтверждена и при регулярном применении Исеак К¹⁸ для ухода за ретенционной кожей в течение 2 месяцев, отмечается клинически значимое уменьшение количества комедонов (закрытых) на 39%, а через 3 месяца — до 56%, при этом регресс микрокист более значим к концу 3 месяцев применения, при этом уровень продукции себума снижался до 24% (по данным себометрии).

Эффективность нового продукта Исеак А.И. уже через 1 месяц подтверждалась значительным регрессом воспалительных папул и пустул на 21–36%, который через 3 месяца достигал 45%. Клинически пациенты отмечают значительное уменьшение полиморфных элементов и отсутствие

тенденции к появлению свежих воспалительных элементов, а также качества кожи (нормализация жирности, влажности, цвета кожи). Подобные клинические результаты сопоставимы с применением изотретиноина и позитивно влияют на психоэмоциональную сферу, способствуя улучшению качества жизни.

При отсутствии воспалительных элементов и комедонов, жалоб на жирный блеск и нездоровый цвет лица можно порекомендовать использовать матирующее средство Исеак МАТ. Это средство содержит специальный запатентованный комплекс Pore Refinyl®, который сужает поры, а также экстракт солодки вздутой, обеспечивающий уменьшение продукции себума, таким образом, действуя на первопричину блеска. Средство увлажняет и успокаивает кожу благодаря содержанию глицерина и термальной воды Урьяж. Оно служит прекрасной основой под макияж, обладает очень легкой текстурой и приятным ароматом.

Учитывая наш положительный опыт применения лечебно-косметической линии Исеак в комплексной терапии 15 пациентов акне легкой и средней степени тяжести и у 15 пациентов в качестве лечебного ухода за смешанными и ретенционными акне, рекомендуем следующую комплексную программу ухода препаратами серии за взрослой, жирной кожей с проявлениями ретенционных и смешанных акне.

Очищение кожи

Для очищения используются средства, не содержащие щелочных компонентов и спиртов и, следовательно, не нарушающие pH-баланс и микрофлору кожи.

Уход за любой кожей начинается с проведения ежедневных гигиенических процедур, и с этой целью целесообразно регулярное применение специальных очищающих средств, в частности, полноценный уход обеспечивает гелеобразная форма продукта. Мягкий очищающий гель Исеак, содержащий сбалансированные и гипоаллергенные компоненты: экстракт эпидермиса, пироктон оламин, гликоколь, термальную воду Урьяж, благодаря которым нор-

мализуются процессы секреции себума, удаляется избыток жировых отложений и обеспечивается антибактериальное действие. Гель может эффективно использоваться и для гигиенического ухода за кожей волосистой части головы. Регулярное применение этих средств обеспечивает ультрамягкое и глубокое очищение смешанной и жирной кожи от загрязнений и уменьшает ощущения дискомфорта, отлично подготавливает кожу для дальнейшего использования средств по уходу и не способствует развитию себореи.

Альтернативой очищению с помощью воды и геля служит очищающий лосьон, который мягко очищает, оздоравливает и матирует кожу. Этот лосьон, не требующий смывания, содержит особый комплекс anti-pollution, экстракт кипрея, гликоколь и термальную воду Урьяж. Лосьон мягко очищает кожу, эффективно удаляя загрязнения без нарушения баланса микрофлоры, и не содержит спирта и мыла. Лосьон оптимально подходит для снятия макияжа для людей с жирной кожей и клиническими проявлениями смешанной формы и ретенционных акне. Легко снимает избыток жировых отложений, обладает антибактериальным действием и эффективно защищает кожу от загрязнений окружающей среды. Используется 1–2 раза в день (утро и вечер). Термальная вода в составе лосьона успокаивает, увлажняет, повышает защитные свойства кожи и возвращает чувство комфорта.

Завершающим этапом в ежедневном уходе является применение одного из уходов линии Исеак — Исеак матирующий уход, эмульсия K¹⁸ или Исеак А. I., о которых уже говорилось выше. Каждый из них имеет свои особенности и показания. Любое средство ухода наносится на предварительно очищенную кожу утром и/или вечером на все лицо, избегая контакта с глазами.

Нормализация пересушенной кожи

Известно, что длительное применение целого ряда медикаментозных средств для лечения акне часто приводят к появлению локального раздражения кожи, сухости и поврежде-

нию водно-липидной мантии кожи. В подобных случаях эффективно специальное средство Исеак восстанавливающий успокаивающий уход, содержащее запатентованный комплекс Церастерол-2F, способный проникать в микроструктуру рогового слоя кожи и эффективно восстанавливать физиологию и укреплять защитные функции кожи. Это средство для ухода содержит также фитосквалан, масло карите и обогащено термальной водой Урьяж. Средство обладает успокаивающими и увлажняющими свойствами, возвращает коже комфорт. Благодаря легкой текстуре быстро впитывается, обеспечивая долговременное увлажнение в течение 8 часов, может использоваться в качестве основы под макияж. Применяется 1–2 раза в день после процедур очищения препаратами серии Исеак. Средство Исеак восстанавливающий успокаивающий уход может также применяться в случаях раздраженной и поврежденной кожи в результате климатической агрессии у пациентов со смешанной и жирной кожей.

Гамма средств Исеак, разработанная на основе новых и эксклюзивных компонентов, специально предназначена для полного специфического ухода за комбинированной кожей с клиническими проявлениями различных форм акне. Все средства линии прошли клинические испытания, в результате которых была подтверждена их высокая эффективность и переносимость.

Таким образом, включение инновационных средств ухода за кожей Исеак в комплексную терапию смешанных и ретенционных акне у взрослых пациентов в качестве ежедневного лечебного ухода является целесообразным и эффективным, что значительно уменьшает время терапии, снижает вероятность рецидива и улучшает качество жизни больных. ■

Литература

1. Brown S. K., Shalita A. R. Acne vulgaris // Lancet. 1998; 351: 1871–1876.
2. Zouboulis C. C. Acne: Current aspects on pathology and treatment // Dermatol Exp. 1999; 1: 6–37.
3. Crooks S. W., Stockley R. A. Leukotriene B4 // Int J

Biochem Cell Biol. 1998; 30: 173–178.

4. Goulden V., Clark S. M., Cunliffe W. J. Post-adolescent acne: a review of clinical features // Br J of Dermatol. 1997; 136: 66–70 [PubMed].
5. Collier C. N., Harper J. C., Cantrell W. C. The prevalence of acne in adults 20 years and older // J Am Acad Dermatol. 2008; 58: 56–59 [PubMed].
6. William C. et al. // Am J Dermatol. 2006; 7, 281–290.
7. Cunliffe W., Gould D. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults // Br Med J. 1979; 26: 931–935 [PMC free article]. [PubMed].
8. http://www.infox.ru/03/Cosmetology/2009/09/15/Pryyshci___dyelo_sy_e.phtml.
9. Zhu Y. I., Stiller M. J. Preview of potential therapeutic applications of leukotriene B4 inhibitors in Dermatology // Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2000; 13: 235–245.
10. Снарская Е. С., Кряжева С. С., Лавров А. А. Инновационный комплекс TLR 2-Regul в комплексной терапии дерматозов с высоким риском инфицирования: себорейного дерматита и акне // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 3, с. 28–31.
11. Снарская Е. С. Роль толл-подобных рецепторов (TLR), активаторов врожденного иммунитета в патогенезе ряда дерматозов // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 2. С. 47–50.
12. Бурицева Г. Н., Сергеев В. Ю., Свечникова Е. В., Сергеев А. Ю. // Клиническая дерматология и венерология. 2012. № 2. С. 92–100.
13. Львов А. Н. // Российские аптеки. 2010. № 16. С. 30–32.
14. Потеев Н. Н. Акне и розацеа. М.: «Издательство БИНОМ», 2007. 14 с.
15. Голоусенко И. Ю. // Клиническая дерматология и венерология. 2010. № 5. С. 52–54.
16. Webster G. // J. Am. Acad. Dermatol. 2008. Vol. 5. P. 704–705.
17. Монахов С. А., Иванов О. Л. Акне. Этиопатогенез. Клиника. Терапия. Методическое пособие для врачей. М., 2012.
18. Халдин А. А., Мареева Е. Б., Скворцова А. И. Патогенетические подходы к терапии вульгарных угрей // Росс. журн. кож и вен. Болезней. 2012, 3, с. 34–37.
19. Адаскевич В. П. Акне вульгарные и розовые. М., 2005. С. 60–116.
20. Аравийская Е. Р. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности // Лечащий врач. 2003. № 4. С. 4–6.



URIAGE

EAU THERMALE

ИСЕАК

Специфические средства ухода,
воздействующие **на источник**
возникновения акне

ИСЕАК K¹⁸

РЕТЕНЦИОННЫЕ АКНЕ

Уменьшает количество закупоренных пор,
выравнивает рельеф кожи, матирует
Уменьшает выделение себума

18% АНА

ИСЕАК А.И.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ АКНЕ

Быстро снимает воспаление
Препятствует появлению новых
воспалительных элементов
Уменьшает выделение себума

TLR2-Regul

Инновационный
противовоспалительный
комплекс



URIAGE

EAU THERMALE

Source of Care

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

Возможные причины лихорадки, сопровождающей инфекционные и соматические заболевания*

Таблица

Симптомы	Причина
Лихорадка + геморрагическая сыпь	Бактериемия (менингококковая, гемофильная, стафилококковая инфекции) Геморрагические лихорадки Цитомегаловирусная инфекция (врожденная) Геморрагический васкулит Острый лейкоз Гипопластическая анемия
Лихорадка + сыпь мелкоточечная	Стафилококковая инфекция со скарлатиноподобным синдромом Экстраинтестинальный иерсиниоз
Лихорадка + сыпь мелкоточечная + «земляничный» язык	Скарлатина Болезнь Kawasaki
Лихорадка + пятнисто-папулезная сыпь	Корь Вирусная инфекция Эпштейна–Барр Энтеровирусная экзантематозная лихорадка
Лихорадка + розеолезная или мелкая пятнисто-папулезная сыпь	Краснуха Внезапная экзантема (герпес 6-го типа)
Лихорадка + «нашлепанные» щеки + кружевная эритема	Парвовирусная инфекция B19
Лихорадка + везикулярная сыпь	Герпетическая инфекция кожи Ветряная оспа
Лихорадка + везикулярный фарингит + везикулярная сыпь в области дистальных отделов конечностей	Энтеровирусная инфекция
Лихорадка + афтозный стоматит	Герпетическая инфекция полости рта Гипо- и аплазия костного мозга
Лихорадка + везикулярный фарингит	Энтеровирусная инфекция
Лихорадка + шумное дыхание	Острый обструктивный ларингит Эпиглоттит Заглоточный абсцесс
Лихорадка + лимфаденопатия	Токсоплазмоз Цитомегаловирусная инфекция Вирусная инфекция Эпштейна–Барр Острая ВИЧ-инфекция Туляремия Туберкулез Острый лейкоз Лимфогранулематоз Неходжкинские лимфомы Саркоидоз Гистиоцитоз
Лихорадка + головная боль + очаговые и/или менингеальные симптомы	Менингит и/или энцефалит Брюшной тиф
Лихорадка + афтозный стоматит + везикулярная сыпь в области дистальных отделов конечностей	Ящур

Ю. Б. Белан, М. В. Старикович. Лихорадка в педиатрической практике // Лечащий Врач. 2013. № 10.

Таблица

Основная информация о жаропонижающих препаратах для детей*

Характеристика препарата	Парацетамол	Ибупрофен
Снижение температуры, °C	1–2	1–2
Начало действия, ч	< 1	< 1
Максимальный терапевтический эффект, ч	3–4	3–4
Продолжительность действия, ч	4–6	6–8
Разовая доза, мг/кг	10–15	5–10
Максимальная суточная доза, мг/кг	60	30
Возраст, с которого разрешен препарат, месяцы	1	3
Фармакологическое действие	Анальгезирующее Жаропонижающее	Анальгезирующее Жаропонижающее Противовоспалительное
Механизм действия	Блокирует циклооксигеназу, соответственно, уменьшает образование простагландина E ₂ в переднем гипоталамусе. В тканях при воспалении клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на циклооксигеназу, следовательно, препарат не обладает противовоспалительным действием	Блокирует циклооксигеназу не только в переднем гипоталамусе, но и в периферических тканях, что определяет дополнительное противовоспалительное действие препарата
Формы выпуска	Таблетки 200 мг Таблетки 500 мг Суспензия 2,4%	Суспензия (5 мл/100 мг) Суппозитории 60 мг (детям с 3 месяцев до 2 лет) Таблетки 200 мг (детям старше 6 лет массой тела более 20 кг)

Ю. Б. Белан, М. В. Старикович. Лихорадка в педиатрической практике // Лечащий Врач. 2013. № 10.

Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С

К. Р. Дудина*, ¹, доктор медицинских наук

К. А. Царук**

С. А. Шутько*, кандидат медицинских наук

Н. О. Бокова*

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

* ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

** ГКУЗ ИКБ № 1 ДЗМ, Москва

Ключевые слова: хронический гепатит С, полиморфизм генов, неблагоприятные факторы, фиброз печени, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, противовирусная терапия, устойчивый вирусологический ответ, генетические предикторы.

Проблема вирусных гепатитов сохраняет актуальность уже на протяжении многих десятилетий. Инфицирование вирусами гепатита В, С, D (HBV, HCV, HDV) в большинстве случаев регистрируется среди лиц трудоспособного возраста (20–50 лет) и у части пациентов может приводить к длительному персистированию. Со временем хронический вирусный гепатит (ХВГ) может стать инвалидизирующим заболеванием, которое длительно прогрессирует и имеет социальные последствия при развитии неблагоприятных исходов (временная нетрудоспособность, затем преждевременная потеря нетрудоспособности и смерть больных). Широкое распространение вирусов гепатита В, С, D, отсутствие профилактической вакцинации против HCV, формирование среди лиц трудоспособного возраста неблагоприятных исходов ХВГ, а именно цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), которые являются показанием для проведения трансплантации печени, а также относительно высокая стоимость современной противовирусной терапии (ПВТ) являются причинами, по которым ХВГ включены в перечень социально значимых заболеваний. Рассчитанное в настоящее время бремя гепатита С в РФ подтвердило социальную значимость гепатита С, так как только треть государственных расходов обусловлены прямыми медицинскими затратами. Большая часть затрат и потерь приходилась на осложнения гепатита С (такие как декомпенсированный ЦП, ГЦК) и трансплантацию печени, развитие которых можно было бы предотвратить при своевременном начале ПВТ тех пациентов, кто уже инфицирован [1].

В то же время необходимо проведение мероприятий, направленных на предотвращение новых случаев инфицирования вирусами гепатитов. Однако своевременное выявление пациентов с хронической HBV-, HCV- и HDV-инфекциями осложняется тем, что их клинические проявления неспецифические. В подавляющем большинстве случаев это симптомы астеновегетативного и диспепсического синдромов (усталость, слабость, снижение трудоспособности, аппетита, поташнивание, дискомфорт в правом подреберье). Кроме

того, у 60–70% пациентов с ХВГ и ЦП течение заболевания вообще бессимптомное. В ряде случаев дебютом заболевания может быть уже декомпенсация развившегося неблагоприятного исхода — цирроза печени (отечно-асцитический синдром, печеночная энцефалопатия, желудочно-кишечные кровотечения, гепаторенальный синдром). Все это затрудняет своевременную диагностику ХВГ и препятствует выявлению больных, инфицированных HBV, HCV, HDV [2–4].

В настоящее время все методы диагностики, применяющиеся при обследовании больных ХВГ, можно разделить на две группы: методы, позволяющие выявлять компоненты вирусов гепатита и антитела к ним (метод ИФА — HBsAg, HBeAg, анти-HBcore IgM и G, анти-HDV IgM и G, анти-HCV; метод ПЦР — РНК HCV, ДНК HBV, РНК HDV, генотипы вирусов, мутации генома), и методы, позволяющие определять степень повреждения ткани печени (биохимические исследования крови — уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), ФиброТест, АктиТест, ФиброМетр; инструментальные методы — ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, фиброэластография; пункционная биопсия печени) [2–4].

При первичном выявлении антител к HCV в крови проводится, в первую очередь, биохимическое исследование крови для определения активности АлАТ и АсАТ. Повышение уровня аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) в крови является чувствительным, но неспецифическим маркером повреждения гепатоцитов, и чаще всего информативно при диагностике острых паренхиматозных заболеваний печени различной этиологии, когда их уровень повышается в десятки раз. У 30–40% больных хроническим гепатитом С (ХГС) регистрируется нормальная активность АлАТ/АсАТ в крови, для которых характерно медленное прогрессирование заболевания. Однако у 1/4 больных на фоне нормальных показателей АлАТ/АсАТ в крови по данным пункционной биопсии печени регистрируется прогрессирующее течение заболевания ($A \geq 2$ и/или $F \geq 2$ по шкале METAVIR), что говорит о необходимости комплексного обследования больных ХГС для своевременного выявления пациентов с прогрессирующими стадиями заболевания [5, 6].

Обращает на себя внимание, что только у трети больных хроническими вирусными гепатитами В и С регистрируют-

¹ Контактная информация: dudinakr@mail.ru

ся неблагоприятные исходы заболевания. Известно, что темпы формирования ЦП у больных ХГС обусловлены скоростью прогрессии фиброза, связанной с выраженностью воспалительных изменений в ткани печени. Прогрессирование хронических гепатитов в ЦП может наступать быстро (менее чем за 20 лет), средними темпами (за 20–50 лет) и медленно (более чем за 50 лет) [3, 4]. Для лечащего врача скорость прогрессии к ЦП у больных ХВГ является ключевой характеристикой пациента, поскольку именно больные, у которых возможно быстрое формирование ЦП, являются первоочередными кандидатами для проведения ПБТ.

В настоящее время подходы к ПБТ должны быть индивидуализированы, т. е. необходимо учитывать факторы конкретного пациента, с одной стороны, для оценки вероятности прогрессии заболевания и развития его неблагоприятных исходов, а с другой стороны, для определения вероятности успеха применения зарегистрированных схем комбинированной ПБТ. В настоящее время показано, что максимальная вероятность успеха двойной ПБТ (пегилированным интерфероном с рибавирином) может быть достигнута при наличии всех благоприятных факторов прогноза достижения устойчивого вирусологического ответа (неопределяемый уровень рибонуклеиновой кислоты (РНК) HCV в крови через 24 недели после окончания терапии) у больного ХГС, инфицированного генотипом 1 HCV: возраст менее 40 лет; РНК HCV $< 4 \times 10^5$ Ед/мл; генотип СС rs12979860 гена ИЛ-28 В; невыраженный фиброз $\leq F2$ (шкала METAVIR); ИМТ < 30 кг/м², отсутствие метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Среди больных ХГС есть пациенты, у которых существует минимальный шанс ответа на двойную ПБТ (при стадиях фиброза печени F3 и F4) [9], определенный риск развития побочных эффектов лечения, и, в то же время, имеется выраженный фиброз печени, что говорит о риске развития неблагоприятного исхода заболевания. Поскольку у больных ХГС со стадиями фиброза печени F3 и F4 эффективность стандартной двойной ПБТ пегилированным интерфероном и рибавирином составляет ~25%, а фиброз печени является независимым предиктором «неответа» на ПБТ при инфицировании генотипом 1 HCV, пациенты данной группы являются кандидатами для тройной ПБТ с включением в схему лечения ингибиторов протеазы HCV (эффективность которой возрастает до 52–65%). Однако даже при назначении тройной схемы ПБТ (пегилированный интерферон, рибавирин, ингибитор протеазы) у больного ХГС, инфицированного генотипом 1 HCV, минимальная вероятность ответа на ПБТ ожидается при сочетании следующих факторов: РНК HCV $> 4 \times 10^5$ Ед/мл; генотипы СТ/ТТ rs12979860, ТТ/ТГ rs8099917 гена ИЛ-28В; выраженный фиброз печени или цирроз F3–F4 (шкала METAVIR); возраст более 40 лет; наличие метаболического синдрома и инсулинорезистентности; ИМТ > 30 кг/м², нулевой ответ на проведенную ранее ПБТ. Таким категориям пациентов в ближайшее время представится возможность лечения безинтерфероновыми схемами терапии с включением прямых противовирусных агентов [2, 7, 8].

Факторы, которые способны снижать эффективность комбинированной ПБТ, могут одновременно ускорять и темпы прогрессирования фиброза печени при ХГС с формированием ЦП: возраст более 40 лет к моменту инфицирования, мужской пол, раса (не европейская), злоупотребление алкоголем, ожирение, нарушение обмена железа, метаболический синдром, ко-инфекция (вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), HBV, HDV) [2, 4].

Независимым фактором прогрессии ХГС в ЦП является длительность инфицирования: при давности заболевания 20–30 лет вероятность развития ЦП возрастает на 30%. У лиц мужского пола выше степень выраженности воспалительных процессов в ткани печени при ХГС, а также выявлена корреляция с ускоренным фиброгенезом и частотой развития ГЦК [4, 10]. У женщин при наступлении менопаузы скорость прогрессирования фиброза печени существенно возрастает, тем самым уменьшая влияние гендерных различий на частоту развития ЦП в исходе ХГС среди пациентов старше 50 лет [11]. Было показано, что у женщин эстрогены оказывают антифиброзный эффект. Заместительная гормональная терапия в менопаузе снижает прогрессирование фиброза печени, а беременность может оказывать благоприятное влияние на скорость прогрессирования фиброза печени в будущем [12].

До настоящего времени влияние расы на прогрессирование фиброза печени является предметом дискуссии. Так, не выявлено значимых различий в скорости развития фиброза печени у американцев белой расы по сравнению с американцами черной расы [13].

Заслуживают особого внимания метаболические нарушения у больных ХГС в прогнозе исхода заболевания. В основе метаболического синдрома лежит резистентность к инсулину, встречающаяся у ~30–70% больных ХГС. Инсулинорезистентность снижает эффективность ПБТ у больных ХГС и влияет на прогрессирование заболевания [2, 4, 14]. Показано, что HCV-инфекция индуцирует развитие стеатоза печени, который ассоциируется с гипобеталипопротеинемией, особенно у больных ХГС, инфицированных генотипом 3 HCV. В то же время факторы, связанные со стеатозом печени, такие как ожирение, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет 2-го типа и гиперлипидемия, тоже могут способствовать развитию стеатоза у больных ХГС. Стеатоз печени, обусловленный избыточной массой тела, способствует более быстрому прогрессированию в цирроз печени [15–17]. Выявлено, что снижение массы тела на 10% ассоциируется со значительным уменьшением стеатоза печени и повышением эффективности проводимого лечения больным ХГС [18]. В целом, стеатоз печени, резистентность к инсулину и сахарный диабет 2-го типа увеличивают как риск прогрессии фиброза печени, так и риск развития ГЦК [19]. Среди пациентов с метаболическими нарушениями перегрузка железа ассоциируется как с прогрессированием фиброза печени, так и с «ответом» на ПБТ [20].

Показано, что ко-инфекция ВИЧ/HCV значимо повышает скорость формирования ЦП. Учитывая более быструю прогрессию ХГС в ЦП на фоне ВИЧ-инфекции по сравнению с больными ХГС без ко-инфекции ВИЧ, своевременно начатая противовирусная терапия ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов позволит снизить смертность больных, обусловленную хронической HCV-инфекцией [2, 4].

Важную роль в прогрессировании ХГС играет алкоголь, злоупотребление которым влияет как на прогрессию фиброза печени, так и на риск развития ГЦК [21].

По данным ряда авторов, выявлена обратная связь между количеством потребляемого кофе и прогрессированием ХГС. Показана корреляция употребления кофе с низкой частотой регистрации прогрессирующего течения ХГС [22].

Существуют противоречивые данные о связи витамина D с прогрессированием ХГС. По данным ряда авторов, дефицит витамина D может повлиять на эффективность ПБТ и прогрессию заболевания [23]. По данным других авторов, различий в уровне витамина D в зависимости от степени фибро-

за и чувствительности к ПВТ у больных ХГС выявлено не было [24].

Кроме того, показано, что курение табака и конопли ассоциируется с увеличением внутрипеченочной воспалительной реакции (скоростью гистологической активности), что, в свою очередь, коррелирует с индексом фиброза печени [25].

Таким образом, существует целый ряд факторов как со стороны HCV, так и со стороны макроорганизма, играющих несомненную роль в развитии неблагоприятных исходов ХГС и влияющих на эффективность ПВТ. Однако эти факторы не позволяют сделать отдаленных прогнозов в отношении формирования ЦП. На сегодняшний день мы можем только диагностировать стадию фиброза печени на момент обследования больного. Предсказать вероятность формирования неблагоприятного исхода через 10–20–50 лет у пациента в первый год инфицирования невозможно, в связи с чем необходим поиск маркеров раннего прогнозирования развития ЦП. Разнообразие клинических проявлений хронической HCV-инфекции и темпов прогрессирования фиброза печени в настоящее время также не позволяют составить индивидуальный прогноз течения заболевания. Учитывая, что только у одной трети пациентов развивается ЦП и, в свою очередь, быстрая прогрессия в ЦП регистрируется только у трети пациентов, с другой стороны, высокая стоимость ПВТ и возможность развития тяжелых побочных эффектов, ранние предикторы риска развития ЦП позволят выделить кандидатов для ПВТ, которым в первую очередь необходима противовирусная терапия. Это позволит предотвратить риск развития ЦП и ГЦК.

В последние годы активно ведется поиск генетических детерминант в качестве ранних маркеров риска развития ЦП. Раннее считалось, что мутации генов, кодирующих синтез различных белков, приводят к тем или иным наследственным болезням, являющимся моногенными заболеваниями, т.е. обусловлены мутациями одного гена. Как правило, к наследственным заболеваниям приводят хромосомные (изменение строения хромосом: выпадение участка, удвоение участка, поворот участка на 180° градусов, перенос участка на другую (негомологичную) хромосому и т.п.), геномные (изменение количества хромосом) и генные мутации. Генные мутации встречаются чаще, и изменения первичной структуры ДНК генов под действием мутаций менее значительны, чем при хромосомных мутациях.

По мере расшифровки структуры генома человека стало понятно, что далеко не все мутации генов приводят к возникновению наследственной патологии. Выявлено, что наиболее частым изменением структуры генов является однонуклеотидный полиморфизм (англ. single-nucleotide polymorphism, SNP), обусловленный точечными мутациями в определенных позициях дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), для которых в той или иной популяции существуют различные варианты последовательностей. Полиморфизм гена представляет собой разные генетические варианты одного и того же гена, что обуславливает изменение функциональной активности кодируемого белка, а это, в свою очередь, определяет predisposition к различным заболеваниям и индивидуальные особенности развития защитных реакций, которые возникают либо спонтанно, либо при действии на организм различных факторов окружающей среды (ультрафиолетовое или рентгеновское излучение, высокая температура, химические вещества, токсины, вирусы и т.д.).

Фенотипические проявления точечных мутаций зависят от многих факторов. В отличие от мутаций, которые напря-

мую ведут к возникновению наследственных заболеваний, точечные мутации способствуют возникновению заболевания лишь в сочетании с различными неблагоприятными факторами. Это мультифакториальные, полигенные заболевания, для возникновения которых необходимо наличие нескольких неблагоприятных полиморфизмов генов в сочетании с сопутствующим заболеванием и факторами внешней среды. В отличие от моногенных заболеваний, полигенные болезни контролируются сразу несколькими генами, не подчиняются законам Менделя и не соответствуют классическим типам аутосомно-доминантного, аутосомно-рецессивного наследования и наследования, сцепленного с X-хромосомой. Наличие генов predisposition не означает, что у человека обязательно могут развиваться те или иные патологические состояния. Проявление признака во многом зависит от экзогенных факторов. Полиморфизм генов не позволяет определить время появления заболевания, но дает возможность выявить особенности обмена веществ, метаболизма лекарственных препаратов, индивидуальный риск predisposition к заболеваниям и негативному влиянию факторов окружающей среды. Изменения функциональной активности полиморфных генов делают организм восприимчивым к одним заболеваниям и резистентным к другим.

Результаты многочисленных исследований показали, что ЦП является мультифакториальным заболеванием и связан с действием многих факторов, в том числе и генетических. В последние годы активно изучаются генетические детерминанты, оказывающие влияние на скорость прогрессии ХГ в ЦП. Для поиска генетических факторов риска развития определенного заболевания используется метод полного геномного сканирования, который позволяет анализировать огромное число полиморфизмов генов, находящихся в различных участках генома человека и, в большинстве своем, выбранных вне зависимости от их предполагаемой функциональной значимости.

Как известно, фиброгенез в ткани печени — это каскад реакций, который запускается при повреждении печени различными факторами [26]. И, конечно, как идет данный процесс у конкретного пациента, мы увидеть не сможем. Детальное изучение генома человека привело не только к идентификации генов, мутации которых служат непосредственной причиной многих наследственных болезней, но и к выяснению генетической природы факторов, влияющих на течение патологического процесса. Именно полиморфизм генов (разные варианты одного гена) отвечает за реакции, которые возникают у конкретного человека при действии на организм различных факторов (вирусы, токсины и т.д.). Поэтому изучение фенотипических проявлений полиморфизма генов поможет нам приоткрыть занавес процесса фиброгенеза у конкретного пациента.

Генетический полиморфизм является основой предиктивной медицины. В настоящее время клиницисты уже используют генетический маркер, SNP в позициях rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В. В последние годы доказана значимость полиморфизмов гена ИЛ-28В, кодирующего интерферон лямбда 3-го типа и расположенного на 19-й хромосоме, как предиктора достижения устойчивого вирусологического ответа при использовании стандартной двойной ПВТ и тройной терапии с включением ингибиторов протеазы у пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV. Высоким предсказательным значением в отношении достижения устойчивого вирусологического ответа обладает однонуклеотидный полиморфизм в позиции rs12979860 гена ИЛ-28В. У пациентов со спонтанным клирен-

сом HCV при остром гепатите С генотип CC rs12979860 гена ИЛ-28В приблизительно в 2 раза чаще встречается по сравнению с теми, у которых сформировался хронический гепатит. Среди пациентов ХГС, инфицированных генотипом 1 HCV, европеоидной расы, леченных двойной ПВТ и имевших генотипы CC, CT и TT rs12979860 гена ИЛ-28В, устойчивый вирусологический ответ достигался в 69%, 33% и 27% соответственно. Учитывая высокое предсказательное значение определения полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В в отношении достижения устойчивого вирусологического ответа на этапе решения вопроса о назначении ПВТ по сравнению с уровнем вирусной нагрузки, стадии фиброза печени, возраста и пола пациента, это послужило основанием для включения данного теста в план обследования пациентов, инфицированных генотипом 1 HCV, перед назначением ПВТ [27–29].

Возможно, в недалеком будущем мы уже будем использовать новые генетические маркеры риска развития ЦП у больных ХГС. Анализ литературных данных показал, что имеется спектр кандидатных генов, возможно оказывающих влияние на формирование ЦП при хронических вирусных гепатитах. Генетический анализ — это перспективный метод неинвазивной диагностики риска развития ЦП, для проведения которого необходима только кровь пациента. Преимущество генетических маркеров состоит в том, что они независимо от возраста пациента и других факторов несут информацию о предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям.

Таким образом, клиницисту, наблюдающему больного ХГС, необходимо определять факторы неблагоприятного прогноза течения заболевания и оценивать факторы прогноза успеха противовирусной терапии. Несмотря на большой арсенал современных диагностических методик, даже комплексное динамическое обследование пациента не позволяет доктору сделать индивидуальный отдаленный прогноз у конкретного больного. Выявление генетических предикторов, ускоряющих или замедляющих прогрессирование заболевания, позволит оценивать индивидуальные риски развития неблагоприятных исходов ХГС у каждого пациента, что, в свою очередь, позволит выбрать оптимальные схему и сроки начала противовирусной терапии. ■

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для поддержки молодых российских ученых (договор № 14.124.13.4013-МД от 04.02.2013 г.).

Литература

1. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Якушечкина Н.А. и др. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013, № 2 (69), с. 18–33.
2. Рекомендации по диагностике и ведению взрослых больных гепатитом С // РЖГГК. 2013. Т. 23. № 2. С. 41–70.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // Journal of Hepatology. 2012, vol. 57, p. 167–185.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // Journal of Hepatology. 2011, vol. 55, p. 245–264.
5. Nunnari G., Pinzone M. R., Cacopardo B. Lack of clinical and histological progression of chronic hepatitis C in individuals with true persistently normal ALT: the result of a 17-year follow-up // J Viral Hepat. 2013, Apr; 20 (4): e131–7. doi: 10.1111/jvh.12029.
6. Uto H., Mawatari S., Kumagai K. et al. Clinical features of hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferase levels // Hepat Mon. 2012, Feb; 12 (2): 77–84. doi: 10.5812/hepatmon.829.
7. Ramachandran et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2012; 35 (6): 647–662.
8. Ghany et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology. 2011 Oct; 54 (4): 1433–44. doi: 10.1002/hep.24641.
9. Foster G. R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C: pharmacological and clinical differences between peginterferon-alpha-2a and peginterferon-alpha-2b // Drugs. 2010; 70 (2): 147–165. doi: 10.2165/11531990-000000000-00000.
10. Chiba T., Matsuzaki Y., Abei M. et al. Multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis // J Gastroenterol. 1996; 31: 552–558.
11. Rigamonti C. et al. Gender and liver fibrosis in chronic hepatitis: the role of iron status // Aliment Pharmacol Ther. 2005, 21: 1445–1451.
12. Di Martino V., Lebray P., Myers R. P. et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure // Hepatology. 2004; 40: 1426–1433.
13. Terrault N. A., Im K., Boylan R. et al. Fibrosis progression in African Americans and Caucasian Americans with chronic hepatitis C // Clin Gastroenterol Hepatol. 2008; 6: 1403–1411.
14. Harrison S. A. Insulin resistance among patients with chronic hepatitis C: etiology and impact on treatment // Clin Gastroenterol Hepatol. 2008, 6 (8): 864–876.
15. Serfaty L., Andreani T., Giral P., Carbonell N., Chazouilleres O., Poupon R. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C // J Hepatol. 2001; 34: 428–434.
16. Hayman A. V. et al. Prevalence and predictors of hepatic steatosis in adults with newly diagnosed chronic liver disease due to hepatitis C // Medicine (Baltimore). 2009, 88: 302–306.
17. Leandro G., Mangia A., Hui J. et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data // Gastroenterology. 2006; 130: 1636–1642.
18. Jensen D. M. Individualizing HCV treatment with peginterferon and ribavirin: what needs to be done? // Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2009, 2 (1): 5–10.
19. Pekow J. R., Bhan A. K., Zheng H., Chung R. T. Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis // Cancer. 2007; 109: 2490–2496.
20. Bonkovsky H. L., Lambrecht R. W., Shan Y. Iron as a co-morbid factor in nonhemochromatotic liver disease // Alcohol. 2003; 30: 137–144.
21. Tagger A., Donato F., Ribero M. L. et al. Case-control study on hepatitis C virus (HCV) as a risk factor for: hepatocellular carcinoma the role of HCV genotypes and the synergism with hepatitis B virus and alcohol. Brescia HCC Study // Int J Cancer. 1999; 81: 695–699.
22. Freedman N. D., Everhart J. E., Lindsay K. L. et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C // Hepatology. 2009; 50: 1360–1369.
23. Gal-Tanamy M. et al. Vitamin-D: An innate antiviral agent suppressing Hepatitis C virus in human hepatocytes // Hepatology. 2011, 54 (5): 1570–1579.
24. Corey K. E., Zheng H., Mendez-Navarro J. et al. Serum vitamin D levels are not predictive of the progression of chronic liver disease in hepatitis C patients with advanced fibrosis // PLoS One. 2012; 7 (2): e27144. doi: 10.1371/journal.pone.0027144.
25. Hézode C., Roudot-Thoraval F., Nguyen S. et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C // Hepatology. 2005; 42: 63–71.
26. Gressner O. A., Weiskirchen R., Gressner A. M. Evolving concepts of liver fibrogenesis provide new diagnostic and therapeutic options // Comp Hepatol. 2007, Jul 30; 6: 7.
27. Ge D., Fellay J., Thompson A. J. et al. Genetic variation in IL28 B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // Nature, 2009; 461 (7262): 399–401.
28. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P. et al. Genetic variation in IL28 B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study // Gastroenterology. 2010; 138 (4): 1338–1345.
29. Thomas D. L., Thio C. L., Martin M. P. et al. Genetic variation in IL28 B and spontaneous clearance of hepatitis C virus // Nature. 2009; 461 (7265): 798–801.

Криптококкоз

центральной нервной системы

О. Е. Волкова¹

Ю. Я. Венгеров, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: грибковые заболевания, криптококковое поражение центральной нервной системы, менингоэнцефалит, комбинированная терапия, антимикотические препараты.

На протяжении последних десятилетий грибковые заболевания не теряют своей актуальности. Среди всех инвазивных микозов криптококковая инфекция занимает одно из наиболее значимых мест, так как является жизнеугрожающим заболеванием. Даже при своевременном лечении летальность составляет от 10% до 25%, а в развивающихся странах достигает 90%. Ежегодно в мире регистрируют около 1 млн случаев криптококкоза. В России, на данном этапе, обязательная регистрация глубоких микозов отсутствует. Истинная заболеваемость не известна, но по данным Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова в Санкт-Петербурге отмечается значительный рост криптококкоза с летальным исходом в период с 2002 по 2010 г. [1–5].

Род *Cryptococcus* насчитывает более 70 видов базидиомицетовых капсулированных дрожжей, из них медицинское значение имеет *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus Gatti*. *Cryptococcus Gatti* наиболее распространен в странах с тропическим климатом, на территории Европы и России доминирует *Cryptococcus neoformans*. К факторам патогенности криптококка относят его способность расти при температуре 37 °С (т. е. при температуре тела теплокровных животных), а также возмож-

ность образовывать полисахаридную капсулу, которая является защитой от фагоцитоза и гуморальных факторов иммунитета. Криптококки синтезируют ряд ферментов, в том числе уреазу и фосфолипазу. Уреаза способствует адгезии дрожжей к эндотелиальным клеткам и формирует слизистые «кисты», не инициируя воспалительного ответа. Фосфолипаза разрушает клеточные мембраны человека, облегчает прикрепление к легочному эпителию. Способность грибов к меланинообразованию служит защитой от антитело-опосредованного фагоцитоза [6–10].

Заболеванию клинически выраженными формами криптококкоза подвержены люди с нарушениями в иммунной системе. Чаще всего это пациенты с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), лейкозом, саркоидозом, лимфомой, а также пациенты после трансплантации органов и больные, получающие большие дозы цитостатиков или кортикостероидов. Заражение происходит ингаляционно, легкие являются органом первичной локализации возбудителя, где он может долгое время находиться в латентном состоянии. При нарушении функционирования иммунной системы происходит активация инфекции [11, 12].

Клиника криптококкоза зависит от локализации и распространенности процесса. По МКБ-10 выделяют легочный криптококкоз, церебральный криптококкоз, криптококкоз кожи, криптококкоз костей. Криптококкоз легких может протекать бессим-

птомно или сопровождаться кашлем со слизистой мокротой, слабовыраженной лихорадкой, недомоганием, редко одышкой. Рентгенологически визуализируются узелковые инфильтраты и сливные очаги, расположенные субплеврально. У больных СПИДом в 1/3 выявляется криптококковая пневмония. Заболевание характеризуется быстрым прогрессированием с развитием респираторного дистресс-синдрома и острой дыхательной недостаточностью. Криптококкоз кожи встречается в 10–15% случаев. Характеризуется появлением папул, которые трансформируются в бляшку с уплотнением и последующим изъязвлением в центре элемента. Локализуются чаще на волосистой части головы и лице. Криптококкоз костей характеризуется остеоллизом, частота встречаемости 5%. Поражаются кости таза, позвоночника, черепа, ребра [13].

Наиболее частой клинической формой является церебральный криптококкоз, который в 80–90% протекает в форме менингоэнцефалита. В центральной нервной системе (ЦНС) возбудитель диссеминирует гематогенным путем. Мишенью для патогенного воздействия криптококков является эндотелий сосудов микроциркуляторного русла. Основной способ проникновения возбудителя в вещество головного мозга это разрушение стенок сосуда. В результате этого возникает нарушение микроциркуляции, что влечет за собой дистрофию нейронов и развитие очагов некроза. Вследствие

¹ Контактная информация:
toomed@yandex.ru

резко повышенной проницаемости сосудов происходит скопление жидкости в веществе мозга. Гистологически отмечается пролиферация дрожжеподобных грибов с инфильтрацией, представленной преимущественно лимфоцитами, гистиоцитами, небольшим числом плазмочитов, единичными нейтрофилами. На аутопсии поражение оболочек мозга характеризуется как серозно-продуктивный менингит с точечными кровоизлияниями в мягкую и твердую мозговые оболочки. Оболочки утолщены, мутные, на поверхности множественные мелкие бугорки (скопление грибов). Патологический процесс также может охватывать базальную поверхность мозга. Причиной смерти является отек головного мозга с дислокацией стволовых структур [13, 14].

Доминирующая жалоба — постоянная головная боль диффузного характера, интенсивность которой постепенно нарастает. Тошнота, рвота отмечается у 40% пациентов. Лихорадочная реакция не постоянна, температура тела колеблется в широких пределах от 37,2 до 39,5 °С. Менингеальные симптомы (ригидность мышц затылка, симптом Кернига, симптом Брудзинского) чаще отсутствуют или бывают сомнительными. Судороги, нарушение сознания встречаются в единичных случаях и, как правило, в поздних стадиях заболевания. У некоторых больных могут выявляться застойные диски зрительных нервов, нарушение зрения, очаговая неврологическая симптоматика. При исследовании спинномозговой жидкости (СМЖ) воспалительные изменения слабо выражены. Обычно отмечается повышенное содержание белка и лимфоцитарный двух-трехзначный плеоцитоз. Характерно прогрессирующее снижение уровня глюкозы [7, 12, 13, 15, 16].

Для диагностики криптококкового поражения ЦНС основным методом является микробиологическое исследование СМЖ. Для микроскопии мазки заливают 1–2 каплями туши. Капсула *Cryptococcus neoformans* окрашивается не полностью и образует специфические ободки. Клетки криптококка имеют шаровидную или эллипсовидную форму. Диаметр варьирует от 5 до 7 мкм, редко от 2 до 15 мкм. Капсула хорошо окрашивается, по методу Моури альциа-

новым синим в сине-зеленый цвет. Этот метод окрашивания позволяет визуализировать фагоцитированные криптококки. Эффективность данного метода достигает 97% [5, 17].

Для подтверждения диагноза решающее значение имеет культуральный метод. Растет *Cryptococcus neoformans* от 48 до 72 часов, на сусло-агаре или среде Сабуро, при температуре 37 °С. Внешне это белые, гладкие, блестящие слизисто-тягучие колонии. Получение культуры криптококка позволяет определить чувствительность выделенного штамма к антимикотическим препаратам. Микробиологическая диагностика применяется и при других формах криптококковой инфекции. Субстратами для исследования являются кровь, мокрота, отделяемое кожных элементов. Из дополнительных методов используется латекс-агглютинация. Показатели специфичности и чувствительности стандартных тестов превышают 90%. В последние годы все шире в диагностических целях применяется полимеразная цепная реакция (ПЦР), ценность этого метода заключается в том, что он позволяет в кратчайшие сроки установить диагноз [14, 16, 17].

Методы нейровизуализации (компьютерная томография и магнитно-резонансная томография) в части случаев позволяют получить дополнительные данные о характере процесса. У 34% отмечается атрофия коры головного мозга, у 11% поражение вещества головного мозга как диффузного, так и очагового характера (криптококкома). Гидроцефалия выявляется у 9%, в 50% патологические изменения не обнаруживаются [13, 17].

Для лечения менингоэнцефалита криптококковой этиологии необходимо использовать антимикотические препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в терапевтических концентрациях. К ним относят флуцитозин, амфотерицин В, флуконазол. Флуцитозин обладает как фунгистатическим, так и фунгицидным действием. Встраиваясь в рибонуклеиновую кислоту (РНК) возбудителя, нарушает образование белков, а также подавляя активность тимидилат-синтетазы, препятствует синтезу грибковой дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Его концентрация в СМЖ составляет 75% от concentra-

ции в плазме. Амфотерицин В обладает в большей степени фунгистатическим действием. Механизм действия заключается в способности связываться с эргостерином клеточной мембраны возбудителя. В мембране образуются поры, нарушается барьерная функция, что влечет за собой потерю клеточных структур и гибель гриба. Его концентрация в СМЖ при внутривенном введении составляет 5%, поэтому предпочтительно эндолумбальное введение. Комбинация этих двух препаратов дает лучший терапевтический эффект, в отличие от монотерапии. Кроме того, это позволяет уменьшить дозу амфотерицина В и, тем самым, снизить его токсический эффект и сократить продолжительность курса лечения. Применение комбинированной терапии позволяет предотвратить или отсрочить развитие резистентности возбудителя. Чувствительность *Cryptococcus neoformans* к амфотерицину В составляет 68%, флуцитозину 54%. Столь же хорошо проникает в биологические среды организма флуконазол, его концентрация в СМЖ составляет около 85%. Фунгистатический эффект данного препарата заключается в способности угнетать синтез эргостерина мембраны грибов. Чувствительность к нему составляет 74% [16, 22, 23].

В настоящее время используется следующая схема лечения: амфотерицин В 0,7–1,0 мг/кг/сут в сочетании с флуцитозином 100 мг/кг/сут в течение двух недель, а затем флуконазол 800–400 мг/сут не менее 10 недель. Если состояние пациента не улучшается в первые две недели лечения, то лечение амфотерицином В продолжают. Для лиц с сохраняющимся фактором риска повторного развития инфекции (больные СПИДом) рекомендуется поддерживающая терапия флуконазолом 200–400 мг/сут от 6 месяцев до года. Основным побочный эффект данного лечения это токсическое воздействие на почки, которое может отмечаться у 80% пациентов. Поэтому целесообразно применение липосомального препарата амфотерицина В (Амбизом), обладающего меньшей токсичностью. Возможно также эндолумбальное введение амфотерицина В в дозе 0,25–1,0 мг 2–4 раза в сутки. При

возникновении рецидива заболевания рекомендуется использовать амфотерицин В или липосомальный амфотерицин В в дозе 1 мг/кг/сут в течение 4–10 недель. В качестве поддерживающей терапии флуконазол 800–1200 мг/сут не менее 10–12 недель. В процессе лечения необходим регулярный контроль чувствительности штаммов криптококка к антимикотическим препаратам для коррективной терапии в случае резистентности возбудителя [5, 16, 24].

Помимо этиотропной терапии необходима коррекция внутричерепного давления, так как его стойкое повышение свидетельствует о возможности развития отека и набухания головного мозга (ОНГМ) с дислокацией, являющейся главной причиной летальности. Это осложнение возможно и на фоне специфической терапии, т.к. лизис криптококка приводит к освобождению токсических компонентов клетки, способствующих повышению проницаемости сосудов. Поэтому необходимо систематическое проведение дегидратационной терапии с использованием петлевых и осмотических диуретиков. При давлении СМЖ выше 250 мм в. ст. рекомендуются ежедневные пункции до снижения показателей. Стойкое повышение давления СМЖ требует постоянного дренажа (вентрикулоперитонеальный шунт) [5].

Об эффективности лечения судят по клиническому состоянию больного и улучшению состава СМЖ. Прежде всего, нормализации уровня глюкозы, отрицательному результату микроскопического и бактериологического исследования ликвора, а также по результатам ПЦР. Снижение микробной нагрузки на 2–3 порядка в течение двух недель является хорошим прогностическим признаком и критерием адекватности терапии [2, 16].

Летальность при криптококкозе без применения антимикотической терапии достигает 100%. Она обусловлена: поздней диагностикой, резистентностью возбудителя, возможностью развития ОНГМ на фоне антимикотической терапии, низкой приверженностью больных к лечению или отказом от нее (в первую очередь ВИЧ-инфицированных) [16, 25].

Таким образом, проблема криптококкового поражения ЦНС приобре-

тает все большую актуальность. Малая информативность клинической картины болезни требует от врачей при появлении неврологической симптоматики, прежде всего длительной головной боли у больных из группы риска раннего исследования СМЖ, даже при отсутствии менингеальных симптомов. В процессе лечения необходимо повышенное внимание к состоянию больного (возможность внезапного развития ОНГМ), микробиологический контроль СМЖ с определением чувствительности возбудителя (возможность формирования резистентности) и определения микробной нагрузки методом ПЦР как самого достоверного метода оценки эффективности лечения. ■

Литература

1. Елинов Н. П., Босак И. А. Прошлое и настоящее *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice) Vuillemin (1901) как объекта изучения потенциально грозного патогена для человека // Проблемы мед. микологии. 2006. Т. 8, № 2. С. 47–51.
2. Климко Н. Н. Микозы: диагностика и лечение. Рук-во для врачей. М., 2007. 336 с.
3. Васильева Н. В. Криптококки и криптококкоз на современном этапе // Проблемы. мед. микологии. 2002. Т. 4, № 2. С. 45–46.
4. Лесовой В. С., Липицкий А. В. Микозы центральной нервной системы (обзор) // Проблемы мед. микологии. 2008. Т. 10, № 1. С. 3–6.
5. Климко Н. Н. Микозы центральной нервной системы. СПб: Инфекционные болезни: проблемы, достижения и перспективы, 2011.
6. Voelz K. Macrophage-Cryptococcus interactions during cryptococcosis // PhD Thesis. 2010.
7. Васильева Н. В. Факторы патогенности *Cryptococcus neoformans* и их роль в патогенезе криптококкоза. Дисс. ... докт. биол. наук. СПб, 2005.
8. Васильева Н. В., А. А. Степанова, И. А. Синицкая. Ультраструктура капсул зрелых клеток штаммов *Cryptococcus neoformans* in vitro и in vivo // Проблемы медицинской микологии. 2006. Т. 8, № 2. С. 25.
9. Charlier C. Capsule structure changes associated with *Cryptococcus neoformans* crossing of the blood-brain barrier/C. Charlier, F. Chretien, M. Baudrimont, E. Mordelet, O. Lortholary, F. Dromer // Am. J. Pathol. 2005. V. 166, № 2. P. 421–432.
10. Romani L. Immunity to fungal infection // Nat. Rev. Immunol. 2004. Vol. 4. P. 1–23.
11. Del Poeta M. Role of phagocytosis in the virulence of *Cryptococcus neoformans* // Eukaryotic cell. 2004. Vol. 3. P. 1067–1075.
12. Baddley J. W., Perfect J. R., Oster R. A. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2008. Vol. 27, № 10. P. 937–943.
13. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Рук-во для врачей. М.: ООО «Бином-пресс», 2003. 440 с.: ил.
14. Хмельницкий О. К., Хмельницкая Н. М. Патоморфология микозов человека СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2005. 432 с.
15. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010. М., 2010. 459 с.
16. Венгеров Ю. Я., Волкова О. Е., Сафонова А. П., Свистунова Т. С., Воробьев А. С., Маринченко М. Н., Мартынова Н. Н. Клиника и диагностика криптококкового менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией. Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. 2013. С. 85.
17. Аравийский Р. А., Климко Н. Н., Васильева Н. В. Диагностика микозов. СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2004. 186 с.
18. Larsen R. A., Bauer R., Thomas A. M. et al. Amphotericin B and fluconazole. A potent combination therapy for cryptococcal meningitis // Antimicrob. Agents. Chemother. 2004. Vol. 48, № 3. P. 985–987.
19. Barchiesi F., Spreghini E., Schimz A. Posaconazole and amphotericin B combination therapy against *Cryptococcus neoformans* infection // Antimicrob. Agents. Chemother. 2004. Vol. 48, № 9. P. 3312–3316.
20. Saag M. S., Graybill R. J., Larsen R. A. et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease // Clin. Infect. Dis. 2000. Vol. 30, № 3. P. 710–718.
21. Berard H., Astoul P., Frenay C. et al. Disseminated histoplasmosis caused by *Histoplasma capsulatum* with cerebral involvement occurring 13 years after the primary infection // Rev. Mal. Respir. 1999. Vol. 16, № 5. P. 829–831.
22. Haynes R. R., Connolly P. A., Durkin M. M. et al. Antifungal therapy for central nervous system histoplasmosis, using a newly developed intracranial model of infection // J. Infect. Dis. 2002. Vol. 185, № 9. P. 1830–1832.
23. Saccante M., McDonnell R. W., Baddour L. M. et al. Cerebral histoplasmosis in the azole era: report of four cases and review // South J. Med. 2003. Vol. 96, № 4. P. 410–416.
24. Сергеев А. Ю. Эволюция антимикотиков и революции в терапии микозов // Успехи медицинской микологии. 2002; 1: 111–112.

Тилорон как средство выбора для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций

О. В. Калюжин, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, грипп, врожденный иммунитет, индукторы интерферонов, тилорон, лавомакс, виростатическое действие.

Тяжело переоценить медико-социальную значимость острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), которые не только лидируют в структуре заболеваемости населения, но и провоцируют возникновение вторичных бактериальных инфекций (пневмонии, отита и др.) и обострения хронических легочных заболеваний (астмы, хронической обструктивной болезни легких и др.) [1–4]. Вместе с тем только для вирусов гриппа из более чем двухсот возбудителей ОРВИ разработаны и широко используются профилактические вакцины. По данным последних системных обзоров и метаанализов, эффективность специфической иммунопрофилактики гриппа существенно варьирует от сезона к сезону вплоть до полного отсутствия, что связано с высокой антигенной изменчивостью вирусов [5, 6]. Единственной группой противовирусных химиопрепаратов, применение которых с учетом чувствительности к ним циркулирующих в последние годы возбудителей гриппа признано рациональным ведущими экспертами мира, являются ингибиторы нейраминидазы. Однако степень их действенности остается предметом дискуссии, особенно в отношении развития осложнений этого заболевания [7–9]. Кроме того, широкое использование осельтамивира и занамивира неизбежно ведет к селекции и экспансии резистентных штаммов вирусов гриппа, в том числе номенклатурно идентифицируемых как

Таблица 1

Некоторые продукты ИФН-стимулированных генов, обладающие противовирусной активностью [16]

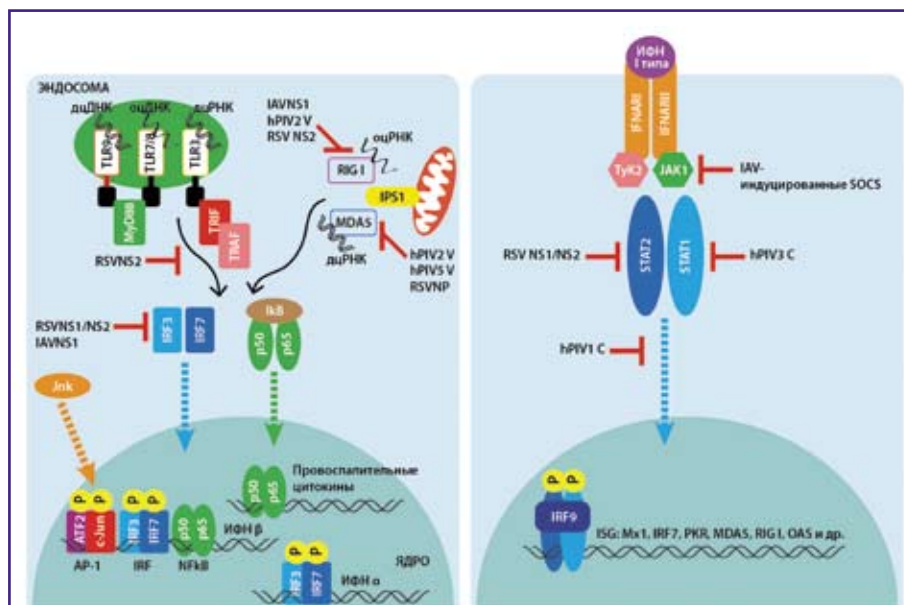
Белки	Функция
ИФН-индуцированные трансмембранные белки	Ограничивают проникновение вирусов
МхА (протеин-А устойчивости к миксовирусам)	Угнетает ранние фазы репликации вирусов, связываясь с их рибонуклеопротеинами
OAS (2'-5'-олигоденитат-синтетаза)	Останавливает вирусную репликацию, активируя ген рибонуклеазы L, что ведет к деградации вирусной и клеточной РНК и апоптозу вирус-инфицированной клетки
PKR (протеинкиназа R)	Подавляет вирусную репликацию, фосфорилируя факторы трансляции мРНК
ISG15 (ИФН-стимулированный ген 15)	Угнетает почкование вирусов
Виперин	Угнетает почкование вирусов
Тезерин	Блокирует высвобождение почкующихся вирионов, что ведет к их обратному захвату и деградации

Жизненный цикл вируса

А (H1N1)pdm2009, которые уже выявляются среди пациентов [10]. В отношении множества других ОРВИ, в частности респираторно-синцитиальной, рино-, корона- и метапневмовирусных инфекций, а также парагриппа, даже в наиболее развитых странах мира эффективных вакцин и противовирусных химиопрепаратов, внедренных в клиническую практику, пока нет. Основные неотвеченные вызовы, стоящие перед практическими врачами и разработчиками средств специфической профилактики и лечения вирусных инфекций дыхательных путей, были предметом недавнего детального рассмотрения [11]. Недостижимость эффективного контроля сезонной заболеваемости ОРВИ с помощью вакци-

нации и этиотропной химиотерапии говорит о необходимости применения препаратов, воздействующих на наиболее универсальные врожденные механизмы противовирусной защиты, на этапах сезонной/экстренной профилактики и лечения этих заболеваний [12].

Центральным звеном противовирусного иммунного ответа на инвазию возбудителей ОРВИ являются интерфероны (ИФН). Если ИФН II типа (ИФН-γ) главным образом активирует адаптивные клеточные реакции в отношении вирус-инфицированных клеток, то ИФН I (ИФН-α/β и др.) и III типов (ИФН-λ) обеспечивают врожденный противовирусный ответ, индуцируя экспрессию более чем 300 так называемых



Примечание: дцДНК — двухцепочечная ДНК, дцРНК — двухцепочечная РНК, оцДНК — одноцепочечная ДНК, оцРНК — одноцепочечная РНК, AP-1 — активирующий протеин-1, hPIV C — протеин C вируса парагриппа человека, hPIV V — протеин V вируса парагриппа человека, IAV — вирус гриппа A, IAV NS1 — неструктурный белок-1 вируса гриппа A, IRF-3 — интерферон-регулирующий фактор 3, IFNARI/II — α/β-цепь рецептора ИФН α/β , JAK — янус-киназа, MDA5 — ген 5, ассоциированный с дифференцировкой меланомы, NF-κB — ядерный фактор-κB, RIG-I — ген 1, индуцируемый ретиноевой кислотой, RSV NP — нуклеопротеин респираторно-синцициального вируса, RSV NS1/NS2 — неструктурные белки-1/2 респираторно-синцициального вируса, SOCS — супрессоры цитокиновых сигналов, TLR — Toll-подобные рецепторы, TRAF3 — фактор-3, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли, STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции.

Рис. 1. Механизмы подавления вирусами гриппа и другими возбудителями ОРВИ продукции и биологического действия ИФН I типа (воспроизведено по данным T. Hermesh и соавт. [17])

стью [13–15]. Важно то, что эти продукты блокируют все ключевые этапы жизненного цикла респираторных вирусов, начиная от их проникновения в клетку и заканчивая почкованием/высвобождением дочерних вирионов (табл. 1). Кроме того, ИФН I типа потенцируют адаптивные клеточные противовирусные реакции [13].

В ходе эволюционной гонки вооружений с совершенствующимися механизмами противоинфекционного ответа многие возбудители ОРВИ приобрели способность подавлять врожденные защитные механизмы, в том числе выработку и биологическую функцию ИФН I типа. Ключевые молекулярные механизмы иммуносупрессивного действия вирусов гриппа, парагриппа, респираторно-синцициального вируса и некоторых других патогенов дыхательных путей раскрыты (рис. 1).

Вышесказанное говорит о необходимости коррекции вызванных респираторными вирусами расстройств врожденной защиты, в частности, дефектов системы ИФН.

Однако роль ИФН I и III типов при ОРВИ неоднозначна, и функция этих цитокинов не ограничивается противовирусной защитой [11]. Доказано, что избыточная продукция ИФН I и III типов является одним из основных факторов развития вторичных бактериальных инфекций, в том числе пневмококковой пневмонии [3], и вирус-индуцированных обострений астмы [18]. По этой причине задачи иммунокорригирующей терапии на разных этапах вирусной инфекции дыхательных путей существенно различаются.

При внедрении вируса в организм и в первые часы клинических проявлений ОРВИ рациональной стратегией представляется восполнение недостаточной/подавленной продукции ИФН I типа за счет экзогенного введения этих цитокинов или стимуляции их выработки. Напротив, на пике воспалительных проявлений и на поздних этапах вирусной инфекции, когда, несмотря на иммуносупрессивные свойства патогенов, высокий уровень продукции ИФН и некоторых других провоспалительных цитокинов становится фактором повреждения и развития осложнений, целью иммуномодуляции является подавление выработки этих эндогенных флоготенных медиаторов.

Целесообразность временной супрессии избыточной продукции

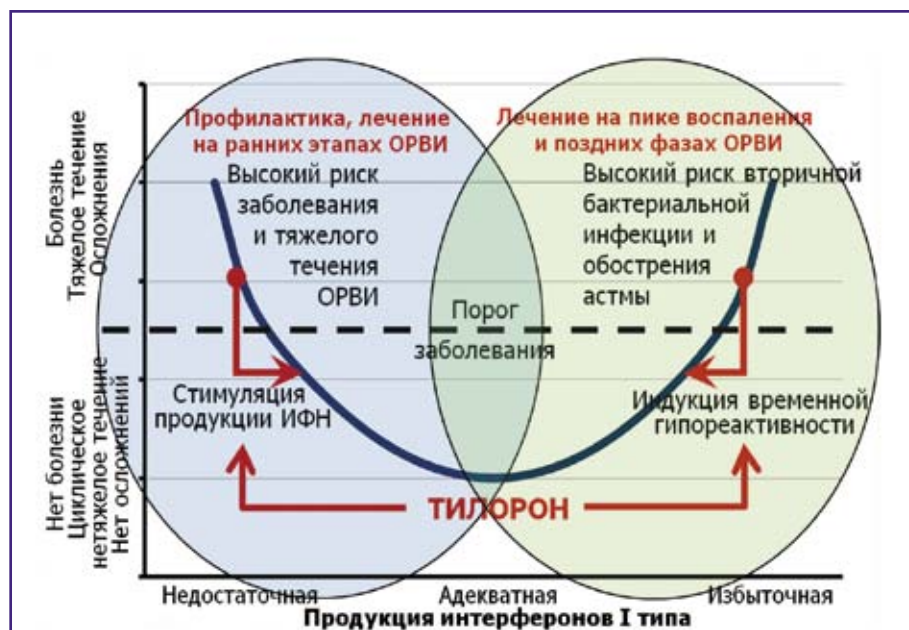


Рис. 2. Взгляд на действие тилорона при ОРВИ с позиции его влияния на баланс повреждения организма и выраженности выработки ИФН I типа

ИФН-стимулированных генов (interferon stimulated genes, ISG), многие из продук-

тов которых обладают прямой или опосредованной противовирусной активностью

Таблица 2

Профилактическая эффективность Лавомакса в группе повышенного риска ОРВИ в период сезонного эпидемического подъема заболеваемости

Показатель	Опытная группа (n = 100)	Контрольная группа (n = 100)
Количество случаев заболеваний ОРВИ	3*	12
Продолжительность заболевания в сутках	2,00 ± 1,00*	10,1 ± 5,2

Примечание. * $p < 0,05$ в сравнении с контролем; n – число пациентов.

эндогенных медиаторов повреждения макроорганизма в острую фазу заболеваний неоднократно подчеркивалась нами [19–22] и сейчас уже не вызывает дискуссии.

Возможность использования тилорона (2,7-бис-[2-(диэтиламино)этоксифлуорен-9-она) дигидрохлорида — первого в мире и, пожалуй, наиболее изученного перорального синтетического индуктора ИФН [23] — как универсального иммунокорректора, который в зависимости от режима введения, исходного состояния макроорганизма, стадии инфекционного процесса оказывает разнонаправленные эффекты на продукцию ИФН и других провоспалительных цитокинов, обсуждалась ранее [11]. Эти свойства позволяют тилорону смещать баланс повреждения и интенсивности иммунного ответа в благоприятную для организма зону, в которой вероятность развития тяжелых форм ОРВИ и их осложнений минимизируется или, по крайней мере, существенно снижается (рис. 2).

В этой связи описанная еще в 1970-е гг. способность тилорона при ежедневных повторных введениях вызывать обратимое состояние гипореактивности, при котором дальнейшая стимуляция продукции цитокинов не происходит, является отнюдь не отрицательным качеством, как считали некоторые специалисты 30–40 лет назад [24], а, наоборот, весьма полезным свойством при использовании этого препарата на пике воспалительных проявлений ОРВИ.

Очевидно, именно с временным снижением избыточной выработки ИФН и других провоспалительных веществ в значительной степени связана эффективность тилорона у взрослых и детей как средства лечения гриппа и других ОРВИ, подтвержденная в целой серии клинических исследований. Важно то, что этот иммуномодулятор при терапевтическом использовании не только уменьшал продолжительность и выражен-



Рис. 3. Количество заболевших ОРВИ в группах с разными вариантами профилактических мероприятий

ность основных симптомов вирусных инфекций дыхательных путей, но и снижал частоту и тяжесть осложнений этих заболеваний [25].

Не менее выражена способность тилорона предотвращать возникновение ОРВИ при профилактическом приеме. В этом случае действие препарата обусловлено его классификационным свойством индуцировать выработку ИФН I и II типов и ряда других цитокинов, обеспечивающих врожденную противовирусную защиту и стимулирующих клеточные адаптивные иммунные реакции в отношении вирус-инфицированных клеток.

Описана высокая профилактическая эффективность Лавомакса, включающего в качестве активного ингредиента тилорона дигидрохлорид, у работников крупного лечебно-профилактического учреждения (Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена), входящих в группу повышенного риска ОРВИ, в период высокой сезонной заболеваемости. Применение

Лавомакса по 125 мг *per os* 1 раз в неделю на протяжении 6 недель приводило к четырехкратному снижению заболеваемости и пятикратному сокращению средней продолжительности ОРВИ в течение периода приема препарата и двух недель дополнительного наблюдения в сравнении с такой же по численности и сопоставимой по другим признакам контрольной группой (табл. 2). Среди заболевших обеих групп преобладающими возбудителями были вирусы парагриппа и аденовирусы, а в этот период по городу Москве, кроме указанных патогенов, частой находкой при ОРВИ был респираторно-синцитиальный вирус (данные Роспотребнадзора), который выявлен и у одного участника испытания. Эти данные говорят о широком спектре профилактического действия тилорона в отношении респираторных вирусов. В ходе исследования зарегистрировано два случая нежелательных явлений. В одном случае на каждый прием препарата у испытуемого отмечался жидкий стул 2–3 раза в течение

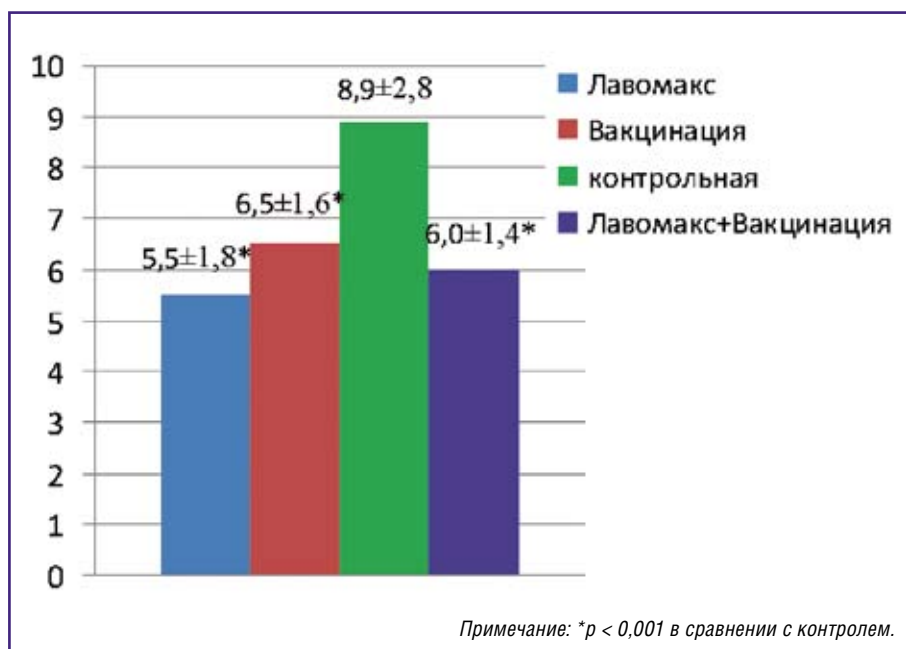


Рис. 4. Средняя продолжительность случая ОРВИ в группах с разными вариантами профилактических мероприятий (сутки)

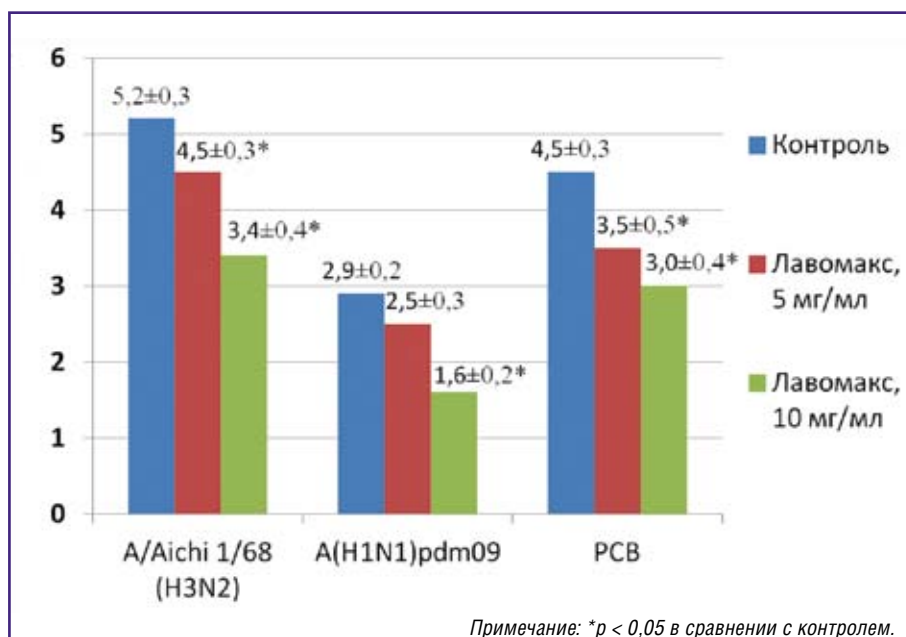


Рис. 5. Влияние Лавомакса на репродукцию вирусов гриппа и респираторно-синцитиального вируса *in vitro* при внесении в культуру клеток через 2 часа после заражения (Ig TCID_{50})

ние первых суток. Эти проявления не требовали отмены индуктора ИФН. В другом случае у участника исследования выявлены зудящие кожные высыпания, которые усилились после второго приема Лавомакса и стали причиной прекращения приема препарата [26].

С декабря 2006 г. по май 2007 г. на базе Областной клинической больницы города Тулы и Городской поликлиники города Новомосковска

изучен профилактический эффект Лавомакса в сравнении с действием субъединичных противогриппозных вакцин (Гриппол, Инфлювак). За участниками исследования наблюдали в течение 6 недель применения препарата по вышеуказанной схеме и еще 12 дополнительных недель. Прием тилорона здоровыми добровольцами ($n = 340$) приводил к восьмикратному снижению заболеваемости ОРВИ (рис. 3) и сокращению

более чем на одну треть средней продолжительности случая респираторной инфекции (рис. 4) в сравнении с контрольной группой ($n = 260$), участники которой не получали специфических и неспецифических профилактических средств. При этом профилактическая действенность индуктора ИФН в отношении гриппоподобных заболеваний с лабораторно не верифицированным возбудителем была сопоставима с таковой, зарегистрированной в группе добровольцев ($n = 340$), которые за 2 недели — 9 месяцев до включения в исследование были подвержены противогриппозной иммунизации. Использование Лавомакса в ограниченной группе участников исследования ($n = 40$), прошедших вакцинацию Грипполом или Инфлюваком, не выявило синергизма этих средств специфической и неспецифической иммунопрофилактики в снижении заболеваемости и средней длительности ОРВИ, что отчасти можно объяснить небольшой численностью этой группы.

В ходе данного опыта применения Лавомакса не зарегистрировано ни одного нежелательного явления.

В этой работе верификацию респираторных патогенов не проводили. Однако с учетом того, что среди участников выявлена высокая эффективность противогриппозных вакцин, можно предположить, что заболеваемость ОРВИ у лиц, включенных в исследование, в период наблюдения была в значительной степени связана с вирусами гриппа. Это можно рассматривать как аргумент в поддержку тезиса о способности Лавомакса предотвращать грипп.

Проведенное в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского изучение влияния Лавомакса на репродукцию возбудителей гриппа типа А (A/Aichi 1/68 (H3N2) и A(H1N1)pdm09) и респираторно-синцитиального вируса в культурах чувствительных к этим патогенам клеток (соответственно клеток почки собаки MDCK и эпителиоидных клеток человека HEp-2) выявило прямое противовирусное действие препарата. Детальное описание методики этого исследования и его результатов станет предметом отдельной публикации; в рамках настоящего сообщения приведены только данные, касающиеся подавления репродукции вирусов при внесении Лавомакса в культуру клеток в «лечебном» режиме (через 2 часа

Лавомакс

истребитель
простуды
и гриппа



реклама



Действующее вещество: тилорон 0,125 г



- † Обладает прямым противовирусным действием
- † Обладает иммуномодулирующим действием
- † Первый низкомолекулярный индуктор интерферона в мире
- † Эффективен против широкого спектра вирусов гриппа и ОРВИ

- † Удобная схема терапии:
1 таблетка 1 раз в сутки. 6 таблеток на курс
- † Удобная схема профилактики:
1 таблетка 1 раз в неделю. 6 таблеток на курс
- † Без ограничений по времени начала терапии

STADA
CIS

после заражения). Степень угнетения репликации двух штаммов возбудителей гриппа, относящихся к двум наиболее актуальным серотипам, и респираторно-синцитиального вируса, оцениваемая по снижению их инфекционного титра, была умеренной и колебалась в пределах 1,5–1,8 Δlg TCID₅₀ (рис. 5). При этом концентрации, в которой тилорон проявлял виростатическое действие (5 и 10 мкг/мл), не только не оказывают цитопатического действия на зараженные клетки, но и являются вполне достижимыми в плазме крови и тканях человека при пероральном приеме препарата в терапевтической дозировке. Эти данные коррелировали с результатами определения противовирусной активности Лавомакса в условиях тех же моделей *in vitro* с помощью иммуноферментного анализа: подавление репродукции A/Aichi 1/68 (H3N2), A(H1N1)pdm09 и респираторно-синцитиального вируса при «лечебном» использовании препарата (10 мкг/мл) составляло 48,2 ± 5,3, 28,6 ± 6,0 и 45,3 ± 5,7% соответственно.

Вклад выявленной умеренной виростатической активности тилорона в его терапевтическое действие при ОРВИ еще предстоит выяснить.

Вместе с тем представленные данные заслуживают пристального внимания, так как они не только укрепляют уверенность в целесообразности использования этого индуктора ИФН при ОРВИ, но и раскрывают возможности для увеличения его клинической эффективности путем совершенствования и персонализации режима применения с учетом вновь обнаруженного противовирусного действия. Еще одной отправной точкой для оптимизации тактических схем назначения и более широкого использования тилорона в клинической практике может стать новый взгляд на механизмы его фармакологических эффектов с позиций модуляции баланса повреждения организма и выраженности врожденного иммунного ответа.

Таким образом, тилорон сегодня может быть признан средством выбора для профилактики и лечения ОРВИ, в том числе гриппа, а рассмотренные в настоящем сообщении свойства препарата говорят о перспективах расширения сферы его клинического применения в условиях дефицита эффективных противовирусных химиопрепаратов и вакцин. ■

Литература

1. Seto W. H., Conly J. M., Pessoa-Silva C. L. et al. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update // *East Mediterr Health J.* 2013; 19 (Suppl. 1): S39–47.
2. Rudan I., O'Brien K. L., Nair H. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries // *J Glob Health.* 2013; 3 (1): 10401. doi: 10.7189/jogh.03.010401.
3. Bosch A. A. T. M., Biesbroek G., Trzcinski K. et al. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract // *PLoS Pathog.* 2013; 9 (1): e1003057. doi: 10.1371/journal.ppat.1003057.
4. Gavalá M., Bertics P. J., Gern J. E. Rhinoviruses, allergic inflammation, and asthma // *Immunol Rev.* 2011; 242 (1): 69–90. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01031.x.
5. Manzoli L., Ioannidis J. P. A., Flacco M. E. et al. Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses // *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8 (7): 851–862. doi:10.4161/hv.19917.
6. Osterholm M. T., Kelley N. S., Sommer A., Belongia E. A. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis.* 2012; 12 (1): 36–44. doi: 10.1016/S1473-3099 (11.70295-X).
7. Hsu J., Santesso N., Mustafa R. et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Ann Intern Med.* 2012; 156: 512–524.
8. Jefferson T., Jones M. A., Doshi P. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 1: CD008965. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub3.
9. Michiels B., Van Puyenbroeck K., Verhoeven V. et al. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews // *PLoS ONE.* 2013; 8 (4): e60348. doi: 10.1371/journal.pone.0060348.
10. Dixit R., Khandaker G., Ilgoutz S. Emergence of oseltamivir resistance // *Infectious Disorders — Drug Targets.* 2013; 13 (1): 35–45.
11. Калюжин О. В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферонов в профилактике и терапии // *Лечащий Врач.* 2013. 9: 78–84.
12. Караулов А. В., Калюжин О. В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР; 2007.
13. Fensterl V., Sen G. C. Interferons and viral infections // *Biofactors.* 2009; 35 (1): 14–20. doi: 10.1002/biof.6.
14. Караулов А. В., Калюжин О. В. Цитокины: биологическое действие и клиническое применение. В кн.: *Успехи клинической иммунологии и аллергологии* / Под ред. А. В. Караулова. Т. 1. М.: РАЕН, 2000: 193–205.
15. Levy D. E., Marie I. J., Durbin J. E. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection // *Curr Opin Virol.* 2011; 1 (6): 476–486. doi: 10.1016/j.coviro.2011.11.001.
16. Van de Sandt C. E., Kreijtz J. H. C. M., Rimmelzwaan G. F. Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses // *Viruses.* 2012; 4 (9): 1438–1476. doi: 10.3390/v4091438.
17. Hermesh T., Moltedo B., Lopez C. B., Moran T. M. Buying time—the immune system determinants of the incubation period to respiratory viruses // *Viruses.* 2010; 2 (11): 2541–2558. doi: 10.3390/v2112541.
18. Miller E. K., Hernandez J. Z., Wimmenauer V. et al. A mechanistic role for type III IFN-λ1 in asthma exacerbations mediated by human rhinoviruses // *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185 (5): 508–516.
19. Абидов М. Т., Бахтаненко А. Ф., Нелюбов М. В. и др. Регуляция иммунных реакций в лечении хронических и острых воспалительных заболеваний // *Якутский медицинский журнал.* 2004; № 3 (7): 58–60.
20. Абидов М. Т., Калюжин О. В., Нелюбов М. В. Иммунотерапия острых и хронических воспалительных заболеваний // *Tera Medica Nova.* 2001; № 2: 3–7.
21. Караулов А. В., Калюжин О. В., Ликов В. Ф. Подходы к иммунотерапии воспалительных заболеваний // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2002; № 1: 62–64.
22. Караулов А. В., Сокурено С. И., Калюжин О. В., Евсеев И. В. Направленная регуляция иммунных реакций в профилактике и лечении заболеваний человека // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2000; 1: 7–13.
23. Krueger R. F., Mayer G. D. Tilorone hydrochloride: an orally active antiviral agent // *Science.* 1970; 169: 1213–1214.
24. Stringfellow D. A. Production of the interferon protein: hyporesponsiveness // *Tex Rep Biol Med.* 1977; 35: 126–131.
25. Максимов М. Л. Рациональный выбор индуктора интерферонов для лечения и профилактики острых вирусных инфекций // *Справочник поликлинического врача.* 2012; № 7: 9–12.
26. Лыткина И. Н., Гренкова Т. А. Профилактическая эффективность препарата Лавомакс при гриппе и ОРВИ // *Врач.* 2010; № 4: 64–67.

Коронавирусы человека (*Nidovirales*, *Coronaviridae*): возросший уровень эпидемической опасности

М. Ю. Щелканов¹, доктор биологических наук

Л. В. Колобухина, доктор медицинских наук, профессор

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

ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: коронавирусы, структура вирионов, физико-химические свойства вирионов, таксономическая структура сем. *Coronaviridae*, инфекционные заболевания, тяжелый острый респираторный синдром, ближневосточный респираторный синдром.

Коронавирус человека был впервые выделен D. Tjittell и M. Вупе в 1965 г. от больного острым респираторным заболеванием (ОРВЗ) [1]. В прошлом веке коронавирусы были известны как возбудители острых респираторных заболеваний человека и животных, однако не относились к числу особо опасных вирусных инфекций. Появление сначала тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) (англ. severe acute respiratory syndrome, SARS) в 2002 г., а затем ближневосточного респираторного синдрома (БВРС) (англ. Middle East respiratory syndrome, MERS) в 2012 г. заставили специалистов существенно повысить уровень эпидемической опасности со стороны коронавирусов. Интенсивное изучение представителей сем. *Coronaviridae* в начале XXI в. привело к лавинообразному накоплению данных по их молекулярной биологии, таксономии и экологии, за которым не всегда успевают официальные инструкции, что создает трудности для практических врачей.

Современная таксономия коронавирусов

С точки зрения современных представлений о таксономии вирусов [2, 3], сем. *Coronaviridae* входит в состав отряда *Nidovirales*, который — наряду с *Arteriviridae* и *Roniviridae* — содержит оболочечные вирусы с инфекционной односегментной линейной одноцепочечной РНК позитивной полярности,

Таксономическая структура семейства <i>Coronaviridae</i>					Таблица 1
Семейство	Подсемейство	Род	Хозяева	Прототипный вирус	
<i>Coronaviridae</i>	<i>Coronavirinae</i>	<i>Alphacoronavirus</i>	Млекопитающие (включая человека)	Альфакоронавирус 1 (AlphaCoV 1 — alphacoronavirus 1)	
		<i>Betacoronavirus</i>	Млекопитающие (включая человека)	Коронавирус мышиных (MCoV — murine coronavirus)	
		<i>Gammacoronavirus</i>	Птицы, млекопитающие	Коронавирус птиц (ACoV — avian coronavirus)	
		<i>Deltacoronavirus</i>	Птицы, млекопитающие	Коронавирус соловьев HKU11 (BuCoV HKU11 — bulbul coronavirus HKU11)	
	<i>Torovirinae</i>	<i>Torovirus</i>	Млекопитающие (включая человека)	Торовирус лошадей (EToV — equine torovirus)	
		<i>Bafinivirus</i>	Рыбы	Вирус густер (WBV — white beam virus)	

которые имеют ряд общих черт организации генома, его экспрессии и репликации [4].

Семейство *Arteriviridae* включает вирусы млекопитающих [5]. Прототипный представитель — вирус артериита лошадей (EAV — equine arteritis virus). Значительную опасность для животноводства представляет вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней (PRRSV — porcine reproductive and respiratory syndrome virus). Среди артеривирусов известны патогены человека. Вирус геморрагической лихорадки обезьян (SHFV — simian hemorrhagic fever virus) вызывает опасное заболевание низших приматов.

Семейство *Roniviridae* включает лишь 2 известных на сегодняшний день представителя: вирус, поражающий жабры креветок (GAV — gill-associated

virus) (прототипный), и вирус Нам-Динх (NDiV — Nam Dinh virus), изолированный от кровососущих комаров (*Culicinae*) в Юго-Восточной Азии [6].

Coronaviridae включает 2 подсемейства: *Coronavirinae* и *Torovirinae*. Первое подразделяется на 4 рода: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, *Deltacoronavirus*. *Torovirinae* подразделяется на 2 рода: *Torovirus* (от лат. torus — вздутие, узел — из-за кренделеобразной формы вирионов) и *Bafinivirus* (от англ. Bacilliform Fish Nidoviruses — бациллоподобные нидовирусы рыб) (табл. 1). Род *Betacoronavirus*, в свою очередь, подразделяется на четыре подрода: A, B, C, D (табл. 2).

На страницах научных и научно-популярных изданий можно встретить разнообразные интерпретации назва-

¹ Контактная информация: adorob@mail.ru

Таблица 2

Таксономическая структура рода <i>Betacoronavirus</i>	
Подрод	Вирусы
A	Бетакоронавирус 1 (BetaCoV 1 — <i>Betacoronavirus</i> 1)
	Коронавирус человека HKU1 (HCoV HKU1 — human coronavirus HKU1)
	Коронавирус мышиных (MCoV — murine coronavirus)
	Коронавирус кроликов HKU14 (RbCoV HKU14 — rabbit coronavirus HKU14)
B	ТОРС-ассоциированный коронавирус (SARS-CoV — SARS coronavirus)
C	БВРС-ассоциированный коронавирус (MERS-CoV — MERS coronavirus)
	Коронавирус нетопырей HKU5 (Pi-BatCoV HKU5 — <i>Pipistrellus</i> bat coronavirus HKU5)
	Коронавирус косялапых кожанов HKU4 (Ty-BatCoV HKU4 — <i>Tylonycteris</i> bat coronavirus HKU4)
D	Коронавирус ночных крыланов HKU9 (Ro-BatCoV HKU9 — <i>Rousettus</i> bat coronavirus HKU9)

ний коронавирусов, многие из которых в настоящее время являются устаревшими и сведены в синонимы действующих номенклатурных названий (табл. 3). В частности, широко известный ранее HCoV OC43 теперь называется BetaCoV 1, а многочисленные ТОРС-подобные вирусы, изолированные от различных хозяев, — синонимичны SARS-CoV [7, 8]. Возбудители инфекционных заболеваний человека содержатся в трех родах коро-

навирусов (табл. 4). При этом центральное место занимает род *Betacoronavirus*, в который входят особо опасные возбудители летальных пневмоний — SARS-CoV и MERS-CoV (табл. 4).

Структура вириона коронавирусов и их физико-химические свойства

Вирион представителей подсем. *Coronavirinae* имеет сферическую форму

с характерным диаметром 120–160 нм (рис. 1, А–В). Вирусы рода *Bafinivirus* имеют палочковидную (бациллоподобную) форму 170–200 нм в длину и 75–88 нм в диаметре (рис. 1, Г). Вирусы, входящие в род *Torovirus*, по форме напоминают крендельки 100–140 × 35–50 нм (рис. 1, Д).

Вирионы всех коронавирусов снабжены липидной оболочкой с отчетливо различимыми на электронно-микроскопических снимках булавовидными пепломерами (рис. 1, А–Ж) длиной 5–10 нм, формируемыми тримерами белка S (180–220 кДа, 1128–1472 а.о). Наличие этих пепломеров, напоминающих зубцы короны, и дало название семейству *Coronaviridae*.

У представителей *Torovirus* и *Betacoronavirus* подрода А имеется дополнительный поверхностный гликопротеин — гемагглютинин-эстераза (HE) (65 кДа) — обладающий одновременно гемагглютинирующей и эстеразной активностью. HE коронавирусов — также, как и первая субъединица HEF вируса гриппа

Таблица 3

Синонимичная номенклатура современных названий коронавирусов		
Род	Вирус	
	Современное название	Устаревшее название
<i>Alphacoronavirus</i>	Альфакоронавирус 1 (AlphaCoV 1 — alphacoronavirus 1)	Коронавирус собак (CCoV — canine coronavirus)
		Коронавирус кошек (FCoV — feline coronavirus)
		Респираторный вирус свиней (PRCV — porcine respiratory coronavirus)
		Вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV — transmissible gastroenteritis virus)
	Альфакоронавирус 2 (AlphaCoV 2 — alphacoronavirus 2)	Коронавирус энтерита хорьков (FRECoV — ferret enteric coronavirus)
		Коронавирус системного воспаления хорьков (FRSCoV — ferret systemic virus)
		Коронавирус норки (MiCoV — mink coronavirus)
<i>Betacoronavirus</i>	Коронавирус мышиных (MCoV — murine coronavirus)	Вирус гепатита мышей (MHV — murine hepatitis virus)
		Коронавирус крыс (RtCoV — rat coronavirus)
	Бетакоронавирус 1 (BetaCoV 1 — betacoronavirus 1)	Коронавирус крупного рогатого скота (BCoV — bovine coronavirus)
		Коронавирус лошадей (ECoV — equine coronavirus)
		Коронавирус человека OC43 (HCoV OC43 — human coronavirus OC43)
		Гемагглютинирующий вирус энцефаломиелимита свиней (PHEV — porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus)
	ТОРС-ассоциированный коронавирус (SARS-CoV — SARS coronavirus)	ТОРС-ассоциированный коронавирус китайских хорьковых барсуков (SARSr CFBCoV — SARS-related Chinese ferret-badger coronavirus)
		ТОРС-ассоциированный коронавирус пальмовых циветт (SARSr CiCoV — SARS-related palm civet coronavirus)
		ТОРС-ассоциированный коронавирус человека (SARSr HCoV — SARS-related human coronavirus)
		ТОРС-ассоциированный коронавирус подковоносов (SARSr Rh-BatCoV — Rhinolophus bat SARS-related coronavirus)
<i>Gammacoronavirus</i>	ACoV (avian coronavirus — коронавирус птиц)	Вирус инфекционного бронхита кур (IBV — infectious bronchitis virus)
		Коронавирус индюков (TCoV — turkey coronavirus)
<i>Torovirus</i>	Торовирус лошадей (EToV — equine torovirus)	Вирус Берн (BEV — Berne virus)
	Торовирус крупного рогатого скота (BToV — bovine torovirus)	Вирус Бреда (BREV — Breda virus)
	Торовирус свиней (PToV — porcine torovirus)	Вирус Маркело (MARV — Markelo virus)

па С (*Orthomyxoviridae*, *Influenza C virus*) [13], с которой НЕ высоко гомологична, является ферментом, отщепляющим терминальные остатки О-ацетилированной нейрамино-вой кислоты от полисахаридных цепочек. Белок М (23–35 кДа) является трансмембранным. Пентамеры белка Е (9–12 кДа, 74–109 а.о.), выявленные в количестве всего нескольких копий на вирион (только у *Coronavirinae*), способны формировать ионные каналы и представляют собой важный фактор вирулентности. Нуклеокапсид (60–70 нм) имеет спиральную симметрию и формируется фосфорилированным белком N (50–60 кДа, 349–470 а.о.) в комплексе с вирионной РНК [4, 8, 10–12, 14, 15].

Инфицирование коронавирусами вызывает появление высокотитражных сывороток против эпитопов, расположенных на S-, М-, N- и НЕ-антигенах. S- и НЕ-белки содержат основные эпитопы для нейтрализующих антител; М- и N-белки содержат менее эффективные нейтрализующие детерминанты, однако наибольший защитный эффект при иммунизации достигается при сочетанном использовании S- и N-белков. Антитела против М-белка выявляются в реакции связывания комплекта. Антиагглютинирующие антитела связываются с эпитопами S- и НЕ-белков. Детерминанты клеточного иммунного ответа находятся в составе N-белка [7, 8, 16, 17].

Структура генома коронавирусов

Представители семейства *Coronaviridae* имеют самые крупные среди известных вирусов РНК-геномы, размеры которых лежат в пределах 26–32 тыс. н.о. Своеобразным «чемпионом» в этой номинации является коронавирус белух SW1 (BWCov SW1 – beluga whale coronavirus SW1) из рода *Gammacoronavirus* – 31 686 н.о.

Вирионная РНК коронавирусов, как и у всех представителей отряда *Nidovirales*, м⁷G-кэпирована на 5'- и полиаденилирована на 3'-конце. Структура и функционирование генома нидовирусов представлены на рис. 2. Их отличительными особенностями являются экспрессия 3'-проксимальных генов через синтез «гнездовых» субгеномных матричных РНК (сгмРНК) с общими 5'-LS и 3'-концами [4, 18, 19] (от лат. *nidus* – гнездо – происходит и название отряда), высокий уровень гомологии РНК-зависимых РНК-полимераз (RdRp) и геликаз (Hel) всех представителей отряда [20, 21], а также реплицирование в цитоплазматических везикулах, двухслойные мембраны которых формируются в сети эндоплаз-

Таксономическое положение коронавирусов человека

Таблица 4

Подсемейство	Род	Подрод	Вирус	Основные симптомы
<i>Coronavirinae</i>	<i>Alphacoronavirus</i>		Коронавирус человека NL63 (HCoV NL63 – human coronavirus NL63)	Поражение верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта
			Коронавирус человека 229E (HCoV 229E – human coronavirus 229E)	
	<i>Betacoronavirus</i>	A	Бетакоронавирус 1 (BetaCoV 1 – betacoronavirus 1) *	Поражение верхних дыхательных путей
			Коронавирус человека HKU1 (HCoV HKU1 – human coronavirus HKU1)	
		B	ТОРС-ассоциированный коронавирус (SARS-CoV – SARS coronavirus)	Летальная пневмония
		C	БВРС-ассоциированный коронавирус (MERS-CoV – MERS coronavirus)	Летальная пневмония
<i>Torovirinae</i>	<i>Torovirus</i>		Торовирус человека (HToV – human torovirus)	Поражение верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта

Примечание. * см. табл. 3.

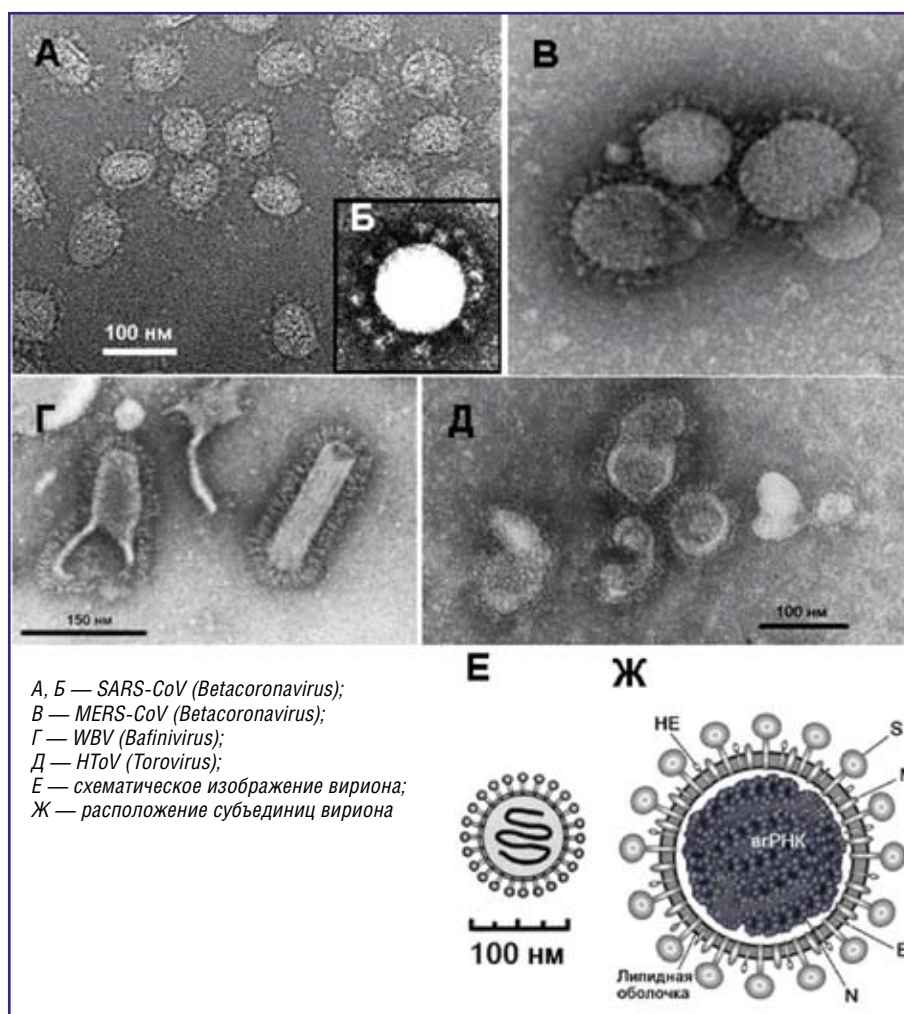
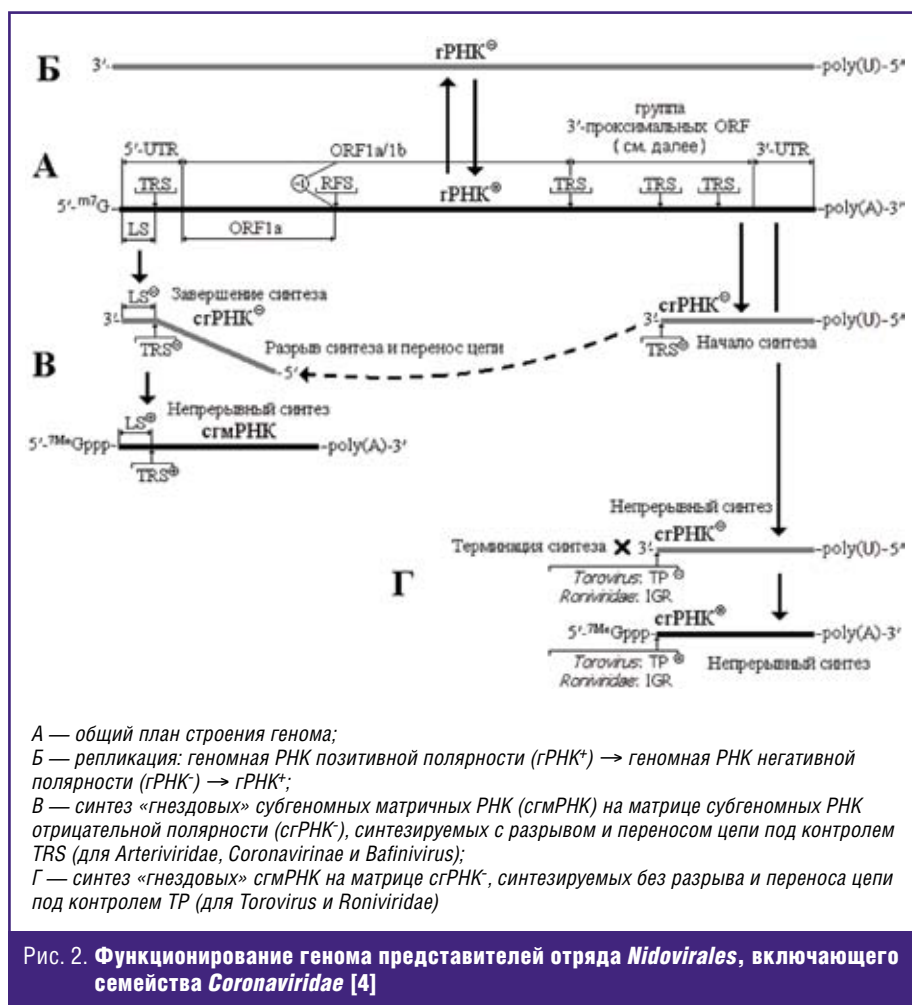


Рис. 1. Морфология вириона представителей *Coronaviridae* [8-12]

матического ретикулума инфицированной клетки [4, 19, 22]. Нетранслируемые 5'-UTR-последовательности длиной 200–600 н.о. (*Coronavirinae*), 800–900 н.о. (*Torovirus*) и нетранслируемые 3'-UTR-последовательности длиной 200–500 н.о.

(*Coronaviridae*) содержат регуляторные элементы, способные влиять на биологические свойства (в том числе — вирулентность) вируса. Последовательности, регулирующие транскрипцию (TRS) длиной 5–10 н.о., играют важную роль



в синтезе субгеномных РНК отрицательной полярности (сгРНК⁻), который протекает с разрывом цепи: всякий раз достигая TRS, полимеразы может проследовать дальше или же скачкообразно переместиться к 5'-проксимальному TRS с последующим синтезом последовательности, комплементарной лидерной последовательности (LS) — (рис. 2, Б–В). Такие сгРНК⁻ используются затем в качестве матрицы для непрерывного синтеза сгмРНК, все из которых содержат одинаковые 5'-LS и 3'-концы (рис. 2, В). Синтез сгРНК⁻ с переносом цепи на 5'-LS отсутствует у *Torovirus*, которые используют смешанную стратегию (рис. 2): ORF2, которая содержит на 5'-конце комбинацию DTE и TP, функционально аналогичную TRS, транскрибируется с разрывом цепи (рис. 2, В); остальные сгмРНК синтезируются без разрыва цепи (рис. 2, Г), имея на 5'-концах ORF TP-последовательности, функционально аналогичные IGS ронивирусов [4, 8, 19].

Коронавирусное заболевание верхних дыхательных путей

Этиологическими агентами коронавирусного заболевания верхних дыхатель-

ных путей являются HCoV NL63, HCoV 229E, BetaCoV 1 (больше известный под названием HCoV OC43 — табл. 3), HCoV HKU1 и HCoV 229E) и *Torovirus* (HCoV) несколько чаще дают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. Основными клетками-мишенями коронавирусов являются эпителиальные клетки и макрофаги, имеющие на своей поверхности рецепторы, с которыми взаимодействует поверхностный S-белок вируса.

Коронавирусная инфекция распространена повсеместно и регистрируется в течение всего года с пиками заболеваемости зимой и ранней весной, когда эпидемическая значимость ее колеблется от 15,0% до 33,7% [1, 23]. Дети болеют в 5–7 раз чаще, чем взрослые. Инфекция распространяется воздушно-капельным, фекально-оральным и контактным путем. Источником инфекции являются больные с клинически выраженной или стертой формой заболевания [24, 25]. В структуре ОРВИ среди госпитализированных пациентов коронавирусная инфекция в среднем состав-

ляет 12,4% (с колебаниями в отдельные годы от 6,8% до 28,6%) [26, 27]. Коронавирусы, как правило, лидируют среди прочих вирусов в этиологии нозокомиальных инфекций. Имеются данные о выделении коронавирусов из мозга больных рассеянным склерозом [28].

При коронавирусном заболевании верхних дыхательных инкубационный период составляет 2–3 сут. Заболевание начинается остро и в большинстве случаев протекает с умеренно выраженной интоксикацией и симптомами поражения верхних отделов респираторного тракта. При этом часто основным симптомом является ринит с обильным серозным отделяемым. Иногда заболевание сопровождается слабостью, недомоганием, больные отмечают першение в горле, сухой кашель. При объективном обследовании отмечается гиперемия и отек слизистой оболочки носа, гиперемия слизистой оболочки задней стенки глотки. Температура тела, как правило, нормальная. Продолжительность болезни 5–7 сут. У части больных (9–24%) наблюдаются лихорадка, симптомы интоксикации, кашель сухой или с мокротой, в легких при аускультации могут выслушиваться хрипы. В ряде случаев (3–8%) коронавирусная инфекция протекает с поражением нижних дыхательных путей и характеризуется развитием пневмонии, которая наиболее тяжело протекает у детей раннего возраста [1, 26, 27, 29].

Описаны нозокомиальные вспышки коронавирусной инфекции, проявляющиеся синдромом острого гастроэнтерита [23, 30].

Иммунитет после перенесенного заболевания непродолжительный и не защищает от реинфекции [1, 8, 16, 17].

Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС)

ТОРС, этиологически связанный с SARS-CoV, был впервые зафиксирован в ноябре 2002 г. в провинции Гуандун (КНР) [7, 31, 32]. Отметим попутно, что часто используемое в русскоязычной литературе название «атипичная пневмония» является некорректным и должно быть исключено из научного обихода. К августу 2003 г. ВОЗ сообщила о 8422 случаях в 30 странах с 916 (10,9%) смертельными исходами [32]. До 60% от всех летальных исходов приходится на медицинских работников. Наибольшее количество заболевших зарегистрировано в Китае, Сингапуре, Канаде. Один завозной случай ТОРС был зарегистри-

стрирован и в Российской Федерации, в Благовещенске (рис. 3).

Природным резервуаром SARS-CoV являются летучие мыши (*Chiroptera: Microchiroptera*). От летучих мышей в природе заражаются виверровые (*Viverridae*), которых жители Юго-Восточной Азии держат в качестве домашних животных и часто употребляют в пищу. Наиболее вероятен следующий путь проникновения SARS-CoV в человеческую популяцию: летучие мыши → мелкие дикие млекопитающие (гималайские циветты (*Paguma larvata*), енотовидные собаки (*Nyctereutes procyonoides*), бирманские хорьковые барсуки (*Melogale personata*), etc.) → непрожаренное мясо в ресторанах → человек [7, 33, 34].

Инкубационный период в среднем продолжается 2–7 сут, в ряде случаев составляет 10 сут. Начало болезни острое, озноб (97% случаев), температура тела повышается до 38–39 °C (100% случаев). В первые дни преобладают симптомы интоксикации: головная боль (84%), головокружение (61%), слабость (100%), боль в мышцах (81%). Катаральные симптомы в начальном периоде выражены умеренно: может наблюдаться легкий кашель (39%), боль в горле (23%) и ринит (23%) [35]. После 3–7 сут болезни развивается респираторная фаза с выраженными признаками поражения нижних дыхательных путей: усиливается кашель, появляется одышка, чувство нехватки воздуха. При осмотре больных в нижнебоковых и задних отделах грудной клетки определяется притупление перкуторного звука, при аускультации на фоне ослабленного дыхания выслушиваются влажные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы, тахикардия. Нарастает гипоксия и гипоксемия. При рентгенологическом исследовании в легких выявляются мультифокальные инфильтраты с тенденцией к слиянию. У некоторых больных помимо респираторного синдрома наблюдаются признаки поражения желудочно-кишечного тракта: тошнота, повторная рвота, диарея, которая отмечается, по данным различных исследований, до 30% случаев. У подавляющего большинства больных (80–90%) заболевание заканчивается выздоровлением [1, 29, 35].

При прогрессировании болезни у части больных (10–20%) отмечается синдром острого повреждения легких или острый респираторный дистресс-синдром, который чаще всего диагностируется на 3–5 сут пневмонии, однако есть данные о его развитии в первые 2 сут болезни. У больного усиливается сухой кашель, одышка, выявляется тахипноэ,

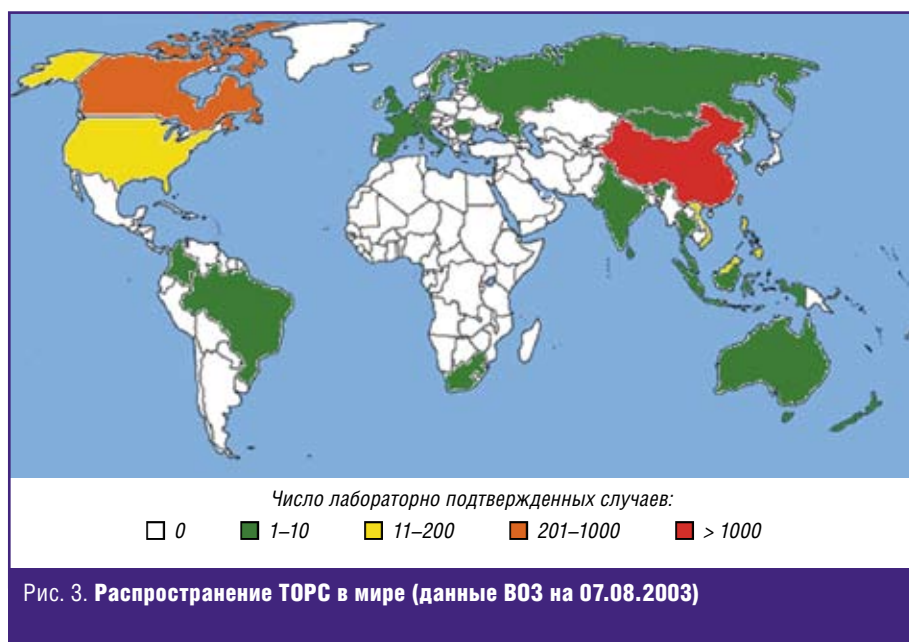


Рис. 3. Распространение ТОРС в мире (данные ВОЗ на 07.08.2003)

тахикардия. Как правило, температурные значения в этот период очень высокие, артериальное давление снижается. Повышение PaCO_2 вызывает угнетение дыхания, алкалоз сменяется ацидозом, нарастает отек легких, экссудат заполняет интерстициальные пространства, развивается общая дыхательная недостаточность.

Рентгенологически в легких определяются одно- и двусторонние плотные инфильтраты. Вирусиндуцированные изменения в нижних дыхательных путях, активация бактериальной флоры вызывают двусторонние сливные долевые пневмонии. В участках некротических изменений в последующем разрастается соединительная ткань, образуются фиброзные рубцы (10%). В периферической крови уже в начале болезни отмечается лимфопения, при развернутом респираторном синдроме наблюдается лейкопения ($2,6 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$), тромбоцитопения ($50\text{--}150 \times 10^3$). Повышение активности креатинкиназы, печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)), концентрации С-реактивного белка отмечается у подавляющего числа больных пневмонией. Мультивариантный анализ клинических данных свидетельствует, что тяжелые сопутствующие заболевания и высокий уровень С-реактивного белка в начале болезни являются плохим прогностическим признаком. Летальность, по данным различных исследований, колеблется от 4% до 19,7%, а в группе больных, находящихся на искусственной вентиляции легких, она составила 57,7%. Из осложнений отмечается пери-

ферическая полинейропатия, острая печеночная недостаточность, бактериальная и грибковая суперинфекция. Сопутствующие заболевания и пожилой возраст повышают риск тяжелого течения болезни с неблагоприятным исходом [1, 29, 31, 35, 36].

Ближневосточный респираторный синдром (БВРС)

Первые случаи заболевания БВРС, как удалось установить ретроспективно, появились у людей, побывавших в Саудовской Аравии, в апреле 2012 г. [37]. С сентября 2012 г. ВОЗ проводит регулярный мониторинг случаев БВРС в соответствии с Международными медико-санитарными правилами. В мае 2013 г. на специальном заседании группы экспертов Международного комитета по таксономии вирусов возбудитель БВРС получил свое современное название — MERS-CoV и место в таксономической системе царства *Virae* (табл. 1–2) [9, 38].

Основная заболеваемость наблюдается в восточной части Саудовской Аравии. Завозные случаи заболевания выявлены в других странах Ближнего Востока (в Иордании, Катар, ОАЭ), северной Африке (в Тунисе), а в Европе — во Франции, Германии, Великобритании и Италии (рис. 4). На 29.10.2013 лабораторно подтверждены 145 случаев заболевания, из которых 62 (42,8%) оказались летальными [39]. Установлена возможность передачи вируса от человека к человеку при тесном контакте (в том числе — и медицинским работникам) [40].

Природным резервуаром этого коронавируса, как показали результаты молекулярно-генетического изуче-



Рис. 4. Распространение БВРС в мире (данные ВОЗ на 29.10.2013)

ния, являются летучие мыши [41–43]. Промежуточный хозяин БВРС — источник заражения людей — пока не выявлен. Имеются данные о том, что этим вирусом могут заражаться верблюды [44]. Нельзя исключать возможность прямой передачи инфекции людям через продукты жизнедеятельности летучих мышей, дневки которых могут находиться на чердаках жилых строений. Необходимо помнить, что обитающие у нас виды летучих мышей, подобно птицам, осуществляют сезонные миграции, зимую на эндемичной по БВРС территории. Таким образом, этот вирус может быть занесен к нам, помимо инфицированных людей, также и летучими мышами.

Клиническая картина БВРС — это ОРВЗ, которое сопровождается лихорадкой, кашлем, одышкой, затрудненным дыханием и в большинстве клинически подтвержденных случаев быстро переходит в тяжелую первичную вирусную пневмонию. У пациентов, страдающих хроническими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, метаболическим синдромом и иммунодефицитными состояниями различного генеза, на первый план в качестве ведущих симптомов могут выдвигаться поражения желудочно-кишечного тракта: почечная недостаточность и диарея. ВОЗ рекомендует [45] рассматривать в качестве возможного БВРС, требующего соответствующих лабораторного подтверждения, санитарно-гигиенических мероприятий и госпитального мониторинга, все случаи ОРВЗ, осложненные ОРДС, при наличии эпидемиологических показаний — пребывания на Ближнем Востоке в течение 14 сут до начала заболевания.

Описаны легкие и бессимптомные случаи заболевания, что вызывает беспокойство специалистов в связи с возможностью скрытого распространения заболевания, хотя реальная оценка вероятности такого сценария до сих пор остается неопределенной [46].

Лечение и профилактика коронавирусных заболеваний человека

Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции включает детекцию вирусной геномной РНК методом ОТ-ПЦР в биологическом материале (кровь, моча, назальный секрет). Этот метод особенно важен для ранней диагностики особо опасных ТОРС и БВРС. Изоляция вируса проводится методом биопробы на модели клеточных культурах (например, Vero E6 или MDCK; рекомендуется добавлять трипсин в культуральную среду). Учитывая наличие у вирионов коронавирусов характерных морфологических черт (рис. 1), существенное значение в диагностике коронавирусных заболеваний может иметь электронная микроскопия. Индикация специфических противовирусных антител проводится с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), реакции связывания комплемента (РСК) и реакции непрямой гемагглютинации (РНГА), позволяющих определить диагностические титры антител уже на 5-е сут после инфицирования (РНГА) [1].

Достоверные данные о клинической эффективности противовирусных препаратов при лечении ТОРС и БВРС, полученные в рамках контролируемых исследований, отсутствуют. Однако можно предполагать эффективность противовирусных средств с широким механизмом

действия (например, Рибавирина или Ингавирина). На модели ТОРС были протестированы *in vitro* 19 противовирусных препаратов: 7 на основе ИФН, 5 аналогов нуклеозида, 3 ингибитора протеаз, 2 ингибитора полимеразы и 2 ингибитора NA. При этом 100-процентное подавление цитопатического действия (ЦПД) было достигнуто при использовании 5000 МЕ/мл Бетаферона, Алферона и Веллферона. Рибавирин имеет ингибирующую активность, но только при высоких концентрациях (0,5–5,0 мг/мл), оказывая цитотоксическое действие на клеточную культуру [27]. Предполагается, что лечение ИФН (Веллферон, Мультиферон, Бетаферон, Алферон) в дозах, используемых для лечения гепатита С, может быть эффективным. Рибавирин может применяться по 8–12 мг/мл каждые 8 ч в течение 7–10 сут при тяжелых формах болезни.

При тяжелых и среднетяжелых формах респираторных заболеваний человека проводится дезинтоксикационная терапия (гемодез, реопиглюкин и т.п.). Объем вводимой жидкости не превышает 400–800 мл/сут.

Наряду с инфузионной терапией необходимо назначение диуретиков из-за угрозы отека легких. Показано введение донорского иммуноглобулина, содержащего антитела к коронавирусам в высоком титре.

При остром респираторном дистресс-синдроме основой патогенетической терапии являются препараты сурфактанта, восстанавливающие поверхностное натяжение в альвеолах. Сурфактант назначается эндотрахеально (150–200 мл). Показано введение глюкокортикоидов (преднизолон, гидрокортизон), в тяжелых случаях рекомендуется в/в введение метилпреднизолона. Для респираторной поддержки показана интубация трахеи и искусственная вентиляция легких с использованием малых дыхательных объемов ($VT = 6 \text{ мл/кг}$) [47].

Антибиотики широкого спектра действия назначают при риске активации собственной бактериальной флоры больного.

В настоящее время вакцинопрофилактика против коронавирусных инфекций (включая особо опасные ТОРС и БВРС) не разработана.

Хотя ВОЗ и не рекомендует проводить специальный скрининг в пунктах въезда в связи с эпидемической ситуацией по БВРС и вводить какие-либо ограничения на перемещение людей или товаров, Минздрав Российской Федерации рекомендует воздержаться от поездок в страны Ближнего Востока с высоким риском заражения (рис. 4) без особой необходимости. ■

За списком литературы обращайтесь в редакцию.

Особенности полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у детей с идиопатическим синдромом слабости синусового узла

Е. В. Анциферова*, ¹

С. Ю. Никулина*, доктор медицинских наук, профессор

Е. Ю. Емельянчик*, доктор медицинских наук, профессор

Л. Н. Анциферова**

В. Н. Максимов***, доктор медицинских наук

Е. П. Кириллова*, кандидат медицинских наук

А. А. Чернова*, кандидат медицинских наук

Н. В. Зайцев*

А. Ю. Мишута**

* ГБОУ ВПО КрасГМУ им. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск

** КГБУЗ КККДБ, Красноярск

*** ФГБГУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

Ключевые слова: синдром слабости синусового узла, полиморфизм гена, эндотелиальная NO-синтаза.

Оксид азота (NO) — основной эндотелиальный фактор релаксации — экспрессируется практически во всех типах клеток миокарда. Вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудов, участвует в поддержании тонуса сосудистой стенки, обладает пролиферативными и противовоспалительными свойствами [1]. Различают несколько изоформ NO-синтаз с различной локализацией, регулированием и каталитическими свойствами, впервые описанными в 1989 г. Основное различие между изоформами состоит в количестве синтезируемого NO, продолжительности процесса синтеза, индуцируемости и тканевой специфичности [2].

1-й тип — NO-синтаза нервной ткани, ее ген картирован в хромосоме 12q24.2-12q24.3, имеет 29 экзонов, 28 интронов [3]. 3-й тип — эндотелиальная NO-синтаза (Тип III, NOS-3, eNOS), участвует в синтезе NO эндотелием и регуляции сосудистого тонуса. Ее ген локализован в хромосоме 7q35-36, имеет 26 экзонов, 25 интронов и кодирует белок с молекулярной массой 135 кДа, состоящий из 1203 аминокислот. Эти два типа NO-синтаз считаются конституциональными, оказывают влияние на сократительную функцию сердца [2, 4]. 2-й тип — индуцибельная NO-синтаза,

вырабатывается в сердце при патологических процессах, ген ее картирован в хромосоме 17cen-q11.2, имеет 26 экзонов, 25 интронов [5].

eNOS участвует в синтезе NO эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления. Отвечает за большую часть NO, расширяет все типы кровеносных сосудов, стимулируя растворимые гуанилатциклазы, и увеличивает циклический гуанозинмонофосфат в гладкомышечных клетках [6], генерирует вазопротективные молекулы NO, является мощным ингибитором агрегации и адгезии тромбоцитов [7]. Исследования, проведенные Н. Wang и соавт. в 2008 г., показали, что eNOS играет важную роль в предупреждении желудочковых аритмий [8].

Существует ряд полиморфизмов гена, кодирующего eNOS, часть из которых связаны с изменением в плазме крови количества NO [3]: замещение гуанина тимидином в 894 позиции в экзоне 7 (894G>T полиморфизм), связанный с уменьшением базального производства NO [9]; полиморфизм в промоторе 786T>C приводит к значительному сокращению количества eNOS [10]. Полиморфизм в 4-м интроне (27 пн), представленный двумя аллелями: b, в котором имеются 5 повторов длиной 27 пн, и а, в котором только 4 таких повтора [3]. Исследования С. Fatini и соавт. в 2004 г., показали связь генотипа 4a/4a с возникновением

¹ Контактная информация: Anciferova_ekate@mail.ru

острого коронарного синдрома, в особенности с острым инфарктом миокарда [11]. Кроме того, в 2012 г. китайские ученые в анализе американских пациентов установили связь генотипа 4a/4a с повышенным риском ишемического инсульта [12].

Учитывая физиологическую роль eNOS и данные предыдущих исследований, мы предположили, что изучение частот аллелей гена eNOS у детей с идиопатическим синдромом слабости синусового узла (СССУ) позволит уточнить патогенетические механизмы развития заболевания, а в последующем молекулярно-генетические данные будут полезны для обоснования тактики ведения больных.

Материалы и методы исследования

Обследовано 90 детей с дисфункцией синусового узла (по клинко-электрокардиографическим критериям классификации М.А.Школьниковой). Для верификации диагноза синдрома слабости синусового узла всем детям было проведено клинко-инструментальное обследование: клинический осмотр, электрокардиография на 12-канальном электрокардиографе на аппарате Shiller AG, эхокардиография с цветным доплеровским картированием на аппаратах HDA 5000, Logiq 400, Phillips HD 11, холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) в течение 24 ч на аппарате «Schiller mt-200 holter-ecg», атропиновая проба (для исключения вегетативного влияния на сердечный ритм).

Диагноз «идиопатический СССУ» был поставлен 53 детям ($58,9 \pm 5,2\%$ наблюдаемых).

Критериями включения в группу были: клинически очевидный СССУ, электрокардиографическое подтверждение заболевания, согласие родителей или ребенка старше 13 лет на участие в исследовании. Критерии исключения: вегетативная дисфункция синусового узла, отказ родителей или ребенка старше 13 лет от участия в исследовании.

Медиана возраста пациентов составила 16,0 лет [14,0; 16,0]. В основной группе преобладали мальчики — 45 пациентов ($84,9 \pm 4,9\%$), медиана возраста — 16,0 [14,0; 16,0]; в группу вошли 8 девочек ($15,1 \pm 4,9\%$), медиана возраста которых составила 15,1 [13,0; 15,0]. Группа сравнения включила 102 здорового ребенка в возрасте 15,0 лет [14,0; 16,0]. Среди них было 90 мальчиков ($88,2 \pm 3,2\%$), медиана возраста — 15,0 [15,0; 16,0] и 12 девочек ($11,8 \pm 3,2\%$), медиана возраста — 15,0 [14,8; 15,3].

Клинические проявления СССУ у больных включали синкопальные состояния ($53 \pm 7,1\%$), головокружения ($76,5 \pm 6,0\%$), ощущение перебоев в области сердца ($41,2 \pm 7,0\%$), приступы немотивированной слабости ($40 \pm 6,9\%$), повышенную утомляемость ($37 \pm 6,8\%$), плохую переносимость физических нагрузок ($42 \pm 7,0\%$). Всем детям была проведена кардио- и нейрометаболическая терапия, антиоксидантная терапия.

Дети с 1-м, 2-м и 4-м вариантами СССУ получали периферические холинолитики (Беллатаминал по 1 таблетке 2 раза в день курсом не более 6 мес).

Детям с синдромом тахикардии назначалась антиаритмическая терапия — амиодарон в поддерживающей дозе 5 мг/кг/сут длительностью от 3 до 6 месяцев, под контролем функционального состояния щитовидной железы. Двум пациентам с данным вариантом СССУ, с учетом недостаточной эффективности медикаментоз-

ного лечения, были имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы, одной девочке был имплантирован электрокардиостимулятор и в течение 5 лет проведены 3 операции радиочастотной абляции. Всем больным с 4-м вариантом СССУ в период от 2 недель после постановки диагноза до 1 месяца была обеспечена постоянная электрокардиостимуляция.

Молекулярно-генетическое исследование у детей с идиопатическим СССУ проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ НИИ терапии СО РАМН г. Новосибирска: были взяты образцы крови 155 человек, из которых 53 — дети с идиопатическим СССУ и 102 ребенка группы сравнения. Все родители больных детей и дети, достигшие возраста 14 лет, подписывали форму информированного согласия на исследование. Работа была одобрена на заседании этического комитета КрасГМУ им. В.Ф.Войно-Ясенецкого от 18.01.2011.

Экстракция ДНК из крови осуществлялась методом фенол-хлороформной экстракции [13, 14]. Генотипирование VNTR полиморфизма гена eNOS проводили через амплификацию соответствующего локуса гена и анализ длины продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для ПЦР использовали фланкирующие праймеры 5'-AGGCCCTATGGTAGTGCCCTT-3' (прямой) и 5'-TCTCTAGTGCTGTGGTCAC-3' (обратный). В случае аллеля b амплифицируется ПЦР-продукт длиной 420 нуклеотидных пар, в случае аллеля a — ПЦР-продукт длиной 393 нуклеотидных пар [15].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ BIOSTAT 2009. На первом этапе определяли частоты аллелей и генотипов изучаемого гена, затем — соответствие распределения аллелей и генотипов по равновесию Харди–Вайнберга. Описательная статистика исследуемых качественных признаков представлена абсолютными значениями, процентными долями и их стандартными ошибками. Сравнительный анализ частот аллелей и полиморфизмов гена eNOS у больных с СССУ и группой сравнения выполнялся с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность. Различия оценивали как статистически значимые, начиная со значения $p < 0,05$.

Для определения связи синдрома слабости синусового узла с одним из генотипов гена eNOS рассчитывалось отношение шансов (ОШ), характеризующее относительный риск развития заболевания у обследуемых с одним из вариантов генотипа, учитывался доверительный интервал отношения шансов (ДИ ОШ):

$$\text{ОШ} = A \times C / B \times D,$$

где A — число детей с одним из вариантов генотипа в основной группе; B — число обследуемых с аналогичным вариантом генотипа в группе сравнения; C — число детей основной группы, не имеющих данного варианта генотипа в основной группе; D — число наблюдаемых группы сравнения с другими вариантами генотипа.

Результаты и их обсуждение

По полиморфизму 4a/4b гена eNOS было проведено генотипирование у 53 детей с идиопатическим СССУ и у 102 детей группы сравнения. При использовании закона генетического равновесия Харди–Вайнберга у детей с СССУ было получено 106 аллелей, в группе сравнения — 204.

Таблица

Распределение частот аллелей 4a/4b полиморфизма гена eNOS у детей с идиопатическим CCCУ и детей группы сравнения

Аллели	CCCУ (количество аллелей = 106)		Группа сравнения (количество аллелей = 204)		p	ОШ
	n	% ± m	n	% ± m		
Аллель 4a	87	82,1 ± 3,7	142	69,6 ± 3,2	0,026	2,00
Аллель 4b	19	17,9 ± 3,7	62	30,4 ± 3,2		0,50

Примечание. n — число пациентов, p — уровень статистической значимости при сравнении частот аллелей с показателями группы сравнения; m — стандартная ошибка доли; ОШ — отношение шансов; 95% ДИ ОШ — доверительный интервал отношения шансов 95%.

По результатам полимеразной цепной реакции выявлены 3 вида генотипов eNOS у больных CCCУ и лиц группы сравнения: 4a/4a — гомозиготный по аллелю с 4-мя повторами, 4a/4b — гетерозиготный, 4b/4b — по аллелю с 5-ю повторами.

Анализ полученных данных установил, что частота встречаемости носителей аллеля 4a гена eNOS среди детей с CCCУ составила $82,1 \pm 3,7\%$, статистически значимо превышая величину аналогичного показателя у здоровых сверстников — $69,6 \pm 3,2\%$ (ОШ = 2,00; 95% ДИ ОШ = 1,082–3,723; $p = 0,026$). Частоты распространения носителей аллеля 4b гена eNOS распределялись следующим образом: дети с CCCУ — $17,9 \pm 3,7\%$, у детей группы сравнения — $30,4 \pm 3,2\%$ (табл.).

Частота носителей гомозиготного дикого генотипа 4a/4a среди детей с CCCУ составила $66,0 \pm 6,5\%$ и была статистически значимо выше, чем у детей группы сравнения — $46,1 \pm 4,9\%$ ($p = 0,029$). Величина отношения шансов составила 2,28, указывая на высокую степень влияния генотипа 4a/4a на риск развития патологии проводящей системы у детей.

Частоты гомозиготного генотипа 4b/4b и гетерозиготного генотипа 4a/4b были примерно одинаковыми у детей обследуемых групп. Так, частота гетерозиготного генотипа 4a/4b у детей с CCCУ составила $32,1 \pm 6,4\%$, в группе контроля — $47,0 \pm 4,9\%$ ($p = 0,212$). Частота гомозиготного мутантного генотипа 4b/4b у детей с CCCУ — $1,9 \pm 1,9\%$, в группе сравнения — $6,9 \pm 2,5\%$ ($p = 0,345$) (рис.).

Таким образом, у детей с идиопатическим CCCУ установлено достоверное преобладание гомозиготного генотипа 4a/4a гена eNOS по сравнению с лицами контрольной группы, что указывает на высокую вероятность развития аритмий, важного критерия синдрома слабости синусового узла.

Заключение

Проведенное исследование свидетельствует, что изученный генетический маркер может быть использован для выявления предрасположенности к наследственному синдрому слабости синусового узла, подтверждения диагноза и обоснования оперативной тактики ведения больных с целью профилактики неблагоприятных исходов. ■

Литература

- Massion P. B., Feron O., Dessy C. et al. Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing // *Circ. Res.* 2003; 93: 388–398.
- Fischmann T. O., Hruza A., Niu X. D. et al. Structural characterization of nitric oxide synthase isoforms reveals striking active-site conservation // *Nat. Struct. Biol.* 1999; 6 (3): 233–42.
- Wang X. L., Mahaney M. C., Sim A. S. et al. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 3147–3153.



Рис. Распределение частот генотипов 4a/4b гена eNOS у детей с идиопатическим CCCУ

- Ziolo M. T., Bers D. M. The real estate of NOS signaling: location, location, location // *Circ. Res.* 2003; 92: 1279–1281.
- Charles I. G., Palmer R. M., Hickery M. S. et al. Cloning, characterization and expression of a cDNA encoding an inducible nitric oxide synthase from the human chondrocyte // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1993; 90: 11419–11423.
- Forstermann U., Closs E. I., Pollock J. S. et al. Nitric oxide synthase isozymes: characterization, purification, molecular cloning, and functions // *Hypertension.* 1994; 23: 1121–1131.
- Forstermann U., Munzel T. Endothelial Nitric Oxide Synthase in Vascular Disease: From Marvel to Menace // *Circulation.* 2006; 113: 1708–1714.
- Wang H., Kohr M. J., Wheeler D. G. et al. Endothelial nitric oxide synthase decreases β -adrenergic responsiveness via inhibition of the L-type Ca^{2+} current // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2008; 294: 1473–1480.
- Veldman B. A., Spiering W., Doevendans P. A. et al. The Glu298 Asp polymorphisms of the NOS3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide // *J. Hypertens.* 2002; 20: 2023–2027.
- Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T-786 C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm // *Circulation.* 1999; 99: 2864–2870.
- Fatini C., Sofi F., Sticchi E. et al. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (G894T, 4a4b, T-786 C) and hyperhomocysteinemia on the predisposition to acute coronary syndromes // *Am. Heart.* 2004; 147: 516–521.
- Tong Y., Yin X., Wang Z. et al. A tailed primers protocol to identify the association of eNOS gene variable number of tandem repeats polymorphism with ischemic stroke in Chinese Han population by capillary electrophoresis // *Gene.* 2013; 517 (2): 218–223.
- Sambrook J., Fritsch E. F., Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory. Cold Spring Harbor, N. Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
- Smith C. L., Kalco S. R., Cantor C. R. Pulsed field gel electrophoresis and the technology of large DNA molecules. In: Davis R. E., Ed. Genome analysis. Washington: IRL Press; 1988.
- Zhang R., Min W., Sessa W. C. Functional analysis of the human endothelial nitric oxide synthase promoter. Sp1 and GATA factors are necessary for basal transcription in endothelial cells // *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 15320–15326.

Лихорадка в педиатрической практике

Ю. Б. Белан¹, доктор медицинских наук, профессор

М. В. Старикович, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Ключевые слова: дети, повышенная температура тела, лихорадка, причины лихорадки, жаропонижающие, парацетамол, ибупрофен.

Лихорадка — это повышение температуры тела выше нормальных суточных колебаний (в течение суток колебание температуры тела составляет 0,5–1 °С у здорового человека), сопровождающее большинство инфекционных и некоторые неинфекционные заболевания. Развитие лихорадки связано с пирогенами — веществами, попадающими в организм человека извне, а также образующимися внутри него. Экзогенные пирогены чаще всего представляют собой компоненты инфекционных возбудителей (липополисахариды, суперантигены, пептидогликаны, мурамилдипептиды клеточных стенок грамположительных и грамотрицательных бактерий и т. д.). Экзогенные пирогены действуют опосредованно, через эндогенные пирогены — провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , интерферон- α), которые продуцируются макрофагами, моноцитами, дендритными, эндотелиальными, эпителиальными клетками (рис.). Это приводит к образованию простагландина E₂ (PGE₂), активирующего терморегулирующие нейроны со смещением установочной точки в центре терморегуляции переднего гипоталамуса, поэтому нормальная температура тела воспринимается как пониженная и теплопродукция начинает преобладать над теплоотдачей [1].

Лихорадка (температура 38 °С и выше) как компонент воспалительного ответа организма на инфекцию во многом носит защитный характер, тогда как гипертермический синдром (температура 40 °С и выше) является патологическим вариантом лихорадки и сопровождается быстрым и неадекватным повышением температуры тела, с нарушением микроциркуляции, метаболическими расстройствами и прогрессивно нарастающей дисфункцией жизненно важных систем организма.

Клиницисты под лихорадкой понимают повышение температуры тела более чем на 1 °С по сравнению со средней нормальной температурой в данной точке ее измерения.

Нормальная температура тела ребенка колеблется в течение суток в пределах 0,5–1,0 °С с повышением в вечерние часы. При измерении в подмышечной ямке нормальные колебания температуры тела составляют 36,5–37,5 °С, максимальная ректальная температура достигает в среднем 37,6 °С, превышая 37,8 °С у половины детей. Критерием лихорадки следует считать: ректальную температуру больше 37,9 °С, оральную — более 37,5 °С, температуру в подмышечной впадине более 37,3 °С, тимпанальную температуру выше 37,5 °С.

Лихорадка сопровождается рядом субъективных ощущений: ознобом, головной болью, анорексией, сонливостью, жаждой, олигоурией, но у детей они обычно выражены слабо или отсутствуют. Повышение температуры на каждый 1 °С сопровождается

учащением частоты дыхания на 2–3 в минуту и пульса на 10 ударов в минуту.

Различают «розовую» и «белую» лихорадки. «Розовая» лихорадка отражает соответствие теплопродукции теплоотдаче, при ней кожа розовая, горячая, влажная на ощупь, ребенок ведет себя обычно. При «белой» лихорадке кожные покровы бледные, с некоторой синюшностью и/или с мраморным рисунком, часто появляются «гусиная кожа», акроцианоз, похолодание конечностей. Снижение теплоотдачи в начале болезни может указывать на процесс «разогрева» до новой высокой установочной точки, обычно это сопровождается ознобом. Следует помнить, что аналогичная картина может свидетельствовать о централизации кровообращения, нарушении микроциркуляции и реологии крови.

Сочетание лихорадки с отдельными клиническими симптомами при инфекционных и соматических заболеваниях представлено в табл. 1.

Приблизительно в 20% случаев у детей в возрасте от 0 до 36 месяцев наблюдается лихорадка без явного очага инфекции (ЛБИО) — температура выше 38 °С, продолжительность лихорадки не более 7 дней, данные анамнеза и объективного осмотра не позволяют выявить причину лихорадки [2, 3]. При ЛБИО следует исключить такие заболевания, как инфекция мочевыводящих путей, бактериальный и асептический менингит, остеомиелит, скрытая бактериемия (*Str. pneumoniae*, *Staph. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Salmonella* spp., *Listeria monocytogenes*), пневмония, инфекции желудочно-кишечного тракта [4]. Кроме раннего возраста, предрасполагает к ЛБИО недостаточность системы комплемента, аномалии опсонизации и фагоцитоза, тяжелый комбинированный иммунодефицит.

При оценке тяжести интоксикации у ребенка с ЛБИО необходимо обращать внимание на: активность ребенка; реакцию на окружающую обстановку, родителей; беспокойство, не связанное с внешними обстоятельствами; характер крика, плача; окраску кожи; состояние гидратации. Лабораторные и инструментальные исследования при ЛБИО включают:

- развернутый анализ крови с оценкой лейкоцитарной формулы, скорость оседания эритроцитов;
- морфологические изменения нейтрофилов периферической крови;
- анализ мочи;
- определение микробного числа в моче;
- люмбальную пункцию с исследованием цереброспинальной жидкости;
- микроскопию крови и ликвора на наличие грамположительной или грамотрицательной флоры;
- бактериологический посев крови, ликвора, мочи, кала;
- копрограмму;
- определение уровня С-реактивного белка;
- рентгенографию органов грудной клетки.

¹ Контактная информация: byb0407@mail.ru

Возможные причины лихорадки, сопровождающей инфекционные и соматические заболевания

Таблица 1

Симптомы	Причина
Лихорадка + геморрагическая сыпь	Бактериемия (менингококковая, гемофильная, стафилококковая инфекции) Геморрагические лихорадки Цитомегаловирусная инфекция (врожденная) Геморрагический васкулит Острый лейкоз Гипопластическая анемия
Лихорадка + сыпь мелкоточечная	Стафилококковая инфекция со скарлатиноподобным синдромом Экстраинтестинальный иерсиниоз
Лихорадка + сыпь мелкоточечная + «земляничные» язык	Скарлатина Болезнь Kawasaki
Лихорадка + пятнисто-папулезная сыпь	Корь Вирусная инфекция Эпштейна–Барр Энтеровирусная экзантематозная лихорадка
Лихорадка + розеолезная или мелкая пятнисто-папулезная сыпь	Краснуха Внезапная экзантема (герпес 6-го типа)
Лихорадка + «нашлепанные» щеки + кружевная эритема	Парвовирусная инфекция B19
Лихорадка + везикулярная сыпь	Герпетическая инфекция кожи Ветряная оспа
Лихорадка + везикулярный фарингит + везикулярная сыпь в области дистальных отделов конечностей	Энтеровирусная инфекция
Лихорадка + афтозный стоматит	Герпетическая инфекция полости рта Гипо- и аплазия костного мозга
Лихорадка + везикулярный фарингит	Энтеровирусная инфекция
Лихорадка + шумное дыхание	Острый обструктивный ларингит Эпиглоттит Заглоточный абсцесс
Лихорадка + лимфоаденопатия	Токсоплазмоз Цитомегаловирусная инфекция Вирусная инфекция Эпштейна–Барр Острая ВИЧ-инфекция Туляремия Туберкулез Острый лейкоз Лимфогранулематоз Неходжкинские лимфомы Саркоидоз Гистиоцитоз
Лихорадка + головная боль + очаговые и/или менингеальные симптомы	Менингит и/или энцефалит Брюшной тиф
Лихорадка + афтозный стоматит + везикулярная сыпь в области дистальных отделов конечностей	Ячур

Необходимо помнить, что лихорадка у ребенка первых трех месяцев жизни является показанием для неотложной госпитализации в стационар, с последующим проведением вышеперечисленных исследований и назначением парентеральной антибактериальной терапии [5].

В 1961 г. В. Р. Beeson и R. T. Petersdorf определили понятие «лихорадка неясного происхождения» (МКБ-10 R50) — температура тела выше 38,3 °С в течение более 3 недель, причину которой за 1 неделю интенсивного обследования установить не удалось [6]. Приблизительно в 30–40% случаев лихорадка неясного происхождения (ЛНП) вызвана инфекционными агентами, 10–20% случаев приходится на коллагенозы, 10% — злокачественные новообразования, 5–10% — воспалительные заболевания кишечника, в 1/3 случаев причину ЛНП установить не удается и процесс разрешается спонтанно [7, 8]. Возможные причины ЛНП (нозологические формы) представлены ниже:

- лихорадка Понтиак;
- туберкулез внелегочный;
- бруцеллез;
- болезнь Лайма;
- вирус иммунодефицита человека;

- паразитарные заболевания (лейшманиоз, трипаномоз);
- грибковые заболевания (аспергиллез, бластомироз, криптококкоз, пневмоцистоз);
- солидные опухоли;
- гистиоцитоз;
- системные заболевания соединительной ткани;
- васкулиты;
- подострый тиреоидит;
- болезнь Крона;
- неспецифический язвенный колит;
- целиакия;
- тромбофлебит;
- остеомиелит;
- лекарственная лихорадка (β-лактамы, антибиотики, сульфаниламиды, метоклопрамид, бензодиазепины, фенитоин, фенотиазины, азатиоприн).

Для установления причины ЛНП помимо вышеперечисленных исследований при ЛБНО рекомендованы:

- исследование сыворотки крови и ликвора методом иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции на вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные возбудители;

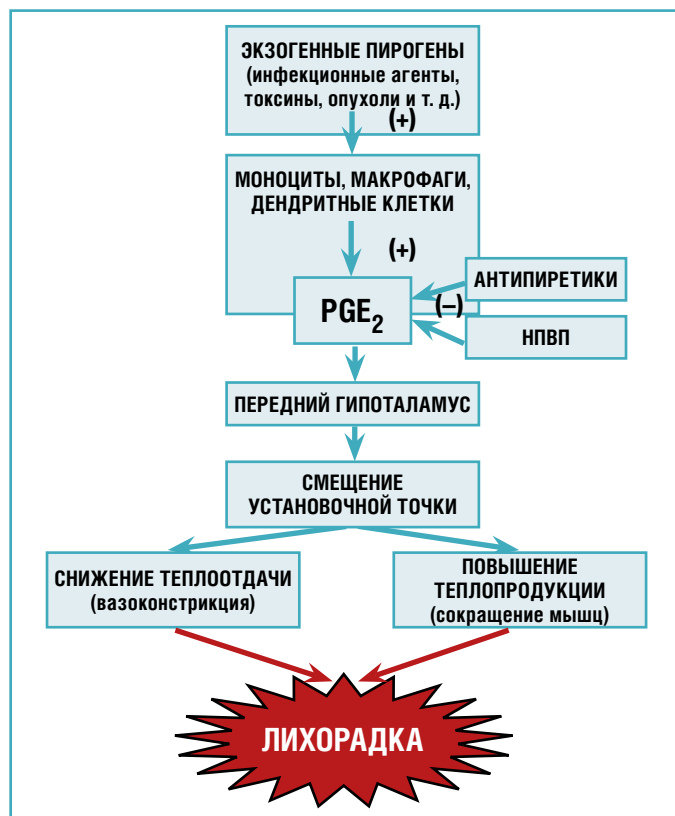


Рис. Патофизиологический механизм лихорадки (PGE₂ — простагландин E₂; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты)

- определение уровня антинуклеарных и антинейтрофильных антител, ревматоидного фактора;
- исследование уровня тиреотропного гормона, Т3, Т4, антител к тиреоидной пероксидазе;
- реакция Манту, Диаскинтест;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, сердца, легких, щитовидной железы;

- магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга;
- мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости;
- фиброколоноскопия.

Лихорадка не является абсолютным показанием для снижения температуры. Прием жаропонижающих препаратов при температуре 38 °С и выше показан: детям первых трех месяцев жизни; детям с фебрильными судорогами в анамнезе; при тяжелых заболеваниях сердца и легких; при органических заболеваниях ЦНС; детям с наследственными метаболическими заболеваниями [9].

Ранее «здоровым» детям дают жаропонижающие препараты при температуре 39 °С и выше [10].

Всемирная Организация Здравоохранения рекомендует в качестве жаропонижающей терапии у детей только два препарата: парацетамол и ибупрофен [11]. Основные характеристики данных препаратов представлены в табл. 2.

Проведенный в 2010 г. метаанализ 85 рандомизированных исследований показал, что ибупрофен, в сравнении с парацетамолом, более эффективен при лихорадке и болевом синдроме у детей и взрослых, также исследование подтвердило высокий профиль безопасности данных препаратов [12].

В исследовании А. М. Magni и соавт. (80 детей в возрасте от 6 месяцев до 8 лет) показан более выраженный жаропонижающий эффект ибупрофена в дозе 10 мг/кг, чем у метамизола натрия в дозе 15 мг/кг. Преимущество ибупрофена было особенно выражено у детей с высокой (> 39,1 °С) температурой тела [13]. Интересен и тот факт, что ибупрофен лучше снижает высокую температуру тела (> 39,2 °С), чем парацетамол, у детей в возрасте от 2 до 11 лет [14].

Таким образом, ибупрофен (Нурофен® для детей) является препаратом выбора при таких состояниях, когда требуется комплексный жаропонижающий, анальгезирующий и противовоспалительный эффект: грипп; энтеровирусная лихорадка, энтеровирусный везикулярный фарингит, энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой; скарлатина; инфекционный мононуклеоз; экстраинтестинальный иерси-

Таблица 2

Основная информация о жаропонижающих препаратах для детей

Характеристика препарата	Парацетамол	Ибупрофен
Снижение температуры, °С	1–2	1–2
Начало действия, ч	< 1	< 1
Максимальный терапевтический эффект, ч	3–4	3–4
Продолжительность действия, ч	4–6	6–8
Разовая доза, мг/кг	10–15	5–10
Максимальная суточная доза, мг/кг	60	30
Возраст, с которого разрешен препарат, месяцы	1	3
Фармакологическое действие	Анальгезирующее Жаропонижающее	Анальгезирующее Жаропонижающее Противовоспалительное
Механизм действия	Блокирует циклооксигеназу, соответственно, уменьшает образование PGE ₂ в переднем гипоталамусе. В тканях при воспалении клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на циклооксигеназу, следовательно, препарат не обладает противовоспалительным действием	Блокирует циклооксигеназу не только в переднем гипоталамусе, но и в периферических тканях, что определяет дополнительное противовоспалительное действие препарата
Формы выпуска	Таблетки 200 мг Таблетки 500 мг Суспензия 2,4%	Суспензия (5 мл/100 мг) Суппозитории 60 мг (детям с 3 месяцев до 2 лет) Таблетки 200 мг (детям старше 6 лет массой тела более 20 кг)

ниоз; острый отит, тонзиллит, фарингит; синдром прорезывания зубов и острая зубная боль; профилактика лихорадки в поствакцинальном периоде; заболевания, сопровождающиеся хроническим воспалением [15–18]. Не следует применять ибупрофен (Нурофен® для детей) более 3 дней в качестве жаропонижающего, более 5 дней в качестве анальгезирующего препарата при острых заболеваниях у детей.

Одна из форм выпуска ибупрофена (Нурофен® для детей) — суппозитории, разработаны специально для детей первых двух лет жизни, когда затруднен пероральный прием лекарств (при рвоте и срыгивании у ребенка, отказе от приема пероральных форм).

Чередование жаропонижающих препаратов для лечения лихорадки у детей является достаточно старой и обычной практикой. Однако комбинация парацетамола и ибупрофена может рассматриваться как возможный фактор риска развития дополнительных нежелательных явлений (острая почечная недостаточность, токсический гепатит, желудочные кровотечения) по сравнению с использованием каждого из препаратов по отдельности [19].

Бесконтрольное применение жаропонижающих средств, особенно «курсовое», создает иллюзию благополучия и обуславливает запоздалое назначение этиотропных средств.

Назначение Аспирина, нимесулида, а также Анальгина в таблетках для снижения температуры в детском возрасте противопоказано!

Таким образом, в педиатрической практике в качестве жаропонижающей терапии показаны препараты парацетамола и ибупрофена (Нурофен® для детей) в соответствии с высоким профилем безопасности. При заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой, болевым синдромом, выраженным воспалительным процессом, целесообразно назначение ибупрофена (Нурофен® для детей). ■

Литература

1. Dalal S., Zhukovsky D. S. Pathophysiology and management of fever // J Support Oncol. 2006; 4: 9–16.
2. Wuttler R. R., Cain K. K., Bass J. W. A survey about management of febrile children without source by primary care physicians // Pediatr Infect Dis J. 1998; 17 (4): 271–277.
3. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Committee; American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee on Pediatric Fever. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever // Ann Emerg Med. 2003; 42: 530–545.
4. Ishimine P. Fever without source in children 0 to 36 months of age // Pediatr Clin N Am. 2006; 53: 167–194.
5. Infants and children: acute management of fever second edition (clinical practice guidelines). NSW Health, 2010. 20 p.
6. Petersdorf R. G., Beeson P. B. Fever of unexplained origin: report of 100 cases // Medicine. 1961; 40: 1–30.
7. Tezer H., Ceyhan M., Kara A. et al. Fever of unknown origin in children: the experience of one center in Turkey // The Turkish Journal of Pediatrics. 2012; 54: 583–589.
8. Shi Xiao-chun, Liu Xiao-qing, Zhou Bao-tong et al. Major causes of fever of unknown origin at Peking Union Medical College Hospital in the past 26 years // Chin Med J. 2013; 126 (5): 808–812.
9. Таточенко В. К., Учайкин В. Ф. Лихорадка // Педиатрическая фармакология. 2006; 3: 43–44.
10. Баранов А. А. Лихорадочные синдромы у детей. М.: Союз педиатров России, 2011. 228 с.
11. The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries. WHO. Geneva, 1993.
12. 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; 44 (3): 489–506.
13. Magni A. M., Scheffer D. K., Bruniera P. Antipyretic effect of ibuprofen and dipyron in febrile children//J. Pediatr. (Rio J). 2011; 87 (1): 36–42.
14. Walson P. D., Galletta G., Braden N. J., Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children//Clin. Pharmacol. Ther. 1989; 46 (1): 9–17.

За полным списком литературы обращайтесь в редакцию.

НУРОФЕН® для ДЕТЕЙ

Реклама. Рег.уд. № П N013012/01. П N014745/01. Номер материала 000152. Дата рекламы 01.09.2013

НУРОФЕН® для ДЕТЕЙ

ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА ПРИ СИМПТОМАХ ГРИППА И ОРВИ*

* Симптомы: лихорадка и боль. Ибупрофен (действующее вещество ЛС Нурофен) является препаратом первого выбора у детей при боли умеренной интенсивности, а также при сочетании лихорадки и боли. О.В.Зайцева, Э.Э.Локшина. Острые респираторные заболевания у детей. М., МГМСУ, 2012 г.

Производитель: Рекитт Бенкизер Хэлскэр Интернешнл Лтд, Тейн Роуд, Ноттингем, NG90 2DB, Великобритания. Представитель в России: ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр". Россия, 115114, г. Москва, ул. Кожевническая, д.14. Тел./факс 8-800-505-1-500 (звонок бесплатный).

Особенности терапии при паразитарных инвазиях у детей

Л. И. Васечкина¹, кандидат медицинских наук

Т. К. Тюрина, кандидат медицинских наук

Л. П. Пелепец, кандидат биологических наук

А. В. Акинфиев, кандидат медицинских наук

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Ключевые слова: паразитоз, неспецифическая иммунная защита, дети, аскаридоз, энтеробиоз, лямблиоз, факторы риска паразитозов, реинвазия, функциональные нарушения органов пищеварения.

Паразитарное заболевание — развитие болезненных симптомов в результате жизнедеятельности гельминта или простейших в организме человека [1]. Основной фактор выживания и распространения паразитов — их необычайно высокая репродуктивная способность, а также постоянно совершенствующиеся механизмы приспособления к обитанию в теле человека. К сожалению, настороженность медицинских работников в отношении паразитарных заболеваний у населения в настоящее время чрезвычайно низка, а профилактика гельминтозов сведена к лечению выявленных инвазированных пациентов [12, 13]. Вместе с тем многие исследователи отмечают связь широкой распространенности паразитозов у детского населения с развитием функциональной патологии органов пищеварения на фоне нарушений регуляции и высокий риск формирования хронических заболеваний даже при условии естественной санации ребенка с течением времени.

Самые распространенные и изученные заболевания — аскаридоз, энтеробиоз (рис. 1) и лямблиоз — регистрируются повсеместно. В России ежегодно выявляется более 2 млн больных нематодозами. При оценке территориального распределения лямблиоза по России установлено, что самый высокий средний уровень показателей заболеваемости в течение многих лет

отмечен в Санкт-Петербурге, причем пораженность детей, посещающих детские учреждения, составляет 35% [2].

Каждый человек в течение жизни неоднократно переносит различные паразитарные заболевания [9]. В детском возрасте паразитозы встречаются чаще. У детей раннего возраста (до 5 лет) этому способствует широкая распространенность репродуктивного материала паразитов (цисты, яйца, личинки (рис. 2)) в окружающей среде и недостаточное развитие гигиенических навыков.

Имеют значение и периоды транзиторного ослабления иммунной защиты слизистых оболочек пищеварительного тракта. Пики выявленных паразитарных заболеваний у детей отме-



Рис. 1. Самка острицы (окраской выделены яичники с репродуктивным материалом)

чаются в возрасте 2–3 года, в 4–7 лет, в 10–14 лет. В структуре заболеваемости доля детей младшего возраста и школьников достигает 95% среди

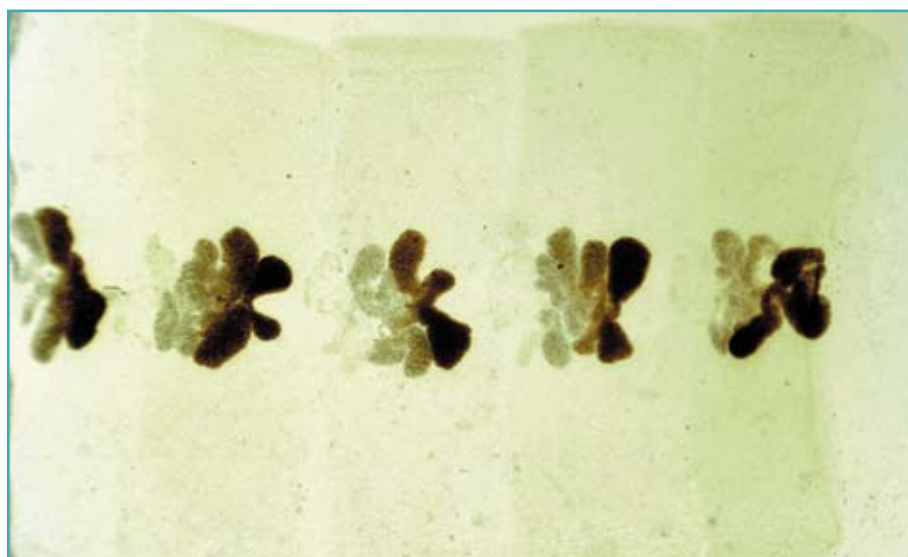


Рис. 2. Контрастирование яичников широкого лентеца с репродуктивным материалом

¹ Контактная информация: rimmoniki@mail.ru

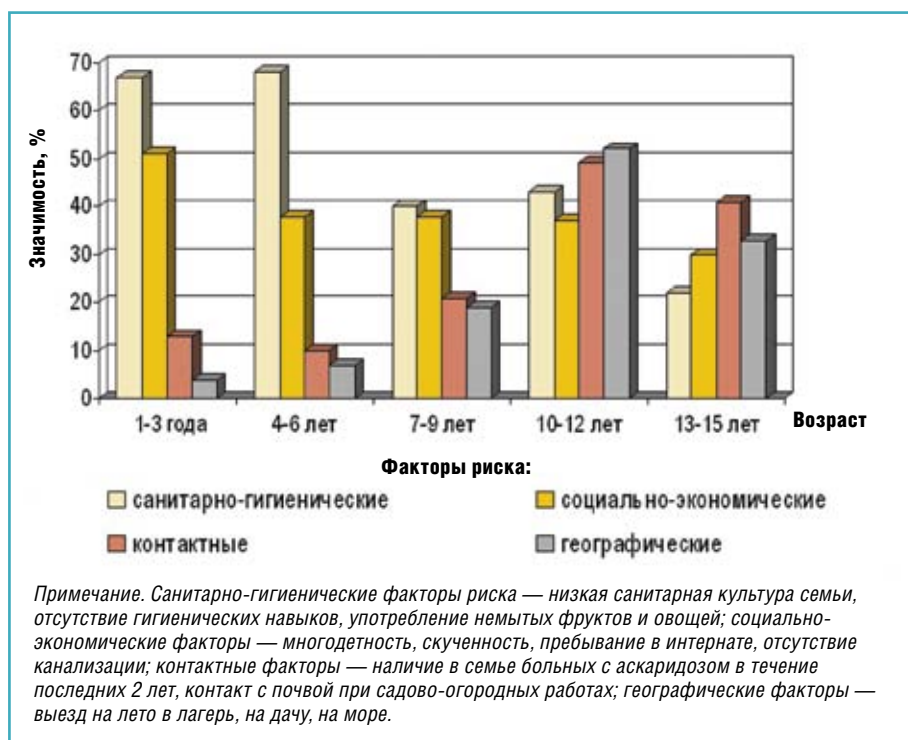


Рис. 3. Значение факторов риска паразитозов у детей разного возраста (Г. В. Кадочникова, 2004 г.)

всех зарегистрированных больных энтеробиозом и 65% — среди больных аскаридозом [1].

Для этих периодов жизни ребенка характерна напряженность процессов адаптации и уменьшение резервов защиты наряду с интенсивным влиянием окружающей среды. Сопоставление значимости критериев, определяющих особенности выделенных возрастных отрезков (массоростовые «скачки», критические периоды развития иммунной системы, пики первичной заболеваемости), позволяет в первую очередь выделить возрастающий в это время в организме ребенка уровень обмена веществ, направленный на обеспечение массо-ростового спурта. Это условие выгодно для паразитов, так как основная задача их жизнедеятельности — выработка огромного количества репродуктивного материала (яйца, цисты), что также в первую очередь требует очень высокой интенсивности обменных процессов. Например, при лямблиозе в 1 г фекалий больного человека выделяется до 12 млн цист [4, 8].

Значимость определенных факторов риска меняется в соответствии с возрастом ребенка. Доказано, что для детей младшего возраста более значимы санитарно-гигиенические условия проживания, а для подростков при сборе анамнеза необходимо уделить

внимание социально-экономическим и географическим факторам (пребывание в лагере, туристическая поездка, наличие младшего брата или сестры) (рис. 3).

Транзиторное снижение противoinфекционного иммунитета как фактор риска возникновения паразитоза у детей регистрируется также в период реконвалесценции после вирусных заболеваний, вызываемых вирусами герпетической группы (цитомегаловирус, вирус простого герпеса I и II, вирус Эпштейна–Барр), может возникнуть в результате ятрогении (применение иммуносупрессивной терапии при аллергических и аутоиммунных заболеваниях). В настоящее время значимая доля детей находится в состоянии дезадаптации, которое также сопровождается снижением иммунной защиты.

Иммунную защиту желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ребенка можно условно разделить на специфическую и неспецифическую. К неспецифической защите относят комплекс условий нормального пищеварения: зрелость ферментативных систем, обеспечение кислотно-щелочного градиента в различных отделах ЖКТ, деятельность нормальной микрофлоры, адекватную моторику.

В ряде случаев возможно нарушение неспецифической защиты.

Например, зрелость ферментных систем зависит от биологического возраста ребенка, который не всегда совпадает с паспортным. Нередко этот так называемый феномен отсроченного ферментативного старта входит в фенотип ребенка с диффузной дисплазией соединительной ткани. Данный фенотип может включать также следующие определенные признаки: аномалии развития ушной раковины, «готическое» небо, эпикант, гипертелоризм, синдром гипермобильности суставов, малые аномалии развития сердца, желчного пузыря и пр. Существующая у такого ребенка функциональная недостаточность ферментных систем сочетается с изменением эластичности и прочности стенки ЖКТ, формируя предрасположенность к возникновению функциональных нарушений органов пищеварения. Проведенные исследования доказали, что у детей с количеством вышеуказанных малых аномалий развития более 5 в 78% случаев отмечаются паразитарные инвазии, тогда как в контрольной группе частота встречаемости паразитозов составила менее 45% [3, 6].

Отдельно необходимо отметить, что для такого заболевания, как лямблиоз, предрасполагающим фактором инвазии является нерегулярное и недостаточное отделение желчи в кишечник при аномалиях развития желчного пузыря (перетяжки, перегибы). Лямблиоз, выявленный у пациентов педиатрического отделения МОНИКИ, в 100% случаев сопровождался дисфункцией билиарного тракта.

У детей в восстановительном периоде после острых кишечных инфекций, после массивной антибиотикотерапии, а также у пациентов с хронической патологией органов пищеварения сопутствующие нарушения ферментного обеспечения, нормофлоры и моторики кишечника также делают ЖКТ более уязвимым для паразитов (рис. 4).

Специфическая защита слизистой оболочки органов пищеварения зависит от возраста ребенка и его зрелости. Механизм специфической иммунной защиты является одной из наиболее древних систем организма, так как гельминтозы сопровождают человечество в течение многих тысячелетий. Этот механизм представлен прежде всего эозинофилами крови и иммуноглобулином Е.

Классический развернутый антипаразитарный ответ может быть сфор-

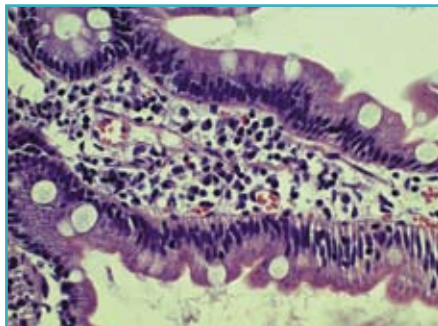


Рис. 4. Слизистая оболочка 12-перстной кишки, окраска гематоксилин-эозином ($\times 400$). Инфильтрация слизистой оболочки кишки эозинофилами при лямблиозе



Рис. 5. Самка токсокары

мирован у ребенка не ранее достижения им 4 лет и тесно связан с качеством и количеством IgE, созревающего к этому возрасту. При контакте организма с паразитом в первую очередь выделяются медиаторы воспаления: интерлейкин, лейкотриен C4, D4, простагландины, тромбоксаны. Увеличивается количество лимфоцитов, продуцирующих IgM и IgG. В клиническом анализе крови отмечается рост уровня эозинофилов и базофилов, связанный с увеличением содержания этих клеток в тканях инвазированного органа. Встречаясь с личинками паразита, тканевые базофилы выделяют гепарин и гистамин, которые в сочетании с лейкотриенами и другими медиаторами воспаления вызывают общие проявления: зуд, реактивный отек, гиперемию, а также могут спровоцировать общие проявления: бронхоспазм, проявления крапивницы или диарею. Аллергическое воспаление при паразитозах развивается по классическому пути и призвано создать условия, приводящие к гибели и/или элиминации паразита [5].

Вместе с тем эозинофилы обладают выраженным цитотоксическим потенциалом, превышающим возможности других клеток крови, что объясняет

первостепенное значение эозинофилов в антипаразитарных реакциях и их повреждающую роль при аллергии. Основное действие эозинофилов оказывают в барьерных тканях. В очаге инвазии они дегранулируют, оказывая гельминтотоксическое и цитотоксическое действие. Белки эозинофильных гранул (большой основной протеин, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный катионный протеин, эозинофил-производный нейротоксин) токсичны не только для паразита, но и для клеток организма ребенка. Еще одной из важных причин системных и органических поражений, сопутствующих паразитозам, является образование иммунных комплексов [9, 10].

Действие паразитов на организм ребенка осуществляется с вовлечением многих систем. Практически все их виды могут вызывать сдвиг соотношения Th1/Th2 клеток в направлении, благоприятном для их выживания. Описаны случаи, когда продукты выделения паразита оказывали гормоноподобное действие на организм хозяина [5].

Местное влияние паразиты осуществляют, вызывая контактное воспаление слизистой оболочки и стимулируя вегетативные реакции. При этом нарушаются процессы кишечного всасывания, адекватная моторика ЖКТ и его микробиоценоз.

Системное влияние оказывается за счет использования паразитом энергетического и пластического потенциала пищи в ущерб организму ребенка, индукции аллергии и аутоиммунных процессов, целенаправленной иммуносупрессии и эндогенной интоксикации. Проведенными исследованиями показано, что аллергический синдром сопутствует аскаридозу и энтеробиозу в 71,3% случаев. Среди детей с атопическим дерматитом паразитозы выявляются у 69,1%, при этом лямблиоз из числа всех инвазий составляет 78,5% [4].

Особенно узнаваемую клиническую картину формирует токсокароз (рис. 5). Клиническими маркерами этой инвазии являются лейкомоидная реакция эозинофилов (от 20% и выше эозинофилов в формуле крови), сопровождающая ярко и упорно протекающий аллергический синдром в виде атопического дерматита с выраженным зудом и резистентностью к традиционной терапии или тяжелой бронхиальную астму с частыми приступами.

В 75,3% случаев паразитозы сопровождаются разнообразными функциональными нарушениями со стороны ЖКТ. Рядом работ доказано, что паразитарная инвазия способна вызывать нарушения углеводного обмена, а также дисахаридазную недостаточность за счет снижения уровня лактазы [7, 9].

Паразитарные инвазии, как правило, сопровождаются невротическими реакциями различной степени выраженности, в частности, лямблии недаром называют «паразитами тоски и печали».

У большинства детей нарушения адаптации являются одним из важных звеньев патогенетического процесса при паразитозе. Следует отметить, что состояние дезадаптации затрагивает в первую очередь лимфоцитарное звено иммуногенеза, что не может не сказываться на созревании и дифференцировке специфического иммунитета.

Диагностика паразитозов

До настоящего времени ведется поиск простого, доступного и надежного метода диагностики паразитозов. Разработанные методики прямого визуального обнаружения требуют минимальной экспозиции диагностического материала, многократных повторных исследований. Известные способы диагностики глистных инвазий и протозоозов, такие как метод толстого мазка фекалий по Като, метод формалин-эфирного осаждения, перианальный соскоб, микроскопия пузырной и печеночной желчи, имеют ряд недостатков, связанных как с особенностями развития паразита, так и с состоянием макроорганизма и его реактивностью.

Вместе с тем затраченные усилия могут быть бесполезными, если исследование проводится в период паузы выработки цист или яиц. Например, неинформативность перианального соскоба при 1–2-кратном методе обследования обусловлена периодичностью яйцекладки самками остриц. Особенность выделения цист лямблиями получила название «феномен прерывистого цистовыделения», при котором фазы массивного выделения цист заменяются отрицательной фазой, которая может длиться от 2–3 суток до 2–3 недель. В этот период обнаружить лямблии в кале невозможно.

Непрямые методы исследования (определение специфических антител)

обладают недостаточной специфичностью и достоверностью. Известно, например, что, проходя сложный цикл развития от яйца до взрослого состояния, гельминты меняют свой антигенный состав. Антитела в организме хозяина вырабатываются в основном в ответ на поступление экскретов и секретов гельминта, тогда как в иммунодиагностических реакциях используются соматические антитела. Возникающая неспецифическая сенсibilизация организма, общность некоторых антигенов трематод, простейших и человека создают высокий удельный вес ложноположительных серологических реакций в титрах ниже достоверно диагностических. Таким образом, исследование методом иммуноферментного анализа (ИФА) на гельминты является высокочувствительным, но низкоспецифичным методом. Определение паразитов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) является высокоспецифичным и высокочувствительным методом, но из-за дороговизны и сложности не может быть скрининговым, когда, например, нужно обследовать группу детей из детского учреждения.

Не теряет своей актуальности клинический осмотр ребенка и внимательный учет косвенных признаков паразитоза. Важно отметить возможность течения паразитоза при аллергическом и астеническом синдроме, полилимфаденопатии неясного генеза, при нарушениях кишечного всасывания, углеводного обмена, при затяжном и хроническом течении болезней пищеварительного тракта, гепатоспленомегалии неясного генеза. Течение паразитарной инвазии имеет клинические особенности: обычно признаки поражения минимизированы, заболевание носит стертый характер, обострения полиморфны и неярки. Особенностью обострений заболеваний данной группы является их цикличность с периодом в 11–15 дней.

Косвенными лабораторными признаками паразитоза могут быть анемия, базофилия, эозинофилия, увеличение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ).

Кроме того, признаки возможной паразитарной инвазии следует учитывать при оценке результатов инструментального исследования. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у ребенка старше 3 лет косвенными признаками паразитоза являются гепатоспленомега-

лия, неравномерность паренхимы печени и селезенки за счет мелких гиперэхогенных сигналов, увеличенные лимфатические узлы в воротах селезенки.

Паразитарная инвазия определяет внешний вид и жалобы ребенка. Обычно это эмоционально лабильный и тревожный ребенок с сухими бледными кожными покровами, с признаками нарушения регенерации кожи и слизистых оболочек, с полилимфаденопатией, аденоидными вегетациями II–III степени, «заедами» в углах рта, «географическим» языком, со сниженным или избирательным аппетитом, часто с неустойчивым стулом. Отмечаются и различные проявления аллергического синдрома в виде рецидивирующей крапивницы, упорного течения атопического дерматита либо бронхообструктивного синдрома.

Лечение гельминтозов

Лечение гельминтозов должно начинаться с применения специфических антигельминтных препаратов. Современный арсенал лекарственных средств, используемых для лечения кишечных паразитозов, включает значительное количество препаратов различных химических классов [11]. Они применяются как в клинической практике для лечения выявленных больных, так и с целью массовой профилактики.

Определяя препарат для специфической противопаразитарной терапии, следует понимать, что спектр действия этих препаратов не особенно широк. Практически все препараты этой группы применяются многие десятки лет и целесообразно предположить, что паразиты выработали системы приспособления и заболевание может быть резистентным к проводимой терапии. По данным Г. В. Кадочниковой (2004), эффективность такого традиционного препарата, как Декарис, в современных условиях не достигает 57%. Кроме того, эта группа противопаразитарных средств, к сожалению, имеет ряд побочных эффектов: тошноту, рвоту, абдоминальный синдром.

Таким образом, в современных условиях следует отдавать предпочтение более современным препаратам, которые, во-первых, являются универсальными для лечения как нематодозов, так и смешанных глистных инвазий и активны в отношении такого распространенного паразита, как лямблия. Во-вторых, использование

одного противопаразитарного препарата, а не их комбинации, ощутимо снижает риск неприятных побочных эффектов. На сегодняшний день единственный представитель этой группы в нашей стране — альбендазол (Немозол).

Для лечения аскаридоза у детей старшего возраста или при рецидивировании заболевания в настоящее время под наблюдением врача может быть применен комбинированный прием антигельминтных средств (например, альбендазол в течение трех дней, затем — Вермокс в течение трех дней). Непременным условием успешной дегельминтизации больных энтеробиозом являются одновременное лечение всех членов семьи (коллектива) и строгое соблюдение гигиенического режима для исключения реинвазии. Следует отметить, что важное значение имеет ежедневная влажная уборка, так как были описаны казуистические случаи распространения репродуктивного материала остриц на частичках пыли на высоту до 1,5 метра.

Лечение лямблиоза предусматривает обязательную диету с ограничением потребления легкоусвояемых углеводов, увеличением доли белка в пище, употреблением «закисляющих» продуктов (отвары брусники, клюквы), использование желчегонных отваров и препаратов.

В педиатрической клинике МОНИКИ разработаны принципы терапии паразитозов, учитывающие особенности патогенеза инвазии и позволяющие качественно и надежно вылечить данную группу заболеваний. Благодаря применению разработанной схемы терапии удается эффективно предотвратить реинвазию и развитие функциональных нарушений органов пищеварения у детей.

Принципы терапии больных паразитозами

1. Прием антипаразитарных препаратов проводится с учетом вида возбудителя инвазии.

Препараты, применяемые в лечении аскаридоза:

- Вермокс (мебендазол) (для детей с 2 лет) — по 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней;
- Пирантел — 10 мг/кг однократно;
- Немозол (альбендазол) (для детей с 2 лет) — 400 мг однократно.

Препараты, применяемые в лечении энтеробиоза:

- Вермокс (мебендазол) (для детей с 2 лет) — 100 мг однократно;

Таблица 1

Биопрепараты в лечении паразитозов у детей

Препарат (состав)	Форма выпуска	Дозировка
Нормофлорины (лакто- и бифидобактерии, метаболиты облигатной флоры, витамины, микроэлементы)	Жидкий концентрат во флаконах	Детям в возрасте от 1 до 3 лет по 7 мл 2–3 раза в день, в возрасте 3–7 лет — 7–10 мл 3 раза в день
Бифиформ (лакто- и бифидобактерии, витамины группы В)	Саше, жевательные таблетки	Детям в возрасте от 1 до 2 лет по 1 порошку 2–3 раза в день, с 2 лет — по 1–2 жевательные таблетки 2–3 раза в день

Таблица 2

Витаминно-минеральные комплексы в лечении паразитозов у детей

Препарат	Форма выпуска	Дозировка
АлфаВИТ детский сад (витаминно-минеральный комплекс)	Таблетки	Детям от 3 до 7 лет по 1 таблетке во время еды в течение дня в любой последовательности
АлфаВИТ школьник (витаминно-минеральный комплекс)	Таблетки	Детям старше 7 лет по 1 таблетке во время еды в течение дня в любой последовательности
Веторон (биологически активная добавка к пище)	Таблетки	Детям от 3 до 7 лет по 1 таблетке в день, детям с 7 до 14 лет по 1–2 таблетки в день
Веторон (биологически активная добавка к пище)	Водный раствор	Детям от 3 до 6 лет по 4 капли в день, детям с 7 до 14 лет по 5–6 капель в день

Таблица 3

Энтеросорбенты в лечении паразитозов у детей

Препарат (состав)	Форма выпуска	Дозировка
Полифепан (гидролизный лигнин)	Пакеты 10–50 г	10–50 в сут в несколько приемов
Фильтрум (гидролизный лигнин)	Таблетки 0,5 г	1–2 таблетки до 3 раз в сутки
Лактофильтрум (гидролизный лигнин и лактулоза)	Таблетки 0,5 г	Взрослым — 2–3 таблетки 3 раза в сутки, детям в возрасте 7–12 лет — 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки
Энтегнин (гидролизный лигнин)	Таблетки 0,4 г	5–7 г в сутки (4–6 таблеток), при необходимости можно увеличить дозу до 20–30 г 3 раза в сутки
Энтеросгель	Пакеты геля	Детям в возрасте до 1 года — 1 ч. л. в день, в возрасте 1–7 лет — 2 ч. л. в день, 7–14 лет — 10 г 2–3 раза в день, старше 14 лет — 10–15 г 2–3 раза в день

- Пирантел — 10 мг/кг однократно;
- Немозол (альбендазол) (для детей с 2 лет) — 400 мг однократно.

Препараты, применяемые в лечении лямблиоза:

- орнидазол 25–30 мг/кг (если масса тела больше 35 кг — 1000 мг) в два приема в течение 5 дней, 1 день — 1/2 дозы, повторный курс через 7 дней;
- Макмирор (нифурадел) — по 15 мг/кг 2 раза в сутки в течение 7 дней;
- Немозол (альбендазол) — по 15 мг/кг однократно в течение 5–7 дней.

2. Лечение паразитоза предусматривает измененные в результате жизнедея-

тельности паразитов свойства пищеварительного тракта ребенка (функциональные нарушения органов пищеварения, ферментопатия, изменение микробиоценоза) и их коррекцию курсами ферментных препаратов и синбиотиков (табл. 1).

3. Обязательное применение энтеросорбентов и комплекса поливитаминов с микроэлементами (табл. 2 и 3).

Таким образом, разработанные в клинике педиатрии МОНИКИ принципы комплексной терапии паразитозов у детей предусматривают поэтапное восстановление

функционального состояния ЖКТ, нарушенного в результате местного и системного влияния паразитов. Применение комплексной терапии позволяет предотвратить дальнейшее развитие функциональных нарушений с формированием органической патологии, а также избежать реинвазии. ■

Литература

1. Авдохина Т. И., Константинова Т. Н. и др. Энтеробиоз. Клиника, диагностика, лечение, эпидемиология, профилактика: Учеб. пособие для врачей. М., 2003. 56 с.
2. Благоева Н. Н. Некоторые факторы иммунитета у больных аскаридозом и энтеробиозом на фоне лечения албендазолом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 1997. 24 с.
3. Гельминтозы человека / Под редакцией проф. В. И. Лучшева, д.м.н. В. В. Лебедева; пособие для врачей. Краснодар. Советская Кубань, 1998; 124.
4. Ахметова Р. А., Туперцева Г. Т. и др. Диагностика, лечение и профилактика лямблиозной инвазии у детей с хроническими болезнями органов пищеварения: метод. рекомендации. Уфа: Изд-во БГМУ, 2008. 48 с.
5. Изачик Ю. А., Изачик Н. А. Иммунология желудочно-кишечного тракта в норме и при патологических состояниях. В: Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д. В. Стефани, Ю. Е. Вельтишев. М.: Медицина, 1996. С. 327–351.
6. Кадочникова Г. В. Аскаридоз у детей, совершенствование диагностики и лечения. Автореф. канд. дисс. Пермь, 2004.
7. Копанев Ю. А., Соколов А. Л. Дисбактериоз у детей. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2008. 128 с.
8. Коровина Н. А., Захарова И. Н. и др. Диагностика и лечение лямблиоза у детей. Пособие для врачей. М., 2006. 52 с.
9. Лысенко А. Я., Владимирова М. Г., Кондрашин А. В., Майори Дж. Клиническая паразитология. Под общей ред. Лысенко А. Я. Руководство. Женева, ВОЗ: 2002. 752 с.
10. Маркин А. В. Вопросы профилактики важнейших гельминтозов в России // Журн. микробиол. 1995. № 1. С. 106–108.
11. Озерецковская Н. Н., Зальнова Н. С., Тумольская Н. И. Клиника и лечение гельминтозов. Л., Медицина, 1985.
12. Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации; Санитарные правила и нормы. М.: Информационно-издательский центр Минздрава России, 1997; 168.
13. Эпидемиологический надзор за паразитарными болезнями. Методические указания. М., 2005. 82 с.

Энтеровирусные инфекции у детей и риск развития сахарного диабета

Т. А. Полилова*

М. С. Савенкова*, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Смирнов*,¹ доктор медицинских наук, профессор

Е. Е. Петряйкина**, доктор медицинских наук, профессор

И. Е. Колтунов**, доктор медицинских наук, профессор

Л. Н. Каск**

Н. В. Бузина**

* ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

** ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, инсулинзависимый сахарный диабет, энтеровирусная инфекция, осложнения, смертность, сердечно-сосудистые нарушения.

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее важных и сложных для современной медицины заболеваний, что обусловлено его широким распространением, клиническим полиморфизмом и тяжестью осложнений [1–6]. Летальность при СД выше в 2–3 раза по сравнению с больными без него. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) характеризует инсулинзависимый СД (ИЗСД, или СД 1-го типа) как эпидемию неинфекционного генеза из-за значительного роста среди детей и подростков [2–5]. Прогнозируется, что заболеваемость ИЗСД за период с 2005 по 2020 гг. у детей младше 5 лет увеличится в 2 раза, а общая распространенность его у детей до 15 лет возрастет на 70%, поэтому госпитализация также увеличится [7].

В настоящее время смертность от острых осложнений СД (диабетической комы) не превышает 1%, но вместе с повышением продолжительности жизни больных возникла новая проблема — сосудистые осложнения СД [8]. Развитие СД сопровождается 3–4-кратным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и уменьшением ожидаемой продолжительности жизни по срав-

нению с лицами, не имеющими СД. Возникающие сердечно-сосудистые нарушения в детском возрасте при ИЗСД становятся основной причиной смертности у взрослых пациентов. Миокардиодистрофия в большинстве случаев приводит к развитию сердечной недостаточности, артериальной гипертензии (АГ), прогрессированию макро- и микрососудистых осложнений СД 1-го типа.

На сегодняшний день существуют только единичные работы, посвященные данной проблеме у детей. Основная же масса представленных работ касается взрослого контингента, хотя известно, что формирование осложнений начинается в детском возрасте, когда данные изменения еще обратимы и есть возможность предотвратить их прогрессирование. Кроме того, имеет место неоднозначная трактовка результатов исследования ввиду их малочисленности и отсутствия единой комплексной оценки всех звеньев патогенеза сосудистых осложнений.

Основным патогенетическим механизмом, участвующим в развитии сердечно-сосудистых нарушений при СД 1-го типа, является диффузный генерализованный патологический процесс, который поражает всю систему микроциркуляции — микроангиопатия с нарушением метаболизма сердечной мышцы, изменение нервной регуляции сердца, развитие изменений в рамках

кардиоренального синдрома и эндотелиальной дисфункции. У детей и подростков, больных СД 1-го типа, на ранних его стадиях происходит также развитие диабетической микроангиопатии зрительного анализатора, обусловленного хронической гипергликемией, хронической гипоксией, активирующей процессы ангиогенеза [9]. Признанным механизмом повреждения миокарда при СД является уменьшение коронарного резерва вследствие гипергликемии (микроангиопатии), гипертриглицеридемии, эндотелиальной дисфункции.

Поражение сердца при СД развивается вследствие воздействия ряда неблагоприятных факторов, приводящих к повреждению миокарда, его реактивной гипертрофии, фиброзу на фоне функциональных и структурных изменений мелких сосудов, метаболических нарушений и кардиальной автономной нейропатии [10]. СД является мощным и независимым фактором риска развития мерцательной аритмии и трепетания предсердий. Следует отметить, что нередко асимптоматические пароксизмы и пароксизмы, сопровождающиеся клинической симптоматикой, находятся в соотношении 12:1, и задачей клиницистов является раннее предупреждение этих состояний [11]. СД и мерцательная аритмия тесно связаны между собой по ряду факторов, ускоренному развитию атеросклероза

¹ Контактная информация:
smirnov-web@mail.ru

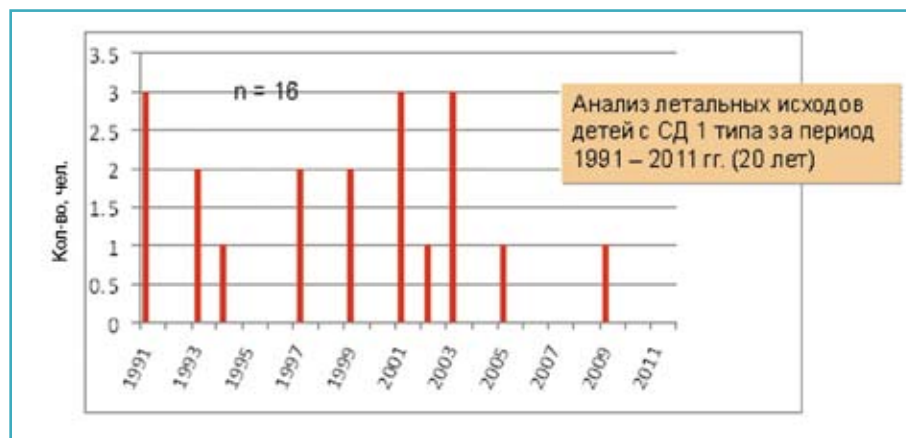


Рис. 1. Распределение детей с летальными исходами СД 1-го типа по годам

Таблица 1

Стаж заболевания у детей с летальными исходами СД 1-го типа

Пациент, № пп.	Возраст, лет	Пол	Стаж СД 1-го типа
1	13	ж	2 мес
2	13	ж	1 мес
3	13	м	2 мес
4	11	м	1 мес
5	9	м	1 мес
6	9	ж	3 нед
7	13	ж	1 мес
8	1 год 1 мес	м	2 мес
9	5	м	1 мес
10	14	ж	2 нед
11	3	м	1 мес
12	6	м	1,5 г
13	14	ж	12,5 лет
14	7	м	3 г
15	9	м	6 лет
16	6	ж	4 г

с формированием фибросклероза с ишемизирующим воздействием на миокард, ремоделированием иннервации предсердий и другие.

Известно, что в происхождении ИЗСД ведущую роль играют такие аутоиммунные механизмы повреждения эндокринной ткани поджелудочной железы, индуцированные вирусной инфекцией, на фоне генетически обусловленных нарушений иммунитета, которые приводят к гибели бета-клеток поджелудочной железы, абсолютному дефициту инсулина и нарушению утилизации глюкозы. Однако инфекционным факторам развития СД у больных, в частности у детей, до настоящего времени уделялось мало внимания. В литературе имеются единичные сообщения о поражении сердца при СД инфекционного характера. Среди всех групп

вирусов преимущество имеют энтеровирусы.

Вирусы Коксаки выделены и изучены были в 1948 г. Dolldorf и Sickles при обследовании больных в г. Коксаки (США). Коксаки-вирусы в дальнейшем были разделены на две группы: А (23 серотипа) и В (6 серотипов). ЕСНО-вирусы в 1951 г. выделены Elanders, и поскольку их роль в патологии человека не была ясна, их назвали «вирусами-сиротками» (Enteric cytopathogenic human orphan). На сегодняшний день описан 31 вирус данного семейства, 2/3 из которых патогенны для человека. Коварство инфекции заключается в том, что после перенесенной клинически выраженной или бессимптомной инфекции может наблюдаться длительное носительство. Большинство заболеваний передается воздушно-капельным путем и, в меньшей степе-

ни, фекально-оральным. Полвека назад патологоанатомическими данными была доказана передача инфекции через плаценту. У новорожденных описаны тяжелые формы поражения центральной нервной системы (ЦНС) (менингиты), энцефаломиокардит, часто заканчивающийся смертью.

Клинический полиморфизм при энтеровирусной инфекции проявляется не только разнообразием клинических форм, но и тем, что у одного и того же больного данная инфекция может проявляться в различных вариантах.

Было проведено изучение морфологических маркеров вирусов при биопсии у 57 больных с аритмогенной кардиопатией правого желудочка (АКПЖ) (средний возраст пациентов 48 ± 12 лет). Результаты исследования (биопсийного и аутопсийного) свидетельствовали в пользу врожденного генеза кардиомиопатии. В преобладающем количестве случаев у пациентов были выявлены энтеровирусы. Экспрессия антигена энтеровирусов была обнаружена в цитоплазме кардиомиоцитов, гладкомышечных клетках, эндотелиоцитах сосудов [12].

За последние годы произошла значительная активация энтеровирусной инфекции (Коксаки и ЕСНО) во всех странах мира. К характерным «чертам» данной инфекции следует отнести полиморфизм клинических симптомов, отсутствие четкой зависимости клинической формы от серологического варианта возбудителя, большую частоту бессимптомных форм и длительное вирусоносительство. Исследуя энтеровирусную инфекцию и ее вспышки в г. Хабаровске начиная с 1974 г., авторы отметили в качестве основных клинических форм у детей раннего возраста энтеральную, катаральную, герпетическую ангину и экзантему. Для детей дошкольного возраста — неврологическую форму, энтеровирусную лихорадку, для младшего — миалгию [13].

Отечественная история изучения значения различных вирусов как причин манифестации ИЗСД относится к 1980-м гг. и связана с именами таких ученых, как Л. С. Лозовская, В. В. Смирнов, Н. А. Мазурина и др. [14, 15].

К энтеровирусной инфекции в последние годы приковано внимание специалистов всего мира. Преимущественно зарубежными учеными в последние годы были собраны метаанализы, разрабатываются программы, методы диагностики и профилактики энтерови-

русной инфекции. Столь пристальное внимание обусловлено серьезностью и тяжестью последствий энтеровирусной инфекции во многих областях медицины и, в частности, в эндокринологии. ВОЗ характеризует ИЗСД как эпидемию. К сожалению, среди отечественных специалистов-эндокринологов пока нет такой настороженности и понимания значения этой инфекции как причины развития ИЗСД, хотя за рубежом уже создается вакцина от энтеровирусной инфекции для предупреждения развития СД [16, 17].

Учитывая важность настоящей проблемы, первоначально мы преследовали основную цель — выявить изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у детей, умерших от ИЗСД за 20-летний период времени (1991–2011). Однако, принимая во внимание данные литературы последних лет, в ходе исследования был проведен анализ патологоанатомических данных и поиск этиотропных вирусов, которые обладают полиорганным поражением (сердца, бета-клеток поджелудочной железы и др. органов).

За данный период времени, по материалам вскрытий Морозовской ДГКБ,

Таблица 2

Данные патологоанатомических исследований		
Диагноз	Патологоанатомический, количество случаев	Прижизненно поставленный, количество случаев
Двусторонняя пневмония (тяжелая)	10	3
Трахеобронхит	4	1
Менингит, энцефалит	6	1
Сепсис	1	1
Миокардит	6	1
Гепатит	4	0
Панкреатит	10	8
Интерстициальный нефрит	6	0
Эзофагит	2	0
Вторичный иммунодефицит	3	0
Гипоплазия надпочечников	2	0
Фетодисплазии	14	0

умерло 16 детей (8 мальчиков и 8 девочек) с диагнозом СД 1-го типа (рис. 1).

Как видно из рис. 1, большинство летальных исходов у детей с СД 1-го типа приходилось на 1991–2003 гг. В последние годы, очевидно, в связи с отработкой методов лечения и контроля как во всем мире, так и у нас в стационаре, количество летальных исходов значительно уменьшилось.

ИЗСД впервые выявленный был у 11 детей, СД 1-го типа со стажем от 1,5 до 12,5 лет — у 5 детей (31,3%). Возраст детей был следующим: 1–3 года — 2 чел.; 3–6 лет — 3; 6–9 лет — 4; 9–12 лет — 1; 12–15 лет — 6. Таким образом, 56,3% детей были в возрасте от 1 до 9 лет и 43,7% — старше 9 лет. Основным диагнозом при поступлении у всех больных был СД 1-го типа, кето-

Таблица 3

Возбудители заболеваний, выделенные при вскрытии												
Пациент, № пп.	Вид возбудителя											
	Вирус Коксаки А	Вирус Коксаки В	Энтеровирус	Цитомегаловирус	Аденовирус	Респираторно-синцитиальный вирус	Парагрипп	Грипп	Вирус краснухи	Вирус герпеса	Бактерии	Грибы
1											+	+
2		+										
3	+			+	+				+			
4	+	+				+						
5	+	+	+		+		+	+				
6	Неуточненная генерализованная вирусная инфекция											
7	+		+		+		+					
8	Неуточненная генерализованная вирусная инфекция											
9	Неуточненная генерализованная вирусная инфекция											
10	Неуточненная генерализованная вирусная инфекция											
11			+		+		+			+		
12											+	
13												+
14	+											
15	+											+
16	Неуточненная генерализованная вирусная инфекция											
Примечание. Возбудители острой респираторной вирусной инфекции и бактерии были обнаружены при пневмониях. Бактерии: P. Aeruginosae, Enterococcus, Serratia.												

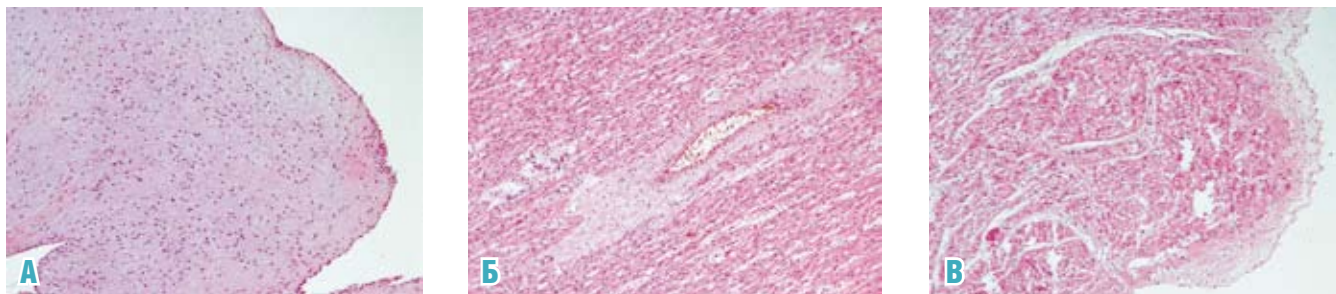


Рис. 2. Гистологические изменения сердца ребенка: А — мукоидное набухание створок клапана; Б — периваскулярный склероз вокруг сосуда; В — фиброэластоз подклапанного эндокарда

ацидотическая кома. Причина летального исхода — отек головного мозга.

Анализируя клиническую симптоматику дебюта заболевания и тех симптомов, с которыми дети поступали в стационар, следует сказать, что у 14 больных (87,5%) заболевание началось с характерных симптомов — жажды и похудания, однако у 11 детей (68,8%) имели место симптомы инфекционного заболевания, такие как острое респираторное заболевание (4 чел.), боль в горле (1 чел.), пневмония (1 чел.), энцефалит (1 чел.), аппендицит (?) (у детей с болями в животе) (табл. 1). У одного ребенка диагноз был установлен случайно во время диспансеризации, другой поступил в стационар в кардиологическое отделение с пароксизмальной тахикардией. Сложность диагностики во многом была связана с краткостью пребывания в стационаре. Так, 9 детей (56,3%) погибли в первые сутки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), находясь в коме.

Нами были тщательно проанализированы данные патологоанатомических вскрытий, а также те диагнозы, которые устанавливались детям в качестве основных и сопутствующих (табл. 2). Безусловно, мы задавали себе следующий вопрос: «Почему прижизненно установленных диагнозов было гораздо меньше, чем выявлено при вскрытии?» Ответ, очевидно, связан с тем, что врач ориентирован на «яркую» клиническую симптоматику, такую, как, например, пневмония и панкреатит. Не были диагностированы гепатит, интерстициальный нефрит, менингоэнцефалит, миокардит, эзофагит, вторичный иммунодефицит и др.

По данным патологоанатомического исследования оказалось, что у большего количества детей (14 из 16) имели место различные фетодисплазии, которые ни у одного ребенка, несмотря на возраст (многие из них старшего возраста)

не были выявлены. Среди фетодисплазий выделены 2 группы: у 5 детей — нарушение лобуляции легких, у 8 — пороки развития (головного мозга — 3, сердца — 1, почек — 2, добавочная селезенка — 1, гепатобластома — 1).

Основными осложнениями были следующие:

- двухсторонняя пневмония — 10 (62,5%);
- панкреатит — 10 (62,5%);
- менингит, энцефалит — 6 (37,5%);
- миокардит — 6 (37,5%);
- вторичный иммунодефицит — 3 (18,8%).

Возбудители, выделенные по результатам патологоанатомических исследований, представлены в табл. 3.

У 12 детей были выделены следующие вирусы — энтеровирусы (у 8 пациентов), вирусы респираторной группы (аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, парагрипп, грипп) — у 5 больных. У двух больных были обнаружены герпесвирусы.

Таким образом, преобладающими возбудителями были энтеровирусы, обнаруженные у 8 детей (50% случаев). Однако у 5 детей с неуточненной генерализованной инфекцией (им не было проведено вирусологическое обследование) изменения в органах были однотипны таковым у 8 больных с энтеровирусами, поэтому, возможно, энтеровирусная инфекция имела место у большего количества детей. Энтеровирусная инфекция была представлена следующими серотипами: Коксаки А (3, 4, 5) — у 6 детей; Коксаки В — у 4, энтеровирусы — у 3 детей; смешанное течение — у 4. Для энтеровирусной инфекции были характерны поражения следующих органов: сердца — 7 пациентов (87,5% случаев), головного мозга — 6 (75%), поджелудочной железы — 5 (62,5%), печени — 5 (62,5%), почек — 4 (50%), фетодисплазии — 6 (75%), желудочно-кишечного тракта — 2 (25%).

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были оценены нами ретроспективно по анализу элек-

трокардиограммы (ЭКГ) (прижизненно), а также после вскрытия (по его результатам и гистологии). По результатам ЭКГ регистрировалась перегрузка правых отделов сердца, аритмия, брадикардия, удлинение систолы желудочков, нарушение внутрижелудочковой проводимости. У одного ребенка имела место пароксизмальная тахикардия. Артериальная гипотензия превалировала и была выявлена у 6 детей, гипертензия — у 2.

У всех 16 детей с ИЗСД проводилась морфологическая и гистологическая оценка состояния сердечно-сосудистой системы по следующим параметрам: масса сердца, наличие гипертрофии камер сердца, фиброэластоз, состояние коронарных сосудов.

На вскрытии у 7 детей имело место увеличение размеров сердца, у 7 — уменьшение, причем эти изменения не зависели от давности течения СД. Дилатационная кардиомиопатия была выявлена у большинства — у 12 детей (75% случаев), фиброэластоз эндокарда — у 11 больных (68,7% случаев), миокардит — у 6 (37,5%). Коронарные сосуды изменены не были практически ни у кого из детей, за исключением одного ребенка, у которого обнаружено утолщение коронарных артерий (сочетание энтеро- и вирусов респираторной группы). Описаны общие следующие изменения миокарда: миокард дряблый, очаги гистиоцитарной инфильтрации, очаговый склероз, фиброз, миксоматоз клапанов, утолщение створок, их сращение, агломерация папиллярных мышц. Отмечается белковая дистрофия кардиомиоцитов, гибель клеток, распад миофибрилл. В сосудах — очаговый фиброз, дистрофия стенок. Выявленные изменения, в первую очередь, имели место у всех детей с энтеровирусной инфекцией.

Следует заметить, что изменения со стороны сердца и поджелудочной железы взаимосвязаны у детей. Наши данные аналогичны таковым, полу-



**ПОДПИШИСЬ НА «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»
со скидкой 5% и получи подарок
для всей семьи!**

ВНИМАНИЕ!

При подписке до 31 декабря – каждому
подарочный комплект журналов
от издательства «Открытые системы»!

Оплатите подписку любым
удобным вам способом:

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

Подробная информация об акции на сайте: www.osp.ru/subscribe/discount/N0fJIS/

Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 7706128372

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки ЛВ 10

(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1150 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»

Форма № ПД-4

ИНН 7706128372

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки ЛВ 10

(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1150 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 _____

ченными авторами из г. Новосибирска А. В. Деминой и С. В. Нетесовым, которые выделяли формы энтеровирусной инфекции, связанные с серологическими штаммами. Например, перикардит и миокардит встречались при вирусах Коксаки В 1–5 типов, вирусах ЕСНО 1-го, 6-го, 9-го, 19-го типов; а диабет регистрировался при вирусах Коксаки А 9-го, В 1–5 типов [18].

В качестве примера приводим историю болезни ребенка Г., 3 лет. В Морозовскую больницу поступил 15.01.2009 с симптомами рвоты, резким запахом ацетона изо рта и подозрением на острый аппендицит. При поступлении поставлен диагноз «ИЗСД впервые выявленный». Уровень глюкозы в крови — 23 ммоль/л. Состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, возникла кетоацидотическая кома III степени. Находился на искусственной вентиляции легких 20 суток. Смерть констатирована 05.02.2009.

Со слов мамы, ранее не болел, но врачи отмечали вегетососудистую дистонию по гипотоническому типу.

По результатам патологоанатомического исследования был установлен следующий диагноз: генерализованная смешанная инфекция: менингоэнцефалит с лейкомаляцией, мелкоочаговый продуктивный панкардит, продуктивный полиневрит, продуктивный гепатит, интерстициальный нефрит. Вирусологическое обследование: были выделены следующие вирусы: энтеровирусы групп А, В, С, а также вирусы респираторной группы (гриппа, парагриппа, аденовирус).

Выявлены следующие фетодисплазии: трехстворчатого клапана, гипоплазия хрящевых пластин субсегментарных бронхов, двудольное правое легкое, добавочная селезенка, атрофия тимуса, внутренняя гидроцефалия.

Патологоанатомический эпикриз: смерть ребенка 3 лет с множественными дисплазиями, генерализованной смешанной инфекцией, СД 1-го типа впервые выявленным с развитием кетоацидоза и гиперосмолярной комой наступила от лейкомаляции вещества головного мозга.

Патологоанатомические исследования сердца: на разрезе — истончение миокарда правого желудочка до 0,2 см (норма — 0,27 см), расширение полостей желудочков, утолщение миокарда левого желудочка. Папиллярные мышцы в правом желудочке практически отсутствуют, хордальные нити прикрепляются к стенке желудочка, остальные укорочены, хаотически расположены, третьи — несколько удлинены. На створках

клапанов мелкие мукоидные прозрачные узелки. Гистология сердца: утолщение коронарных артерий, мукоидное набухание клапанов, мелкие очаги лимфоидной инфильтрации в эпикарде, миокарде, эндокарде, отек интерстиция. В некоторых нервных стволах эпикарда — гибель клеточных элементов и гистиоцитарная инфильтрация.

На рис. 2 представлены гистологические изменения сердца ребенка.

Данный случай демонстрирует взаимосвязь поражений многих органов и систем, в частности, сердца и поджелудочной железы с энтеровирусной инфекцией. Принимая во внимание наличие фетодисплазий, заражение, вероятнее всего, произошло во внутриутробном периоде. Известно, что энтеровирусная инфекция может иметь персистирующее течение, принимать аутоиммунные формы и обостряться под действием вирусов респираторной группы, как, возможно, в данном случае.

Подводя итог данной работы, хочется еще раз подчеркнуть особую важность и необходимость настороженности врачей многих специальностей в отношении энтеровирусной инфекции, полиморфизма ее проявлений, тяжелых поражений многих органов и систем с формированием соматических проблем (миокардит, панкреатит, интерстициальный нефрит, ИЗСД, менингит и т. д.). На сегодняшний день необходимо развивать диагностику энтеровирусной инфекции, так как даже при большом желании мы не имеем возможности полноценного обследования на эту инфекцию не только в Москве, но и в России в целом. Увеличение количества случаев энтеровирусной инфекции в виде вспышек, эпидемий, рост заболеваемости менингитами, СД 1-го типа во всем мире — тому подтверждение. ■

Литература

1. Эндокринология: национальное руководство // Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 1072 с.
2. Почки при сахарном диабете: патоморфология, патогенез, ранняя диагностика, лечение: Монография (текст) / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов, И. П. Рогова, А. П. Надев. Новосибирск: Издательство НГТУ, 2008, 272 с.
3. Шербачева Л. Н., Ширяева Т. Ю., Сунцов Ю. И., Кураева Т. Л. Сахарный диабет 1-го типа у детей Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность // Проблемы эндокринологии. 2007. № 2, с. 24–29.
4. Дедов И. И., Петеркова В. А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум Паблишинг, 2006, 600 с.

5. Joslin's diabetes mellitus: selected chapter from Fourteenth edition/edited by C. Roland Kahn et al. Boston, 2005, 328 p.
6. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А., Шербачева Л. Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Универсум Паблишинг, 2002. 391 с.
7. Christopher C. Patterson, Gisela G. Dahlquist, Eva Gyurus, Anders Green, Gyula Soltesz and the EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study // Lancet. 2009; Vol. 373; 2027–2033.
8. Дедов И. И., Петеркова В. А., Кураева Т. Л. Осложнения сахарного диабета у детей и подростков. М., 2003.
9. Пузикова О. З., Афонин А. А., Михайличенко Л. С. Ранняя диагностика микрососудистых осложнений зрительного анализатора у детей и подростков при сахарном диабете 1-го типа // Педиатрия. 2011, т. 90, № 6, с. 6–11.
10. Сторожаков Г. И., Эттингер О. А., Швецова И. К. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения поражения сердца у больных с сахарным диабетом // Атмосфера. Новости кардиологии, 2010. № 4, с. 2–11.
11. Александров А. А. Мерцательная аритмия и сахарный диабет: в борьбе за майку лидера // Consilium medicum (эндокринология). 2010, т. 12, № 12, с. 28–36.
12. Митрофанова Л. Б., Бещук О. В., Татарский Р. Б., Лебедев Д. С. Аритмогенная кардиопатия правого желудочка и вирусная инфекция: возможные сочетания и роль в генезе желудочковых тахикардий // Вестник аритмологии. 2009, № 58, с. 15–19.
13. Протасеня И. И., Молочный В. П. Энтеровирусная инфекция у детей в Хабаровске // Детские инфекции. 2010, т. 9, № 1, с. 8–12.
14. Лозовская Л. С., Смирнов В. В., Еремина Г. В., Мазурина Н. А. и др. Значение острых респираторных заболеваний и детских инфекций в развитии сахарного диабета у детей // Вопросы охраны мат. и детства. 1980, № 7, с. 20–23.
15. Лозовская Л. С., Лаврова И. К., Светлышев С. Д., Десяткова Р. Г. и др. Антитела к некоторым вирусам у детей в динамике сахарного диабета // Вопросы вирусологии. 1983. № 4, с. 103–108.
16. Wing-Chi Yeung, W. D. Rawlinson, M. E. Craig. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies // BMJ. 2011, 342: d35.
17. Al-Shaheeb A., Talati R., Cateau J., Sanderson R. et al. Enterovirus infections are common in children at risk of type 1 diabetes. 2010, 59 (suppl 1): A 67-OR.
18. Демина А. В., Нетесов С. В. Энтеровирусы: многообразие клинических проявлений // Бюллетень Со РАМН. 2009, № 6 (140), с. 116–126.

Оксалатно-кальциевая кристаллурия — основа возникновения оксалатной нефропатии и уролитиаза

Г. А. Новик, доктор медицинских наук, профессор

А. М. Ривкин¹, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

Ключевые слова: дисметаболическая нефропатия, мочекаменная болезнь, гиперкальциурия, оксалатно-кальциевая кристаллурия, оксалатный уролитиаз.

За последние годы появилось большое количество публикаций, посвященных проблеме обменных или, как их часто называют, дисметаболических нефропатий (ДН). Этот термин возник в нашей стране в 1970-е гг. и был предложен московскими детскими нефрологами, среди которых следует, прежде всего, назвать таких ученых, как профессора М. С. Игнатова, Ю. Е. Вельтишев, В. А. Таболин, Н. А. Коровина, Э. А. Юрьева, доцент В. П. Лебедев и др. Этот термин получил свое распространение лишь в педиатрической среде. Это объясняется тем, что у взрослых данная патология трансформируется в интерстициальный нефрит дисметаболического генеза или в мочекаменную болезнь (МКБ), но эти заболевания могут возникать и в детском возрасте. Однако и на сегодня отсутствуют четкие критерии, позволяющие выделить эту патологию как отдельную нозологическую форму. Некоторые рассматривают ее как синдром обменной нефропатии [1]. В связи с существующей расплывчатостью в трактовке диагноза обменной нефропатии, на что указывалось еще в 1990-х гг. М. С. Игнатовой и Г. А. Маковецкой [2], необходимо с современных позиций дать характеристику патологии, которую следует обозначать как «дисметаболическая нефропатия на примере оксалатно-кальциевой кристаллурической нефропатии».

Среди ДН особое место занимает патология, обусловленная образованием оксалатно-кальциевых кристаллов, которые практически нерастворимы в биологических жидкостях и тканевых структурах. Это способствует развитию оксалатно-кальциевой кристаллурической нефропатии, которая при соответствующих условиях реализуется чаще всего в хронический интерстициальный нефрит и/или в МКБ. Последние часто осложняются вторичным как необструктивным, так и обструктивным пиелонефритом соответственно. Возникновение оксалатно-кальциевой кристаллурии может быть обусловлено как нарушением обмена щавелевой кислоты (ЩК), так и патологией фосфорно-кальциевого обмена.

Существуют первичные и вторичные нарушения обмена ЩК. Первичная форма вызвана наследственно обусловленным отсутствием ферментов, препятствующих превращению глиоксиловой и гликолевой кислот в ЩК, что приводит к гипероксалиемии и гипероксалиурии. Вторичные гипероксалиурии имеют различный генез. Одни могут быть обусловлены поражением цитомембран, способствующим распространению или местному повышенному мембранолизу, наблюдаемому при различных интоксикациях, приводящих к активации перекисного окисления липидов и образованию ряда метаболитов, конечным продуктом которых является ЩК [3–5]. При этом гипероксалиурия, возникающая на фоне острых интеркуррентных заболеваний, бывает транзиторной и исчезает после выздоровления от основного заболевания.

Как правило, такого генеза вторичная гипероксалиурия не приводит к возникновению ДН, если поддерживается нормальный мочеток и не возникает дефицита ингибиторов кристаллизации солей. В других случаях причиной вторичной гипероксалиурии является нестабильность почечных цитомембран, которая часто носит семейный характер, но может возникать и спорадически в связи с воздействием различных неблагоприятных факторов, в том числе и экологического характера [4, 6, 7].

Продолжает привлекать внимание вторичная гипероксалиурия в связи с поступлением экзогенных оксалатов с пищевыми продуктами. Однако если раньше акцентировалось внимание на количестве оксалатов, поступавших с пищей, то в настоящее время придается большее значение степени нарушения полостного и пристеночного пищеварения, при котором может усиливаться абсорбция оксалатов [8–10]. В связи с этим изменился подход к проведению диетотерапии и диетопрофилактики детям с абсорбтивной формой гипероксалиурии. Так, целесообразно во всех случаях ограничивать продукты, содержащие ЩК и витамин С, а также молочные продукты, богатые кальцием. Более того, при абсорбтивном типе гипероксалиурии необходимо не только не ограничивать поступление с пищей кальция (Са), но и рекомендовать его потребление, а иногда и назначать плохо всасываемые препараты кальция, ограничив поступление витамина D.

Усиление абсорбции оксалатов наступает и при дисбиозе кишечни-

¹ Контактная информация:
arnrivkin@yandex.ru

ка, когда исчезает присутствующий в норме анаэробный микроб *Oxalobacter formigenes*, способствующий разрушению ЩК [11–15]. Следует отметить, что гипероксалурия может встречаться у совершенно здоровых лиц, но она будет носить кратковременный характер и бывает связана с особенностями сезонного пищевого рациона.

Помимо первичной и вторичной гипероксалурии причиной возникновения оксалатной кристаллурии может быть присутствие в моче большого количества кальция. Гиперкальциурия, также как и гипероксалурия, периодически может возникать и в норме, если потребляются в большом количестве продукты, богатые кальцием. При патологии, обусловленной повышенной абсорбцией кальция в кишечнике (при гипервитаминозе D, повышенной продукции активных метаболитов витамина D или нарушении их перехода в неактивные формы), наблюдается абсорбтивная форма гиперкальциурии, которая способствует образованию в мочевых путях оксалатно-кальциевой кристаллурии. Кроме абсорбтивной формы встречается почечная форма гиперкальциурии из-за нарушения реабсорбции кальция в канальцах, носящая как первичный характер, так и вторичный в связи с различной приобретенной патологией почек, осложненной тубулоинтерстициальным синдромом. Существует и третий вариант гиперкальциурии, вызванный гиперпаратиреозом.

Вместе с тем хорошо известно, что далеко не всегда кристаллурия возникает при избыточной экскреции с мочой оксалатов и кальция. Даже у лиц, страдающих оксалатным уролитиазом, часто отсутствует как гипероксалурия, так и гиперкальциурия.

Иными словами, отсутствует прямая связь между уровнем экскреции оксалата кальция и нефролитиазом [16]. В этом случае причиной возникновения кристаллов оксалата кальция является отсутствие или недостаточное содержание в моче тех или иных ингибиторов кристаллообразования, которые, находясь в моче в малых концентрациях, способны подавлять как образование, так и дальнейший рост уже возникших кристаллов за счет их агрегации. Установлено, что выпадение кристаллов оксалата кальция связано не столько с количеством общего кальция, содержащегося в моче, сколько с наличием в ней ионизированной его фракции [17–19]. Только ионизи-

рованный кальций способен вступать в химическую связь с анионом ЩК, образуя нерастворимую соль оксалата кальция в виде моногидрата или дигидрата. У здоровых лиц содержание ионизированного кальция контролируется присутствием в моче лимонной кислоты, выделяемой в необходимом количестве канальцевым эпителием. Гипоцитратурия — одна из частых причин повышенной оксалатно-кальциевой кристаллурии. Она может быть первичной у лиц, родственники которых страдают МКБ, и вторичной — при почечной патологии, протекающей с поражением тубулоинтерстиция. Однако не у всех пациентов с поражением тубулоинтерстиция возникает гипоцитратурия. Вероятно, имеется нарушение обмена органических кислот, а также их транспортировка почечными канальцами [20]. Это наблюдается, прежде всего, у тех больных, у которых имеется наследственная предрасположенность, реализующаяся при почечном заболевании.

И все же почему кристаллурия возникает не у всех, у кого имеется гипероксалурия или отмечается повышенный мембранолиз? Кроме того, почему не у всех лиц, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, наблюдается повышенная кристаллизация солей? Это можно объяснить только одним, а именно наличием предрасположенности к выпадению кристаллов, в частности оксалата кальция. Этому способствует наличие оксалатного диатеза [20, 21], который может способствовать возникновению пограничного состояния, характеризующегося появлением изменений на клеточном и субклеточном уровне под влиянием неблагоприятных факторов эндо- и экзогенного характера, когда клинические проявления патологии могут еще отсутствовать [21]. Можно предположить, что в основе как щавелевокислого диатеза, так и других видов кристаллурических диатезов лежат сниженные антикристаллизирующие свойства мочи. Применительно к рассматриваемому диатезу можно говорить о возможно латентно протекающей гипоцитратурии.

Персистирующее воздействие неблагоприятных факторов способствует у этих лиц развитию уже патологического состояния, которое следует обозначить как оксалатно-кальциевая нефропатия — наиболее частому варианту ДН. Многие считают, что специфических симптомов для ДН нет, и диагно-

зится на основе анамнеза, включая обязательно клинико-генетическое обследование [3]. Несомненно, тщательный сбор анамнеза с учетом характера семейной патологии чрезвычайно важен для постановки диагноза. Вместе с тем, на наш взгляд, основой для постановки данного диагноза должна быть соответствующая клиника. Она характеризуется склонностью к частому появлению в осадке мочи кристаллов оксалата кальция в сочетании с периодической микрогематурией, лейкоцитурией и обязательно проявлениями дизурии. Данная симптоматика обусловлена травматизацией слизистой мочевых путей образующимися микролитами. Основным признаком, который определяет данную патологию, является кристаллурия. Однако солевой осадок в виде кристаллов оксалата кальция следует считать патологическим не столько в зависимости от степени его выраженности, сколько с учетом объема данной ночной порции мочи и ее относительной плотности. Для патологической кристаллурии характерно ее наличие при достаточном объеме данной порции мочи и невысокой относительной плотности.

Для ДН не характерна протеинурия, ибо еще нет воспалительного поражения интерстиция почки. При данной патологии отсутствуют отчетливые признаки нарушения функции почек и изменения могут быть лишь на клеточном и субклеточном уровне. В литературе это состояние обозначается как «предболезнь» [21]. Можно предположить, что на этой стадии можно выявить снижение содержания в моче ингибиторов кристаллообразования, а для оксалатно-кальциевой нефропатии прежде всего цитратов.

Появление даже небольшой, но стойкой протеинурии свидетельствует уже о наличии интерстициального нефрита дисметаболического генеза, обусловленного при наличии оксалатной кристаллурии возникновением абактериального воспалительного процесса в интерстиции почки в ответ на раздражение ткани образующимися микролитами. При этом уже может быть выявлено нарушение концентрационной функции почек по пробе Зимницкого, а также функции аммониегенеза по пробе с лазиксом [22, 23].

Клинически оксалатная нефропатия может долгое время протекать бессимптомно или маскироваться под заболевание, имеющие одинаковые с ней

симптомы. Так, учащенные, а подчас и болезненные мочеиспускания часто расцениваются как нейрогенная дисфункция МП или цистит, тем более что при этом в анализе мочи может наблюдаться лейкоцитурия. Обнаружение в осадке мочи только кристаллов оксалата кальция еще не является признаком патологии даже при наличии их в большом количестве, если относительная плотность данной порции мочи будет выше 1025. И, наоборот, при большом объеме ночной порции мочи и низких цифрах относительной плотности даже небольшое количество кристаллов является признаком или оксалатного диатеза, или, при наличии микрогематурии, а нередко лейкоцитурии и дизурии, свидетельством уже развившейся патологии в виде оксалатно-кальциевой нефропатии.

Ниже приводится алгоритм действий врача при выявлении оксалатной кристаллурии.

Алгоритм действий врача при выявлении оксалатной кристаллурии в общем анализе мочи

1. Оценить обстоятельства, при которых сдавалась моча на анализ:
 - ночная ли эта порция мочи;
 - характер питания за предшествующие 4–5 суток;
 - не было ли накануне лихорадочного состояния;
 - не получал ли пациент витамин С;
 - нет ли нарушения со стороны ЖКТ;
 - нет ли признаков нейродермита, экземы, псориаза и др. поражений кожи;
 - не было ли признаков дизурии, болевого синдрома.
2. Обратить внимание на ряд параметров общего анализа мочи:
 - относительная плотность;
 - реакция мочи;
 - при мутной моче выяснить, как быстро появилась мутность после мочеиспускания;
 - наличие лейкоцитурии и гематурии.
3. Назначается анализ суточной мочи на:
 - оксалаты;
 - кальций;
 - фосфаты;
 - ураты.
4. При обнаружении повышенной экскреции оксалатов для уточнения причины резко ограничить поступление оксалатов с пищей и через 4–5 дней повторно исследовать суточную мочу на соли.



- Если экскреция оксалатов резко уменьшилась (на нижней границе нормы), то имеет место пищевая оксалатурия.
 - Если экскреция оксалатов уменьшилась незначительно, необходимо:
 - а) оценить работу ЖКТ;
 - б) провести копрологическое исследование;
 - в) при выявленных нарушениях необходимо назначение средств, улучшающих полостное и пристеночное пищеварение;
 - г) при подозрении на абсорбтивный тип оксалатурии рекомендуется назначение продуктов, богатых кальцием, и повторное исследование суточной мочи на оксалаты и кальций.
 - 5. При наличии оксалатной кристаллурии и отсутствии гиперкальциемии следует оценить суточную экскрецию кальция.
- При подозрении на абсорбтивный тип оксалатурии рекомендуется назначение продуктов, богатых кальцием, но при исключении поступления в организм витамина D. Кальций необходим для связывания ЦК в просвете кишечника в целях ограничения поступления оксалатов в кровь, а затем в мочу. Однако при этом необходимо контро-

лировать кальциурез, по крайней мере, с помощью пробы Сулковича. Ранее рекомендуемые ограничения в приеме молочных продуктов, как основных источников кальция, при абсорбтивной гиперкальциемии не только не показаны, а даже противопоказаны. При этом следует учитывать, что молочные продукты являются важнейшими продуктами питания для растущего и формирующегося организма ребенка.

После исключения гиперкальциемии как причины кристаллурии следует оценить суточную экскрецию кальция (рис.). Частота гиперкальциемии у детей различного возраста достигает 15% [11]. При избыточном поступлении кальция с пищей при наличии витамина D возникает пищевая гиперкальциемия, что может приводить к образованию кристаллов оксалата кальция при нормальном содержании ЦК в моче. Абсорбтивный вариант гиперкальциемии возникает при гипервитаминозе D или при нарушении механизма превращения активной формы метаболита витамина D в неактивную.

Существует также ренальная форма гиперкальциемии, возникающая при нарушении механизма реабсорбции кальция в канальцевой системе нефрона. Реабсорбция его происходит на протяжении как проксимальной, так и дистальной части тубулярного аппарата,

но дистальный нефрон представляет собой главный участок, где реализуется действие паратгормона, усиливающего реабсорбцию кальция [24, 25]. Поэтому как гипопаратиреоз, так и снижение в дистальных отделах нефрона количества рецепторов к паратгормону при поражении тубулоинтерстиция могут вызвать гиперкальциурию.

Кроме того, выделяют резорбтивную форму гиперкальциурии, возникающую в результате вымывания кальция из костной ткани вследствие развития гиперпаратиреоза или вторичного гиперпаратиреонидизма.

Вместе с тем оксалатно-кальциевая кристаллурия может наблюдаться при отсутствии нарушений в обмене оксалатов и кальция в том понимании, как это принято на сегодняшний день. Иными словами, у этих пациентов отсутствует как гиперкальциурия, так и гипероксалурия. По этой причине термин «обменная нефропатия» не вполне соответствует возникающей кристаллурии. Причиной кристаллообразования оксалата кальция является в этом случае отмеченное выше недостаточное образование и поступление в просвет канальцев лимонной кислоты, что способствует повышению содержания Ca^{++} , который легко вступает в химическое взаимодействие с анионом ШК. Возможно, это и определяет сущность так называемого оксалатно-кальциевого диатеза, который в дальнейшем может трансформироваться в дисметаболическую нефропатию с последующим развитием интерстициального нефрита или МКБ. Важное место в диагностике и в качестве контроля за эффективностью лечения и проведения профилактических мероприятий, включая фитотерапию, должно быть отведено регулярному проведению теста по оценке антикристаллических свойств мочи. Ниже приводятся рекомендации по обследованию лиц с оксалатно-кальциевой кристаллурией при отсутствии повышенного содержания в моче оксалатов и кальция.

Алгоритм действий врача при выявлении оксалатно-кальциевой кристаллурии при отсутствии повышенной экскреции оксалатов и кальция

1. Проанализировать объем диуреза как суточного, так и особенно за ночное время.
2. Провести тест на ингибцию кристаллообразования.
3. Исключить инфекцию мочевыводящих путей.

4. Оценить экскрецию уратов, которые могут стимулировать гетерогенное зародышеобразование и/или вызывать эпитакиальный рост кристаллов оксалата кальция на ядре уратного зародыша.

5. Установить содержание Ca^{++} в моче и/или содержание в ней цитратов.

Таким образом, причины и механизмы возникновения оксалатно-кальциевой кристаллурии весьма различны и это диктует необходимость индивидуального подхода к профилактике и лечению того или иного состояния, проявляющегося данным видом кристаллурии. ■

Литература

1. Рычкова С. В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике // Леч. Врач. 2010. № 8. С. 11–15.
2. Игнатова М. С., Маковецкая Г. А. Диагноз и дифференциальный диагноз в детской нефрологии. Самара, 1993. С. 60–67.
3. Вельтищев Ю. Е., Юрьева Э. А. Дисметаболическая нефропатия. В кн.: Детская нефрология. Под ред. Игнатовой М. С., Вельтищева Ю. Е. Л., 1989. С. 276–292.
4. Клембовский А. И., Баландина Е. К., Брыдун А. В., Бузова В. Я. Характеристика вариантов патологии клеточных мембран у детей при воспалении. В кн.: Проблемы мембранной патологии в педиатрии. М., 1984. С. 136–150.
5. Юрьева Э. А. Повреждение клеточных мембран при заболеваниях почек у детей. Автореферат. дис. ... докт. мед. наук. М. 1979. 32 с.
6. Харина Е. А., Аксенова М. Е., Длин В. В. Лечение спорадической и экзависимой дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией у детей. В кн.: Рук-во по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии: Нефрология. М., 2003. С. 180–188.
7. Османов И. М., Длин В. В. Диагностика и лечение дисметаболических нефропатий и мочекаменной болезни у детей. В кн.: Лекции по педиатрии: Нефрология. М., 2006. Т. 6. С. 108–125.
8. Томах Ю. Ф., Клепиков Ф. А. Кристаллурические диатезы. Харьков, 1992. С. 56–57.
9. Фрейтаг Д., Хруска К. Патофизиология нефролитиаза. В кн.: Почки и гомеостаз в норме и патологии. Под ред. С. Клара. М., 1987. С. 390–419.
10. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Гаврюшова Л. П. и др. Дисметаболические нефропатии у детей: диагностика и лечение (рук-во для врачей). М., 2007. С. 17–23.
11. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Гаврюшова Л. П. и др. Дисметаболические нефропатии у детей // Consilium Medicum. 2009. Т. 11, № 7. С. 29–41.

12. Гордеева Е. А. Дисметаболические нефропатии (оксалурии): современный подход к лечению // Лечащий Врач. 2009, № 6, с. 42–44.
13. Goldfarb D. S. Microorganisms and Calcium Oxalate Stone Disease // Nephron Physiology. 2004, vol. 98, № 2: p. 48–54.
14. Stewart Colin S, Duncan Sylvia H., Cave David R. Oxalobacter formigenes and its role in oxalate metabolism in the human gut // FEMS Microbiology Letters. 2004, vol. 230, № 1: 1–7.
15. Troxel Scott A., Harmeet Sidhu, Poonam Kaul, Low Roger K. Intestinal Oxalobacter formigenes Colonization in Calcium Oxalate Stone Formers and Its Relation to urinary Oxalate // J. of Endourology, 2003, 17 (3): 173–176.
16. Смирнова Н. Н., Сергеева К. М., Ключко Л. А. Особенности клинических проявлений мочекаменной болезни у детей / Педиатрия: из XIX в XXI век. Материалы конференции. СПб: ВМА, 2010. С. 59.
17. Томах Ю. Ф. Ионизированный кальций мочи при нефролитиазе / Материалы VII Всесоюзной конференции по физиологии почек и водно-солевого обмена. Харьков, 1989. С. 186–187.
18. Langley S. E. M., Fry C. H. Differences in the free Ca^{2+} in undiluted urine from stone formers and normal subjects using a new generation of ion-selective electrodes // British J. of Urology. 1995, 75, 288–295.
19. Laube N., Hergarten S. Can the BONN-Risk-Index be replaced by a simple measurement of the urinary concentration of free calcium ions? // J. of Urology. 2005, vol. 173, p. 2175–2177.
20. Вельтищев Ю. Е., Игнатова М. С. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экпатологические факторы развития нефропатий). Лекция. М., 1996. 61 с.
21. Игнатова М. С., Коровина Н. А. Дисметаболические нефропатии. В кн.: Диагностика и лечение нефропатий у детей. М., 2007. С. 152–163.
22. Архипов В. В., Ривкин А. М. Фуросемид в оценке функции почек при исследовании состояния различных отделов мочевой системы (обзор литературы) // Урология и нефрология. 1991, 2: 63–66.
23. Архипов В. В., Ривкин А. М. Диагностика функционального состояния почек с использованием фуросемида. Методические рекомендации. СПб, 1996. 13 с.
24. Златопольский Э. Патофизиология магния, кальция и фосфора. В кн.: Почки и гомеостаз в норме и патологии. Под ред. С. Клара. 1987, с. 217–278.
25. Бабарыкин Д. А. Обмен кальция, магния, фосфата и их регуляция. В кн.: Физиология водно-солевого обмена и почки. Отв. ред. Ю. В. Наточин. СПб: Наука, 1993. С. 144–176.



Нейролептическая кардиомиопатия: клинико-морфологические критерии диагностики

В. П. Волков, кандидат медицинских наук

ГКУЗ ОКПБ № 1 им. М. П. Литвинова, Тверь

Ключевые слова: нейролептические препараты, кардиотоксичность, нейролептическая кардиомиопатия, клиническое течение, морфология, диагностика, критерии диагноза.

Все антипсихотические препараты обладают в той или иной степени свойством кардиотоксичности [1–5]. Одним из наиболее серьезных следствий кардиотоксического эффекта нейролептиков, нередко приводящим к летальному исходу, является нейролептическая кардиомиопатия (НКМП) [1, 4–6].

Заболевание относится к вторичным специфическим токсическим (метаболическим) дилатационным кардиомиопатиям (ДКМП) [7, 8] и характеризуется диффузным поражением миокарда, резким снижением его сократительной функции и, как следствие, прогрессирующей застойной

хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [6, 7, 9–11].

В своем развитии НКМП проходит две стадии: 1) латентную, клинически полностью компенсированную и 2) манифестную, осложненную присоединением ХСН [12, 13]. Летальный исход при латентном течении НКМП либо наступает от интеркуррентных заболеваний, либо является внезапной сердечной смертью (ВСС), обусловленной фатальной аритмией. Последняя, по нашим данным, наблюдается у 44,2% умерших от НКМП [14]. В манифестную стадию непосредственной причиной смерти служит, как правило, прогрессирующая ХСН [13].

Клиническая диагностика НКМП трудна, так как ее симптоматика не имеет специфических черт. Заболевание раз-

вивается медленно и на первых порах малозаметно, на латентной стадии оно практически ничем не проявляется. Предположительно заподозрить указанную патологию можно лишь при наступлении ВСС, но это уже не имеет значения для больного.

На манифестной стадии на первый план выступают признаки ХСН. На данном этапе диагноз НКМП — это диагноз исключения. Дифференцировать заболевание необходимо с другой кардиальной патологией, которая осложняется ХСН. У лиц старше 45 лет следует исключить, в первую очередь, различные формы ишемической болезни сердца, главным образом ишемическую кардиомиопатию.

Говоря о трудностях клинической диагностики НКМП у пациентов

психиатрических клиник, нельзя не учитывать специфические характеристики данного контингента больных, имея в виду их психический статус и связанные с этим неадекватную субъективную самооценку своего состояния и часто почти полное отсутствие жалоб. Кроме того, играет роль длительное пребывание таких больных в состоянии медикаментозного оглушения, вызванного постоянным приемом психофармакологических препаратов. Нельзя исключить и такой фактор, как недостаточно внимательное отношение к соматическому состоянию пациентов со стороны медицинского персонала, а также ограниченные материально-технические возможности специального кардиологического обследования в психиатрических больницах. Все это крайне затрудняет клиническую диагностику НКМП, что не позволяет своевременно начать проведение соответствующих профилактических и лечебных мероприятий.

Следует отметить, что при раннем выявлении НКМП соответствующая корректирующая и симптоматическая терапия может быть успешной. Так, мы располагаем наблюдением, когда у больного шизофренией в возрасте 29 лет вовремя заподозрено развитие НКМП и проведено целенаправленное обследование в кардиологическом диспансере, подтвердившее диагноз. Назначенное лечение привело к стабилизации состояния пациента и продлило ему жизнь более чем на 6 лет.

Этот факт сам по себе является довольно впечатляющим. Прогноз при сходной патологии — идиопатической ДКМП — значительно менее благоприятен. Так, по данным М.А. Гуревича [15], средняя продолжительность жизни больных ДКМП после установления диагноза составляла 1,8 года.

Посмертная диагностика НКМП также вызывает определенные трудности. Они связаны, главным образом, с недостаточной разработкой морфологических критериев, позволяющих патологоанатому диагностировать НКМП. Это связано, прежде всего, с относительно недавно появившимся интересом к указанной патологии и почти полным отсутствием серьезных патологоанатомических исследований в этом направлении.

Целью настоящей работы является выделение и обоснование клиниче-

ских и морфологических критериев диагностики НКМП.

Материалы и методы исследования

Для достижения намеченной цели проведены анализ и обобщение собственных данных, полученных в ряде предыдущих исследований [6, 7, 9–11, 13, 16–19], а также некоторых, весьма скудных, сведений из литературы. При этом учитывались реальные практические возможности врачей психиатрического стационара и врачей-патологоанатомов психиатрических прозектур в связи с существующими условиями их труда. Речь идет о сравнительно ограниченных диагностических возможностях, которыми располагают терапевты психиатрических больниц [6], и о рутинной секционной работе патологоанатомов с последующей обычной световой микроскопией органов и тканей, изъятых на аутопсии.

На протяжении ряда лет в собственных исследованиях проблемы НКМП проанализировано 830 историй болезни и протоколов вскрытий умерших больных шизофренией в ГКУЗ ОКПБ № 1 (г. Тверь) с 1952 по 2007 гг. В нашем распоряжении оказались данные 80 больных с НКМП. Проанализировано 406 электрокардиограмм (ЭКГ), снятых в разное время при жизни больных, умерших от верифицированной на секции НКМП. Изучены 8 наиболее частых и существенных электрофизиологических феномена. Один из них — скорректированный интервал QT (QTc), рассчитанный по формуле Базетта [20, 21].

При анализе патологоанатомических данных применен оригинальный сравнительный объемный метод, разработанный нами для подобных исследований [22].

Микроскопически исследованы гистопрепараты миокарда 58 пациентов (24 при летальном исходе на латентной стадии течения НКМП, 34 — на манифестной). Использовались морфометрические методы исследования, положительно зарекомендовавшие себя при изучении различной кардиальной патологии [23, 24]. Эти методы позволяют объективизировать результаты исследования и сделанные выводы, так как полученные данные имеют количественное выражение и легко поддаются статистическому анализу [25], что отвечает требованиям современной доказательной медицины [26].

Все полученные количественные результаты прошли статистическую обработку с помощью пакета прикладных компьютерных программ Statistica 6.0. Различие показателей считалось статистически достоверным при уровне значимости 95% и более ($p \leq 0,05$).

Более детальную характеристику материала и методов исследования можно найти в цитируемых источниках.

Результаты и их обсуждение

На латентной стадии НКМП жалобы больных, как уже отмечалось, носят неопределенный характер или вообще отсутствуют. На манифестной стадии они сводятся к таковым при ХСН. Клинические проявления НКМП также неспецифичны. Чаще всего на начальных этапах развития заболевания физикальные находки ограничиваются тахикардией и глухостью сердечных тонов. Позже присоединяются признаки недостаточности кровообращения.

Рутинное рентгенологическое исследование органов грудной клетки, как правило, неинформативно, так как при НКМП обычно отсутствует выраженная кардиомегалия [10, 18].

Как показали исследования изменений ЭКГ, на первом этапе морфогенеза НКМП (латентная стадия), при стойкой функциональной компенсации и отсутствии клиники заболевания, наиболее часто наблюдаются следующие признаки: 1) диффузные мышечные изменения; 2) нарушения проводимости, в частности, блокада левой ножки пучка Гиса; 3) отклонение электрической оси сердца (ЭОС) влево; 4) перегрузка правых отделов; 5) гипертрофия левого желудочка [7, 9, 11, 17, 19].

На втором этапе, при наличии клинических проявлений ХСН миокардиального генеза (манифестная стадия), особенно нарастающими феноменами на ЭКГ выступают: 1) нарушения проводимости; 2) удлинение интервала QT; 3) перегрузка правых отделов сердца. Особого внимания заслуживает мониторинг параметров интервала QT как высокоинформативного показателя в условиях декомпенсации сердца [20], причем обязательно рассчитанного по формуле Базетта (QTc) [21].

В целом проведенные исследования показали эффективность электрокардиографического метода при диагно-

стике НКМП. Более частое и регулярное снятие ЭКГ у данного контингента больных позволит своевременно, на ранних этапах, заподозрить угрозу указанного ятрогенного осложнения и провести соответствующие лечебные мероприятия.

Изучение морфологии НКМП позволило охарактеризовать патологоанатомическую картину данной патологии.

Как показали наши исследования [18, 12], при НКМП заметно нарастает масса сердца, составляя, в среднем, 360 г. Однако она, как правило, далеко не достигает величин, характерных для идиопатической ДКМП [10, 18]. Этот факт можно объяснить двумя моментами.

Во-первых, в литературе давно сложилось твердое убеждение об имеющихся при шизофрении некоторых особенностях морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы, в частности, определенном ее недоразвитии: узкая аорта, сужение магистральных артерий шеи и сосудов Виллизиева круга, малых размеров («капельное») сердце [27–29].

Во-вторых, миокард больных психохроников, получающих длительное антипсихотическое лечение, находится под постоянным непрерывным воздействием кардиотоксических эффектов нейролептиков, что не позволяет кардиомиоцитам (КМЦ) не только полноценно функционировать, но и проявлять в полной мере способность к адаптации в виде компенсаторной гипертрофии. Отчасти в связи с этим, по-видимому, и не развивается выраженная кардиомегалия. Все же, несомненно, этот вопрос требует своего дальнейшего пристального изучения.

При НКМП наблюдается отчетливо выраженная дилатация полостей сердца, в первую очередь желудочков [12, 18]. Расширение довольно равномерное, но несколько преобладает со стороны левого желудочка. Процесс дилатации документируется увеличением линейных размеров сердца, главным образом, поперечного (ширина сердца на уровне венечной борозды), а также расширением атриовентрикулярных отверстий. Увеличение периметра чаще более выражено у отверстия трикуспидального клапана. Однако для НКМП, также как для идиопатической ДКМП, весьма характерно расширение левого венозного отверстия [30].

В типичных случаях при НКМП отсутствует атеросклеротическое пора-

жение коронарных артерий, что имеет дифференциально-диагностическое значение при ограничении этой патологии от ишемической болезни сердца (ИБС). Однако увеличение продолжительности жизни больных шизофренией, связанное с положительным лечебным эффектом нейролептических препаратов [16], создает возможность для сочетания двух указанных заболеваний — НКМП и ИБС. Этот вопрос пока не разработан и требует изучения.

Микроскопическое исследование миокарда может принести много полезных сведений для подтверждения диагноза, установленного у секционного стола. Это касается, прежде всего, значительной степени выраженности миофиброза и мелкоочагового (заместительного) кардиосклероза. Обычно количество фиброзной ткани достигает 40–70% в зависимости от стадии заболевания [12, 13, 18], что соответствует примерно 1/3–2/3 площади поля зрения микроскопа при малом увеличении.

Часто наблюдается хронический интерстициальный отек миокарда, свидетельствующий о длительном расстройстве микроциркуляции [12, 13, 18]. Он, также как и миофиброз, ведет к нарушению трофики КМЦ, изолируя их от системы капилляров [4, 30].

Следствием указанных нарушений являются глубокие и нарастающие дистрофически-дегенеративные и атрофические паренхиматозные изменения. Одним из маркеров процесса повреждения КМЦ служит выраженный полиморфизм их ядер, хорошо заметный при обычной световой микроскопии.

В случаях смерти больных НКМП в различных стадиях ее течения имеются свои определенные нюансы морфологической диагностики заболевания.

Как уже отмечалось, в латентную стадию смерть либо наступает от интеркуррентной патологии, либо имеет характер внезапной аритмогенной. В первом случае наблюдается морфологическая картина основного заболевания и его смертельного осложнения, а также описанные изменения сердца, характерные для НКМП на макро- и микроскопическом уровнях исследования.

При ВСС, обусловленной текущей латентно НКМП, выявляются морфологические черты НКМП, а также признаки быстро наступившей смер-

ти (острое венозное полнокровие внутренних органов, жидкое состояние крови, отек головного мозга и т. д.). Характерно отсутствие какой-либо патологии, кроме НКМП, которая могла бы быть причиной скоропостижной смерти, в первую очередь, коронарного атеросклероза.

При наличии последнего, особенно у умерших в возрасте старше 45 лет, вопрос диагностики НКМП значительно осложняется. Следует, по-видимому, отдать предпочтение ИБС как более распространенному и традиционно диагностируемому заболеванию. Кроме того, НКМП является ятрогенной патологией, выносить которую в диагноз можно, лишь имея стопроцентную уверенность в истинности этого факта. Однако, как уже отмечалось, нельзя полностью исключить и возможность наличия коморбидной патологии.

Микроскопические изменения миокарда при смерти в латентной стадии НКМП сводятся к описанным выше. Нередко можно увидеть заметное усиление явлений гипертрофии КМЦ (крупные прямоугольные гиперхромные ядра).

В манифестную стадию НКМП при развитии фатальной ХСН миокардиального генеза на секционном столе выявляются описанные признаки поражения сердца, свойственные НКМП. Причем макроскопически заметной разницы между изменениями сердца в латентной и манифестной стадиях течения заболевания чаще всего почти не определяется [12]. Нарастание миокардиальной дисфункции, результатом чего является прогрессирующая ХСН, связано, по нашим данным [12], с более глубокими в количественном смысле нарушениями микроструктуры миокарда, качественный характер которых остается стандартным (диффузный склероз и отек интерстиция, дистрофически-дегенеративные и атрофические изменения паренхимы).

Заключение

Таким образом, общими критериями клинко-морфологической диагностики НКМП являются следующие признаки:

1. Клинический уровень:

- а) кардиальные жалобы, пусть даже минимальные;
- б) выявляемые физикально тахикардия, глухость сердечных тонов;

в) ЭКГ-признаки: диффузные мышечные изменения, нарушения проводимости, отклонение ЭОС влево, перегрузка правых отделов, гипертрофия левого желудочка, удлинение интервала QTc.

2. Морфологический макроскопический уровень:

а) умеренная кардиомегалия (средняя масса сердца 360 г);

б) заметное расширение желудочков сердца, причем наибольшее диагностическое значение имеет дилатация левого сердца;

в) как правило, отсутствие выраженного коронарного атеросклероза, особенно у лиц старше 45 лет.

3. Морфологический микроскопический уровень:

а) выраженный миофиброз и/или мелкоочаговый (заместительный) кардиосклероз;

б) хронический интерстициальный отек миокарда;

в) дистрофически-дегенеративные и атрофические изменения КМЦ.

Ниже приведены дополнительные клинико-морфологические нюансы, свойственные каждой клинической стадии течения НКМП.

1. Латентная стадия:

а) наличие смертельного интеркуррентного заболевания;

б) летальный исход — ВСС;

в) на аутопсии — признаки, характерные для того или другого летального исхода.

2. Манифестная стадия:

а) клинические проявления ХСН;

б) исключение других причин ее развития, кроме НКМП;

в) на ЭКГ значительное удлинение интервала QTc;

г) на аутопсии — морфологическая картина ХСН и отсутствие другой кардиальной патологии.

Главным облигатным условием диагностики НКМП является, конечно же, сам факт проведения длительной нейролептической терапии психически больным по поводу основной психиатрической патологии.

Необходимо подчеркнуть, что каждый из перечисленных критериев сам по себе, взятый отдельно от других, не является специфическим признаком НКМП. Однако в своей совокупности эти критерии могут стать надежной основой для клинико-морфологической верификации заболевания. ■

тиазинных нейролептиков (обзор литературы) // Психиат. психофармакотер. 2010. Т. 12, № 2. С. 41–45.

2. Дробизев М. Ю. Кардиологические проблемы переносимости и безопасности нейролептиков // Психиат. психофармакотер. 2004. Т. 6, № 2. С. 13–17.

3. Лиманкина И. Н. Электрокардиографические феномены в психиатрической практике. СПб: ИНКАРТ, 2009. 176 с.

4. Coulter D. M., Bate A., Meyboom R. H. B. et al. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study // Br. Med. J. 2001. V. 322. P. 1207–1209.

5. Buckley N. A., Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs // Drug Saf. 2000. V. 23. P. 215–228.

6. Волков В. П. Фенотиазиновая дилатационная кардиомиопатия: некоторые аспекты клиники и морфологии // Клин. мед. 2009. № 8. С. 13–16.

7. Волков В. П. Электрокардиографические проявления нейролептической кардиомиопатии у больных шизофренией на этапах ее морфогенеза // Верхневолжский мед. журн. 2012. Т. 10, № 1. С. 13–16.

8. Терещенко С. Н., Джагани Н. А. Дилатационная кардиомиопатия сегодня // Сердечная недостаточность. 2001. Т. 3, № 2. С. 58–60.

9. Волков В. П. Особенности ЭКГ при фенотиазиновой кардиомиопатии // Верхневолжский мед. журн. 2009. Т. 7, № 4. С. 3–7.

10. Волков В. П. К вопросу о вторичной фенотиазиновой кардиомиопатии // Клин. мед. 2011, № 5. С. 30–33.

11. Волков В. П. Особенности электрокардиограммы при фенотиазиновой кардиомиопатии // Клин. мед. 2011. № 4. С. 27–30.

12. Волков В. П. Морфологические особенности нейролептической кардиомиопатии // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: международная заочная научная конференция (г. Челябинск, июнь 2012 г.). С. 33–36.

13. Волков В. П. Морфометрические аспекты морфогенеза нейролептической кардиомиопатии // Рос. кард. журн. 2012. № 3 (95). С. 68–73.

14. Волков В. П. Внезапная сердечная смерть при шизофрении // Community Ruspsy 13 августа 2012 г. [Электронный ресурс] — URL: <http://ruspsy.net/phpBB3/viewtopic.php?t=357> (дата обращения 03.08.2012).

15. Гуревич М. А. Проблема некоронарогенных заболеваний миокарда в клинической практике // Русский мед. журн. 1998. Т. 6, № 24. С. 1523–1531.

16. Волков В. П. Соматическая патология и причины смерти при шизофрении // Журн. неврол. психиатр. 2009. Т. 109, № 5. С. 14–19.

17. Волков В. П. Морфоэлектрофизиологические аспекты морфогенеза нейролептической

кардиомиопатии // Шестой Национальный конгресс терапевтов (23–25 ноября 2011 года): сборник материалов. М., 2011. С. 41.

18. Волков В. П. Алкогольная и нейролептическая кардиомиопатии: сравнительная морфологическая характеристика // Современные проблемы медицины: теория и практика: материалы международной заочной научно-практической конференции. Новосибирск, 2012. С. 17–23.

19. Волков В. П. Морфофизиологические корреляции на этапах развития нейролептической кардиомиопатии / Московский Международный форум кардиологов (14–15 июня 2012 г.): материалы форума. М., 2012. С. 28.

20. Де Луна А. Б. Руководство по клинической ЭКГ. Пер. с англ. М.: Медицина, 1993. 704 с.

21. Орлов В. Н. Руководство по электрокардиографии. М.: Медицинское информационное агентство, 1997. 528 с.

22. Волков В. П. К вопросу об органометрии сердца // Актуальные вопросы и тенденции развития современной медицины: материалы международной заочной научно-практической конференции (04 июня 2012 г.). Новосибирск: Сибирская ассоциация консультантов, 2012. С. 105–109.

23. Otasevic P., Popovic Z. B., Vasiljevic J. D. et al. Relation of myocardial histomorphometric features and left ventricular contractile reserve assessed by high-dose dobutamine stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // Eur. J. Heart Failure. 2003. V. 7, № 1. P. 49–56.

24. Nunes V. L., Ramires F. J. A., Pimentel W. S. et al. The Role of Interstitial Myocardial Collagen on the Overlife Rate of Patients with Idiopathic and Chagasic Dilated Cardiomyopathy // Arq. Bras. Cardiol. 2006. V. 87, № 6. P. 693–698.

25. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с.

26. Ключин Д. А., Петунин Ю. И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. М.: Диалектика, 2008. 320 с.

27. Гиляровский В. А. Спорные вопросы в современном учении о шизофрении // Неврология, психиатрия и психогигиена. 1936. Т. 5, № 10. С. 1595–1623.

28. Рохлин Л. Л. К изучению сосудистых изменений у больных шизофренией. В кн.: Проблемы шизофрении / Под ред. Л. Л. Рохлина. М.: Медицина, 1962. С. 284–293.

29. Lewis N. D. C. Research in Dementia Precoc. New York: National Committee for Mental Hygiene, 1936. 206 p.

30. Шумаков В. И., Хубутия М. Ш., Ильинский И. М. Дилатационная кардиомиопатия. Тверь: Триада, 2003. 448 с.

Литература

1. Волков В. П. Кардиотоксичность фено-

Хроническая сердечная недостаточность у лиц старшего возраста

Е. А. Темникова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, старческий и пожилой возраст, диагностика, терапия, сопутствующая патология.

Рост численности населения старших возрастных групп и существенное повышение распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) при старении привели к тому, что большую часть пациентов с этой патологией в настоящее время составляют лица пожилого и старческого возраста. По образному выражению Michael W. Rich, ХСН в XXI веке стала «кардиогериатрическим синдромом» [1].

Считается, что физиологические изменения организма при старении могут predisposing к развитию ХСН [1, 2]. Так, из-за прогрессирующего снижения количества кардиомиоцитов и изменения соединительной ткани сердечной мышцы (в том числе накопления амилоида) с возрастом независимо от исходного уровня артериального давления (АД) происходит повышение жесткости миокарда и возникновение его умеренной физиологической гипертрофии с формированием диастолической дисфункции желудочков. А структурные изменения клапанов (фиброз и кальцификация) и нарушения возбудимости и проводимости, возникающие при уменьшении количества функционирующих клеток в синусовом узле и проводящей системе сердца, могут вызывать снижение систолической функции миокарда [3, 4]. Особое значение в развитии ХСН при старении имеют нарушения выделительной функции почек, которые приводят к снижению экскреции натрия и воды и развитию объемной перегрузки сосудистого русла [5, 6]. Почечная дисфункция имеется у 20% пожилых, в возрасте старше 80 лет клиренс креатинина может уменьшаться до 50 мл/мин и более даже без сопутствующей патологии [7].

Наиболее частыми причинами развития ХСН в старших возрастных группах являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), их сочетание и сахарный диабет (СД) 2-го типа [8–11].

Хотя симптомы ХСН и данные объективного обследования у лиц старшего возраста часто изменены из-за возрастных изменений и коморбидной патологии, диагностические критерии заболевания для них не меняются [4, 12]. Однако особое значение для лечения таких больных приобретает выявление сопутствующих состояний и заболеваний, так как повышенная истощаемость и быстрый срыв компенсаторных механизмов организма при старении могут вызывать функциональную недостаточность не только той системы, которая поражена, но и других, в том числе способность влиять на клинику и течение сердечной недостаточности [1, 4]. За рубежом при сборе анамнеза жизни пациента особое внимание рекомендуется уделять таким сведениям, как условия проживания, данные об ухаживающих

за больными лицами, информации о реакции госпитализируемого лица на чрезвычайные ситуации, и использовать специализированные опросники для выявления когнитивных нарушений [2]. Классические симптомы застойной систолической ХСН, как правило, появляются у пожилых в позднем периоде болезни. Резкое ограничение физической нагрузки и изменение образа жизни при старении приводит к уменьшению жалоб на одышку, учащенное сердцебиение [12]. Преобладают неспецифические жалобы (генерализованная слабость, усталость), характерные также и для симптомов физиологического старения [4]. В старческом возрасте встречаются атипичные признаки ХСН: появление когнитивных и эмоциональных нарушений (эпизоды бреда, раздражительность), изменения сна (как сонливость, так и бессонница), снижение аппетита [1, 13]. Наиболее чувствительным физикальным признаком сердечной недостаточности у пожилых является крепитация в базальных отделах, а самым специфичным объективным признаком — повышение венозного давления в яремной вене [12]. С учетом низкой специфичности жалоб и результатов клинического осмотра особое значение для лечения пожилых пациентов приобретают данные дополнительных исследований. Исследование натрийуретических пептидов для подтверждения и дифференциального диагноза ХСН (например, с первично легочными симптомами), определения прогноза и контроля эффективности лечения остается обязательным у лиц старшего возраста, однако считается, что его информативность (особенно у женщин) с возрастом уменьшается [14]. Из-за высокой распространенности гипотиреоза у пожилых и его влияния на течение ХСН, целесообразным считается определение уровня тиреотропного гормона [9, 11]. Анализ результатов инструментальных методов диагностики ХСН часто затруднен имеющимися возрастными изменениями и сопутствующей патологией. Необходимость дополнительных инвазивных методов диагностики для подтверждения коронарной патологии или клапанных нарушений у лиц старшей возрастной группы с сердечной недостаточностью определяется не паспортным возрастом, а индивидуальным состоянием, ожидаемой продолжительностью активной жизни, выгодами и рисками, связанными с вмешательством [9, 11].

Целями лечения ХСН у пациентов старших возрастных групп остаются контроль факторов риска, уменьшение симптомов, улучшение качества жизни, сокращение числа госпитализаций и, по возможности, улучшение прогноза [8, 9, 11]. Необходимым условием профилактики прогрессирования и декомпенсации сердечной недостаточности является эффективная терапия заболеваний, являющихся этиологическими факторами развития ХСН. Доказано, что адекватное медикаментозное лечение АГ и ИБС столь же эффективно для снижения симптомов и улучшения прогноза у пожилых, как

и у более молодых пациентов [9, 15]. При терапии фибрилляции предсердий, являющейся предиктором высокого риска смертности у больных с ХСН, у больных старшего возраста предпочтителен контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) [16, 17]. Особое значение при этом приобретает антикоагулянтная терапия, так как риск развития тромбоэмболических осложнений у пожилых пациентов более значителен [18].

Хотя данные наблюдения 5314 лиц мужского пола в возрасте 65–92 лет в течение 20 лет свидетельствуют о том, что уровень толерантности к физическим нагрузкам является независимым предиктором смертности от всех причин у пожилых, а его повышение увеличивает выживаемость в этой популяции [19], результаты зарубежных исследований с физическими тренировками у пожилых пациентов с ХСН противоречивы. Большая часть имела благоприятный результат, но имеются и сообщения об отсутствии улучшения большинства показателей (толерантности к физической нагрузке, качества жизни, уровня нейrogормонов в крови, клинических проявлений ХСН). Отечественные публикации содержат данные об эффективности физической реабилитации у пациентов в возрасте от 60 до 84 лет с ХСН от II до IV функционального класса по критериям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA) в отношении замедления процессов ремоделирования миокарда, увеличения толерантности к физической нагрузке и улучшения качества жизни [20], но не позволяют сделать окончательных выводов о тактике выбора оптимального режима физических тренировок в зависимости от исходного состояния пациента, сопутствующих заболеваний, применяемой медикаментозной терапии, места и условий проведения занятий.

Общие рекомендации в отношении снижения в рационе соли и контроля количества принимаемой жидкости у пожилых пациентов с ХСН сохраняются. Сама ХСН может привести к прогрессированию пищевой недостаточности, что увеличивает риск проявлений старческой немощности, иммунодефицита и неблагоприятного прогноза [21]. Зарубежные авторы обращают внимание на связанные с финансовыми ограничениями и условиями жизни лиц старшего возраста такие неблагоприятные особенности их питания, как более частое употребление готовых продуктов и полуфабрикатов с высокой калорийностью и большим количеством натрия, что ухудшает течение сердечной недостаточности [7].

Существует ограниченное количество исследований, посвященных оптимальной медикаментозной терапии ХСН у пациентов старшего возраста (особенно 80 лет и более), но пока нет оснований предполагать, что фармакотерапия у них должна отличаться от рекомендованной в более молодом возрасте. Особое значение приобретает учет индивидуальных особенностей, сопутствующей патологии и возможности усваивать или переносить лекарственные препараты.

Благодаря данным крупных многоцентровых исследований, не возникает сомнений в значении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) при лечении ХСН у лиц пожилого возраста. Хотя в метаанализе исследований ИАПФ выживаемость при активной терапии была выше у тех, кому было менее 60 лет, однако активная терапия ИАПФ в любом возрасте имела сопоставимое влияние на комбинированную конечную точку (общая смертность и госпитализация). Хорошая переносимость высоких доз ИАПФ больными со средним возрастом 64 и 70 лет была продемонстрирована в исследованиях ATLAS и NETWORK, но ряд других работ выявил связь нарастания риска развития ухудшения функции почек при применении ИАПФ с возрастом, что клинически проявлялось гипотонией,

азотемией, желудочно-кишечными симптомами, гиперкалиемией и лейкопенией [22]. Поэтому назначение ИАПФ у пожилых требует: тщательной оценки функции почек, начало терапии с меньших доз; более медленные темпы титрации препарата; отмену, при возможности, вазодилататоров; контроль уровня АД в положении лежа, сидя и стоя. Последнее связано с тем, что в пожилом и старческом возрасте при сочетании возрастных изменений сосудов (снижение эластичности крупных сосудов и повышение общего периферического сопротивления за счет уменьшения просвета мелких артерий) и нейрогуморальной регуляции (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и снижение эффективности бета-адренергической стимуляции) возникает выраженная лабильность АД с ортостатической гипотензией [4]. Антагонисты рецепторов ангиотензина II, хотя и не выявили преимуществ перед ИАПФ, лучше переносятся, что особенно значимо для повышения комплаентности у пациентов старшего возраста.

Основные рандомизированные исследования по применению блокаторов β -адренергических рецепторов при ХСН включали значительное количество пожилых пациентов. Изучение когорты из почти 12000 больных (средний возраст 79 лет) показало, что их использование ассоциировано со значительным сокращением смертности от ХСН и смертности от всех причин [23]. Польза от назначения ретардной формы метопролола, карведилола и бисопролола у пожилых оказалась такой же, как и у более молодых пациентов. Анализ результатов применения этих же β -адреноблокаторов у лиц старческого возраста в ряде не очень больших исследований тоже не выявил значимого влияния возраста на сокращение смертности и уменьшение числа госпитализаций. Редким примером исследования, специально посвященного изучению пациентов 70 лет и старше с ХСН, является исследование SENIORS. Оно продемонстрировало уменьшение на фоне лечения β -адреноблокатором небивололом всех случаев смерти или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний независимо от фракции выброса [24]. Таким образом, назначение β -адреноблокаторов рекомендуется всем пациентам с ХСН, независимо от возраста. Их применение сопровождается улучшением долгосрочной выживаемости больных, а эффективность не зависит от наличия или отсутствия ИБС и АГ, но связана с большей исходной ЧСС. Беспокойство по поводу влияния β -адреноблокаторов на когнитивные функции больше основано на устных сообщениях, чем на строгих научных данных [7].

Хотя влияние мочегонных средств на прогноз при ХСН в серьезных плацебо-контролируемых исследованиях не изучено, эти препараты купируют симптомы легочного или системного застоя и широко используются в практике. Со старением эффективность ряда диуретиков снижается, например, уменьшается почечный клиренс фуросемида. Кроме того, наличие ХСН само по себе ограничивает абсорбцию фуросемида и буметанида. Меньше известно о влиянии старения и ХСН на результаты терапии тиазидными диуретиками. Считается, что применение мочегонных препаратов при физиологическом снижении функции почек у лиц старшего возраста может способствовать нарастанию электролитных нарушений и обострению ассоциированной с возрастом сопутствующей патологии [7]. Сама ХСН значительно усугубляет дефицит калия, характерный для пожилых из-за сокращения его количества в пищевом рационе, снижения эффективности реабсорбции калия в почках и уменьшения сухой массы тела, поэтому пациенты старших возрастных групп особенно склонны к гипокалиемии [25]. Недооцененными проблемами пожилых, усугубляемыми терапией диуретиками, являются задержка мочи и ее недержание. Факторами риска

их развития являются возраст и терапия связанной со старением сопутствующей патологии. Значительная часть пациентов с легкими или умеренными симптомами недержания или задержки мочи предпочитает не сообщать об этом, если врач не спрашивает о мочеиспускании специально, предпочитая избегать приема диуретиков [26]. При проблемах с передвижением мочегонная терапия может нарушать повседневную активность больных старшего возраста, а выраженное уменьшение внутрисосудистого объема на фоне применения диуретиков при преимущественно диастолической дисфункции левого желудочка способно снизить сердечный выброс и вызвать гипотензию, к которой пожилые особенно чувствительны. Для уменьшения степени выраженности побочных эффектов терапии мочегонными средствами больных ХСН старшего возраста предлагается деление их дозы на несколько приемов или ее уменьшение при симптомах гипоперфузии или нарастании почечной недостаточности во время титрования доз блокаторов нейрогормонов; исключение приема диуретиков в конце дня во избежание никтурии; назначение минимальных доз мочегонных, необходимых для стабильного веса и симптоматики при длительном лечении, контроль функции почек и электролитного баланса при каждом изменении в терапии.

Хотя в исследовании RALES у пожилых пациентов (средний возраст 67 лет) с выраженной сердечной недостаточностью (III–IV функциональный класс, фракция выброса < 35%), получавших лечение ИАПФ и петлевыми диуретиками, назначение малых доз антагониста альдостерона спиронолактона снижало уровень смертности на 30%, число госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности на 35% и значительно улучшало функциональный класс ХСН, а случаев гиперкалиемии или почечной дисфункции не отмечено даже при пристальном контроле лабораторных показателей в динамике [27], результаты исследования не могут быть полностью перенесены на популяцию больных пожилого возраста с ХСН, так как уровень креатинина более 220 мкмоль/л или существенная сопутствующая патология служили критериями исключения из исследования. Действующие рекомендации по терапии сердечной недостаточности предусматривают снижение первоначальной дозы спиронолактона до 12,5 мг/сут у лиц старшего возраста при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин и отказ от его назначения при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин. Для исключения почечной дисфункции и гиперкалиемии пациентам должны быть даны рекомендации о немедленной отмене препарата при развитии диареи или других состояний, приводящих к обезвоживанию.

Дигоксин длительное время был основой терапии застойной ХСН. И хотя в результате анализа данных, полученных в исследовании DIG, эффект в отношении общей смертности не получен, в действующих национальных и европейских рекомендациях его назначение рекомендовано для контроля симптомов и уменьшения случаев госпитализации при тяжелой ХСН и снижении фракции выброса левого желудочка либо при выраженной сердечной недостаточности в сочетании с тахисистолической формой фибрилляции предсердий. Пациенты в возрасте 70 лет и старше составляли в DIG 27%, и выгоды от терапии сохранялись во всех возрастных группах. Однако возраст являлся и независимым фактором риска развития осложнений терапии дигоксином (токсичность, госпитализация из-за токсичности) [28]. У пожилых достаточно часто возникает нарушение его выведения, причем токсические эффекты могут возникать при приеме малых доз и «нормальном» уровне дигиталиса в сыворотке крови; проявляться типичными симптомами гликозидной интоксикации (нарушения сердечного ритма и про-

водимости, тошнота и рвота) и атипично (падения, анорексия, депрессия, спутанность сознания). Таким образом, назначение дигоксина у пожилых требует применения более низких доз препарата и тщательного контроля симптомов и лабораторных показателей функции почек в процессе лечения.

У пациентов старшего возраста ХСН крайне редко является изолированной патологией, чаще сочетаясь, как минимум, с тремя, а у 25% больных — с шестью и более сопутствующими заболеваниями [7]. В среднем при госпитализации пожилых с диагнозом ХСН определяют еще пять нозологических форм [29]. По зарубежным источникам, чаще всего это СД, хроническая почечная недостаточность, хронические заболевания легких, анемия и депрессия. По отечественным данным самая распространенная сопутствующая патология: заболевания опорно-двигательного аппарата, цереброваскулярная болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, болезни желудочно-кишечного тракта [30]. Сочетание нескольких нозологических форм значительно затрудняет процесс диагностики и подбора терапии. Так, симптомы, характерные для сердечной недостаточности (одышка, отеки голеней или ночное ортопноэ) могут возникать при ожирении, тахиформе фибрилляции предсердий, коронарной недостаточности, нарушениях гемодинамики с перегрузкой объемом (например, при почечной недостаточности) или при увеличении постнагрузки (например, при гипертоническом кризе). Изменяют выраженность одышки и толерантность к физическим нагрузкам хронические заболевания легких. Анемия, возникающая у больных старшего возраста вследствие хронических заболеваний (болезни почек, злокачественные опухоли), медикаментозных вмешательств (применение нестероидных противовоспалительных препаратов, варфарина и других лекарственных средств, способствующих кровопотерям) или недостаточного поступления в организм железа, фолиевой кислоты, витамина В₁₂, не только усиливает симптомы ХСН, но и является независимым негативным предиктором прогноза [7]. Депрессивные и тревожные нарушения у стариков увеличивают количество симптомов, затрудняют оценку жалоб, снижают эффективность лечения ХСН и повышают частоту госпитализаций. У госпитализированных по поводу ХСН пациентов депрессия значимо и независимо связана со снижением выживаемости [31]. С повышенной смертностью ассоциированы у пожилых падения с переломом бедра, их риск может повышаться при стандартном лечении ХСН из-за постуральной гипотензии; когнитивных нарушений; недержания мочи. Дополнительное значение могут иметь изменение баланса проприоцепции с возрастом и брадиаритмия при нарушении функции синусового узла (синдром слабости синусового узла), а также за счет воздействия лекарств с отрицательными хронотропными свойствами (дигоксин, β-адреноблокаторы). Почечная недостаточность связана у пациентов с ХСН с увеличением риска побочных эффектов лекарственных препаратов, применяемых для лечения, более высокой частотой госпитализации и неблагоприятным прогнозом. Выявление только микроальбуминурии уже является предиктором неблагоприятного прогноза при ХСН (увеличение риска смерти на 60–80% и риска госпитализации в связи с прогрессированием ХСН на 30–70%) [32]. Таким образом, у лиц старшего возраста сочетанная патология при ХСН может не только представлять дополнительные сложности при ведении больных, но и определять их прогноз жизни. Стратегия, направленная на своевременное выявление и терапию сопутствующих заболеваний у пожилых с ХСН, может предотвратить до 55% госпитализаций. В то же время это неизбежно приводит к полипрагмазии, политерапии, увеличению частоты побочных эффектов медицинских препаратов

и нежелательных лекарственных взаимодействий. Так, нестероидные противовоспалительные препараты приводят к задержке почечного натрия и жидкости, снижают эффективность ИАПФ и могут вызвать сердечную недостаточность даже у пациентов, не имеющих повышенного риска. При сочетании их с диуретиками риск госпитализации по поводу ХСН у лиц старше 55 лет увеличивается в два раза, а совместный прием со спиронолактоном значительно повышает вероятность гиперкалиемии и нарушения функции почек. Нитраты увеличивают риск развития у пожилых постуральной гипотензии, могут ухудшить прогноз при пороках сердца и не позволяют достигать оптимальных доз ИАПФ и β -адреноблокаторов. С целым рядом проблем связано медикаментозное лечение депрессии. Трициклические антидепрессанты, повышая уровень норадреналина, могут провоцировать развитие аритмии и ортостатической гипотонии, есть данные о том, что их применения следует избегать у пациентов с высоким риском развития ИБС или ее анамнезом. Более безопасные селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, которым отдается предпочтение при ХСН, могут у пожилых привести к развитию гипонатриемии за счет накопления серотонина с последующей стимуляцией выработки антидиуретического гормона, причем возникновение гипонатриемии, по данным исследований, отмечалось в сроки от недели до нескольких месяцев после начала терапии, поэтому лицам, получающим эти препараты, необходимо контролировать уровень натрия плазмы в динамике. Особую опасность у пожилых пациентов представляет избыточная инфузионная терапия из-за опасности возникновения ятрогенной сердечной недостаточности, поэтому проводить ее рекомендуется только по четким показаниям и при тщательном контроле клинической симптоматики и показателей гематокрита.

Таким образом, ведение пациентов старшей возрастной группы с ХСН имеет целый ряд особенностей. Их знание может помочь улучшить результаты терапии прежде всего врачам первичного звена. Однако самым главным остается совет, изложенный в рекомендациях Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology, ACC) и Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association, АНА): «Из общих мер, которые должны использоваться у пациентов с ХСН, возможно самое эффективное, но все же наименее используемое, — тщательное наблюдение и контроль» [9]. ■

Литература

- Rich M. W. Heart failure in the 21 st century: a cardiogeriatric syndrome // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001. Vol. 56, № 2. P. 88–96.
- Arnold M., Miller F. Congestive Heart Failure in the Elderly [Электронный ресурс] // 2002. Режим доступа: http://www.ccs.ca/download/consensus_conference/consensus_conference_archives/2002_05.pdf. [Дата обращения: 12.02.2011].
- Robin A. P. et al. Heart failure in older patients // Br J Cardiol. 2006. Vol. 13, № 4. P. 257–266.
- Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 т. Т. 3. Клиническая гериатрия / Под ред. В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. 894 с.
- Allison S. P., Lobo D. N. Fluid and electrolytes in the elderly // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2004. Vol. 7, № 1. P. 27–33.
- Chae C. U. et al. Mild renal insufficiency and risk of congestive heart failure in men and women > or =70 years of age // Am J Cardiol. 2003. Vol. 92, № 6. P. 682–686.
- Imazio M. et al. Management of heart failure in elderly people // Int J Clin Pract. 2008. Vol. 62, № 2. P. 270–280.
- Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://medic.ossn.ru/upload/ossn_pdf/Recomend/Guidelines%20SSHF%20rev.3.01%202010.pdf. [Дата обращения: 02.02.2011].
- Hunt S. A. et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation // J Am Coll Cardiol. 2009. Vol. 53, № 15. P. 1–90.
- Ahmed A. DEFEAT heart failure: clinical manifestations, diagnostic assessment, and etiology of geriatric heart failure // Heart Fail Clin. 2007. Vol. 3, № 4. P. 389–402.
- Dickstein K. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur J Heart Fail. 2008. Vol. 10, № 10. P. 933–989.
- Tresch D. D. Clinical manifestations, diagnostic assessment, and etiology of heart failure in elderly patients // Clin Geriatr Med. 2000. Vol. 16, № 3. P. 445–456.
- Vogels R. L. et al. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature // Eur J Heart Fail. 2007. Vol. 9, № 5. P. 440–449.
- Vaes B. et al. The accuracy of plasma natriuretic peptide levels for diagnosis of cardiac dysfunction and chronic heart failure in community-dwelling elderly: a systematic review // Age and Ageing. 2009. Vol. 38, № 6. P. 655–662.
- Beckett N. S. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // N Engl J Med. 2008. Vol. 358, № 18. P. 1887–1898.
- Go A. S. et al. National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // JAMA. 2001. Vol. 285, № 18. P. 2370–2375.
- Heeringa J. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study // Eur Heart J. 2006. Vol. 27, № 8. P. 949–953.
- Man-Son-Hing M., Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded // Arch Intern Med. 2003. Vol. 163, № 13. P. 1580–1586.
- P. Kokkinos et al. Exercise capacity and mortality in older men: a 20-year follow-up study // Circulation. 2010. Vol. 122, № 8. P. 790–797.
- Осипова И. В., Ефремушкин Г. Г., Березенко Е. А. Длительные физические тренировки в комплексном лечении пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. 2002. № 5. С. 218–220.
- Persson M. D. et al. Nutritional status using mini nutritional assessment and subjective global assessment predict mortality in geriatric patients // J Am Geriatr Soc. 2002. Vol. 50, № 12. P. 1996–2002.
- Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials // JAMA. 1995. Vol. 273, № 18. P. 1450–1456.
- Sin D. D., McAlister F. A. The effects of beta-blockers on morbidity and mortality in a population-based cohort of 11,942 elderly patients with heart failure // Am J Med. 2002. Vol. 113, № 8. P. 650–656.
- McMurray J., Judge T. G., Caird F. I. Making sense of SENIORS // Eur Heart J. 2005. Vol. 26, № 3. P. 203–206.
- Macleod C. C. Nutrition of the elderly at home. III. Intakes of minerals // Age Ageing. 1975. Vol. 4, № 1. P. 49–57.
- Gillespie N. D. The diagnosis and management of chronic heart failure in the older patient // Br Med Bull. 2005. Vol. 75–76, № 1. P. 49–62.
- Pitt B. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // N Engl J Med. 1999. Vol. 341, № 10. P. 709–717.
- Gheorghiade M., Adams K. F. Jr., Colucci W. S. Digoxin in the management of cardiovascular disorders // Circulation. 2004. Vol. 109, № 24. P. 2959–2964.
- Braunstein J. B. et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure // J Am Coll Cardiol. 2003. Vol. 42, № 7. P. 1226–1233.
- Ситникова М. Ю. и др. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста // Сердечная недостаточность. 2005. № 2. С. 85–87.
- Jiang W. Relationship between depressive symptoms and long-term mortality in patients with heart failure // Am Heart J. 2007. Vol. 154, № 1. P. 102–108.
- Jackson C. E. et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance // Lancet. 2009. Vol. 374, № 9689. P. 543–550.

Исследование эффективности и безопасности применения тилорона в терапии рецидивирующего лабиального герпеса у взрослых

И. В. Сарвилина, доктор медицинских наук

МЦ «Новомедицина», Ростов-на-Дону

Ключевые слова: вирус простого герпеса 1-го типа, рецидивирующий простой герпес, комбинированное лечение, противовирусная терапия, иммуностимулирующее действие.

Оралабиальный герпес [1, 2] — это инфекционный процесс на красной кайме и слизистой губ, вызываемый ВПГ-1.

По данным исследований, выполненных в 1999–2004 гг., ВПГ-1 было поражено в среднем 57,7% населения США, у лиц в возрасте 50 лет распространенность вируса ВПГ-1 среди населения США и Канады составила 80–90% [3]. В России ежегодно госпитализируется с ВПГ 2,5 миллиона больных, большее их количество лечится амбулаторно. Рецидивы ВПГ-1 отмечаются от 1 до 12 раз в год. Частота лабиального герпеса увеличивается у детей дошкольного возраста [4].

Сегодня на фармацевтическом рынке России представлено большое количество противовирусных средств (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) [5]. Однако противовирусные средства не обладают иммуностимулирующей фармакологической активностью. В настоящее время медицина располагает новыми знаниями о патогенезе простого рецидивирующего лабиального герпеса, путях распространения ВПГ-1 в популяции; появились доступные для практического здравоохранения методы диагностики герпеса, разработаны новые противовирусные лекарственные препараты и комплексные методы его медикаментозного лечения. Существенную трудность представляют недостаточная грамотность населения, что приводит к позднему обращению больных к врачу, а также пассивность врачей и недооценка ими важности проблемы лабиального герпеса.

Целью настоящей работы было исследование эффективности и безопасности применения Амиксина (активное вещество — тилорон) у пациентов с рецидивирующим лабиальным герпесом в виде монотерапии и в составе комбинированной терапии с ацикловиром.

Материалы и методы исследования

Пострегистрационное проспективное клиническое исследование проводилось в соответствии с «Правилами проведения качественных клинических испытаний (GCP)» (ОСТ № 42–511–99 от 29.12.98 г.), «Положением о порядке проведения экспертизы эффективности и безопасности лекарственных средств» (№ 291–22/81 от 04.11.99 г.), Приказом № 103 «О порядке принятия решения о проведении клинических исследований лекар-

ственных средств» (от 24.03.2000 г.). Исследование выполнено в соответствии с принципами Декларации Хельсинки/Токио/Венеция/Гонконг/Вашингтон/Эдинбург/Сеул (1964–2008 гг.).

В исследование было включено (1-й день исследования) 60 пациентов с клинически верифицированным диагнозом «рецидивирующий простой лабиальный герпес» в возрасте старше 18 лет. Все пациенты с диагнозом «рецидивирующий простой лабиальный герпес» были рандомизированы на 4 исследуемые группы: I исследуемая группа (15 человек), получавшая в период обострения Амиксин по 125 мг (1 таблетка) однократно на 1-й, 2-й; 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 14-й, 16-й и 18-й дни от начала лечения; II исследуемая группа (15 человек), получавшая в период обострения ацикловир (5% мазь) местно на пораженные участки красной каймы губ и слизистой в течение 7 дней; III исследуемая группа (15 человек), получавшая в период обострения комбинацию Амиксина по 125 мг (1 таблетка) однократно на 1-й, 2-й; 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 14-й, 16-й и 18-й дни от начала лечения и ацикловира (5% мазь) местно на пораженные участки красной каймы губ и слизистой в течение 7 дней; IV исследуемая группа (15 человек) — контрольная группа, не получавшая противовирусных средств. Все пациенты обратились к врачу в первые 48 часов от появления симптомов лабиального герпеса. Критериями исключения из исследования являлись: отказ пациента от участия в программе клинического исследования, повышенная чувствительность к компонентам препаратов Амиксин (таблетки для приема внутрь 125 мг) и ацикловир (5% мазь для местного применения); беременность, кормление грудью; тяжелые соматические заболевания, влияющие на течение инфекционного процесса и иммунного статуса пациента; прием иммуномодуляторов и системных противовирусных средств менее чем за 3 месяца до момента включения в программу или во время участия в программе (включая период наблюдения после завершения курса лечения); наличие на момент включения в программу любого острого инфекционного заболевания, кроме лабиального герпеса.

Для оценки клинической эффективности и безопасности противовирусной терапии лабиального герпеса применялись следующие методы исследования: анализ амбулаторных карт, истории болезни и жизни пациента, физикальные методы исследования, катamnестическое наблюдение, лабораторные методы иссле-

Таблица 1

Клинико-анамнестическая и лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	I группа (n = 15)	II группа (n = 15)	III группа (n = 15)	IV группа (n = 15)
Пол (мужчины/женщины)	8/7	7/8	5/10	6/9
Возраст, годы	29,7 ± 2,9*	31,4 ± 3,1*	33,1 ± 3,5*	32,3 ± 3,3
Вес, кг	66,7 ± 1,3*	69,4 ± 1,6*	68,2 ± 1,4*	67,3 ± 1,3
Рост, см	170,3 ± 1,9*	167,5 ± 1,3*	168,6 ± 1,6*	169,3 ± 1,3
Давность заболевания, годы	7,3 ± 0,5*	6,7 ± 0,2*	7,0 ± 0,3*	7,2 ± 0,4
Средняя частота рецидивов в год	3,9 ± 0,6*	3,8 ± 0,4*	3,8 ± 0,4*	3,9 ± 0,6
Длительность рецидива, дни	11,1 ± 1,3*	11,5 ± 1,5*	11,2 ± 1,4*	12,7 ± 1,9
Средняя продолжительность межрецидивного периода, мес	2,8 ± 0,8*	2,7 ± 0,5*	2,5 ± 0,3*	2,6 ± 0,4

Примечания. n — количество пациентов в группе; * — недостоверные различия; вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям I группа/IV группа; II группа/IV группа; III группа/IV группа.

Таблица 2

Динамика интенсивности клинических проявлений лабиальной формы рецидивирующего простого герпеса по 3-балльной шкале у пациентов контрольной группы и исследуемых групп

Показатели	Дни терапии							
	I группа (n = 15)				II группа (n = 15)			
	«0»	«1»	«8»	«18»	«0»	«1»	«8»	«18»
Зуд	2,3 ± 0,1 1) ¹	2,0 ± 0,1 1)*2)*	1,8 ± 0,09 1)2)*	—	2,4 ± 0,1 1)	1,9 ± 0,1 1)*2)**	1,6 ± 0,1 1)2)***	—
Жжение	2,4 ± 0,1 1)	2,1 ± 0,1 1)*2)*	1,5 ± 0,07 1)2)***	—	2,5 ± 0,1 1)	2,0 ± 0,1 1)*2)**	1,5 ± 0,07 1)2)***	—
Боль	2,7 ± 0,3 1)	2,4 ± 0,2 1)2)	2,2 ± 0,1 1)2)*	—	2,8 ± 0,2 1)	2,5 ± 0,2 1)2)	2,2 ± 0,1 1)2)**	—
Гиперемия	2,8 ± 0,2 1)	2,5 ± 0,2 1)2)	2,3 ± 0,1 1)2)**	—	2,6 ± 0,2 1)	2,4 ± 0,2 1)2)	1,8 ± 0,09 1)2)***	—
Отечность	2,0 ± 0,1 1)	1,6 ± 0,1 1)2)**	1,2 ± 0,08 1)***2)***	—	1,9 ± 0,1 1)	1,6 ± 0,08 1)2)*	1,7 ± 0,09 1)2)**	—
	III группа (n = 15)				IV группа (n = 15)			
	«0»	«1»	«8»	«18»	«0»	«1»	«8»	«18»
Зуд	2,5 ± 0,2 1)	1,8 ± 0,1 1)**2)***	1,5 ± 0,07 1)***2)***	—	2,5 ± 0,2	2,3 ± 0,1 2)	1,9 ± 0,1 2)*	—
Жжение	2,7 ± 0,3 1)	1,8 ± 0,1 1)**2)***	1,3 ± 0,05 1)***2)***	—	2,6 ± 0,2	2,5 ± 0,2 2)	1,7 ± 0,09 2)**	—
Боль	2,6 ± 0,2 1)	2,2 ± 0,1 1)**2)**	1,8 ± 0,1 1)2)***	—	2,8 ± 0,2	2,8 ± 0,2 2)	2,2 ± 0,1 2)**	—
Гиперемия	2,5 ± 0,2 1)	2,1 ± 0,1 1)***2)*	1,9 ± 0,1 1)2)***	—	2,7 ± 0,3	2,8 ± 0,2 2)	2,1 ± 0,1 2)***	—
Отечность	2,0 ± 0,1 1)	1,4 ± 0,06 1)**2)***	1,3 ± 0,05 1)***2)***	—	1,8 ± 0,1	1,8 ± 0,1 2)	1,5 ± 0,08 2)***	—

Примечания. n — количество пациентов в группе; ¹ — недостоверные различия; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям интенсивности клинических проявлений герпеса: 1) I группа/IV группа; II группа/IV группа; III группа/IV группа; 2) внутригрупповые различия в дни исследования «0» день/«1» день; «0» день/«8» день; «0» день/«18» день.

дования — диагностика ВПГ-1 методом качественной и количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) (детектирующий амплификатор «DT-96», Россия; флуоресцентный детектор «Джин-4», Россия), общий анализ крови (анализаторы Advia 120 «Bayer Diagnostics», Германия; Sysmex XT 2000 i, Hoffman La Roche, Швейцария), оценка иммунного и интерферонового ста-

туса пациента (автоматический иммунологический анализатор Beckman Coulter, США), определение уровней Ат в крови пациента к ВПГ-1 (иммунохимический анализатор ARCHITECT i2000, Abbott Laboratories, США).

Основными параметрами эффективности монотерапии Амиксином, ацикловиром (5% мазь для местного применения),

Таблица 3

Динамика клинических проявлений лабиальной формы рецидивирующего простого герпеса у пациентов контрольной группы и исследуемых групп

Показатели	I группа (n = 15)	II группа (n = 15)	III группа (n = 15)	IV группа (n = 15)
Длительность текущего рецидива, дней	8,4 ± 0,6*	9,1 ± 0,9`	7,5 ± 0,6**	10,3 ± 0,7
Длительность местных симптомов рецидива (зуд), дней	1,8 ± 0,09*	2,0 ± 0,1`	1,6 ± 0,08**	2,3 ± 0,2
Длительность местных симптомов рецидива (жжение), дней	1,8 ± 0,1*	1,9 ± 0,1`	1,7 ± 0,09*	2,1 ± 0,1
Длительность местных симптомов рецидива (боль), дней	1,9 ± 0,1*	1,9 ± 0,1*	1,7 ± 0,1**	2,2 ± 0,1
Длительность местных симптомов рецидива (гиперемия), дней	2,5 ± 0,2*	2,4 ± 0,2*	2,3 ± 0,1**	3,1 ± 0,3
Длительность местных симптомов рецидива (отечность), дней	2,0 ± 0,1*	2,0 ± 0,1*	1,8 ± 0,1***	2,3 ± 0,1
Интоксикация, дней	2,3 ± 0,1**	2,5 ± 0,1*	2,2 ± 0,1**	3,0 ± 0,2
Везикулярная стадия, дней	1,7 ± 0,05***	2,0 ± 0,1`	1,5 ± 0,05***	2,2 ± 0,1
Эрозивная стадия, дней	2,0 ± 0,1*	2,2 ± 0,1`	1,9 ± 0,07***	2,3 ± 0,1
Стадия эпителизации, дней	2,3 ± 0,1***	2,5 ± 0,3`	2,1 ± 0,1***	3,3 ± 0,3
Оценка пациентом проведенной терапии по 10-балльной шкале, средний балл	9,4	6,3	9,8	0

Примечания. n- количество пациентов в группе; ` — недостоверные различия; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям I группа/IV группа; II группа/IV группа; III группа/IV группа.

а также комбинации Амиксина с ацикловиром были выбраны длительность текущего рецидива, длительность и интенсивность местных симптомов рецидива по 3-балльной шкале (зуд, жжение, боль, гиперемия, отеочность), длительность основных стадий заболевания (везикулярная, эрозивная и стадия эпителизации), длительность периода интоксикации (головная боль, слабость), оценка пациентом проведенной терапии по 10-балльной шкале качества жизни (КЖ), продолжительность ремиссии, частота повторных рецидивов, их длительность, лабораторные параметры (динамика показателей клинического анализа крови, иммунологических показателей, интерферонового статуса, уровня Ат к ВПГ-1 в крови), которые оценивались в периоды терапии и наблюдения через 90 дней после окончания терапии. Мониторинг безопасности проводимой терапии включал оценку частоты, характера, выраженности, длительности возникающих неблагоприятных побочных реакций (НПР) и их связи с приемом препарата.

С целью оценки частоты рецидивов лабиального герпеса наблюдение за пациентами после проведенного лечения выполнялось до 90-го дня исследования.

Статистическую обработку материала исследования проводили с применением пакета статистических программ Statistica 10.0. Определялись средняя (M), стандартная ошибка средней (SEM), доверительный интервал. С целью проверки гипотез применялись методы, основанные на сравнении с распределением Стьюдента — двухвыборочный t-критерий для зависимых выборок. Значимое различие между показателями составило 5%.

Результаты

У всех пациентов при включении в исследование был верифицирован рецидивирующий лабиальный герпес на основании местных и общих клинических симптомов, положительного результата качественной и количественной ПЦР-идентификации ВПГ-1 и появления IgG к ВПГ-1 в крови всех пациентов (табл. 1–4). Анализ иммунологического и интерферонового статусов пациентов с ВПГ-1 при включении в исследование представлен в табл. 5.

Прием Амиксина в виде монотерапии и его комбинации с ацикловиром в форме 5% мази приводили к достоверному сокращению

длительности текущего рецидива, длительности и интенсивности местных симптомов рецидива по 3-балльной шкале, длительности основных стадий заболевания и периода интоксикации, продолжительности рецидива, продолжительности ремиссии по сравнению с пациентами контрольной группы. При этом применение комбинированной терапии Амиксином и ацикловиром в форме 5% мази сопровождалось достоверными изменениями основных клинических параметров и КЖ пациентов уже к концу «1» дня наблюдения. При применении ацикловира в форме 5% мази в виде монотерапии все вышеперечисленные показатели имели достоверную динамику, за исключением средних значений показателей длительности (боль, гиперемия, отеочность) местных симптомов ВПГ-1 и продолжительности периода интоксикации (табл. 2, 3). Динамика средних значений гематологических, иммунологических показателей и параметров интерферонового статуса пациентов на фоне различных режимов лечения лабиальной формы рецидивирующего простого герпеса представлены соответственно в табл. 4 и 5. Выявлено достоверное увеличение уровня CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ естественных киллеров (англ. Natural killer cells (NK cells), NK), реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) спонтанной и индуцированной, IgG в крови при значимом снижении уровня IgM в крови у пациентов, принимавших Амиксин и его комбинацию с ацикловиром. В группах пациентов с лабиальным герпесом, принимавших монотерапию Амиксином и его комбинацию с ацикловиром обнаружено значимое увеличение средних значений показателей сыровоточного интерферона, спонтанного интерферона, индуцированного интерферона — альфа и гамма.

Повторный рецидив лабиальной формы простого герпеса в течение всего периода наблюдения наблюдался в контрольной группе у 9 пациентов, средняя длительность рецидива составила 9 ± 1,3 дня, в группе монотерапии ацикловиром — у 6 пациентов (длительность 7 ± 1,1 дня), в группе монотерапии амиксином — у 1 пациента (длительность 5 дней). В группе комбинированной терапии Амиксин + ацикловир не зарегистрировано повторных рецидивов болезни.

В исследовании зарегистрированы НПР при приеме Амиксина (кратковременный озноб, n = 2) и ацикловира в форме мази 5% (усиление зуда в месте нанесения, n = 3) как в виде монотерапии, так и в условиях комбинированного приема лекарственных средств (кратковре-

Таблица 4

Динамика гематологических показателей, показателей идентификации возбудителя лабиальной формы рецидивирующего простого герпеса у пациентов контрольной и исследуемых групп

Показатели	Время оценки	I группа (n = 15)	II группа (n = 15)	III группа (n = 15)	IV группа (n = 15)	Нормальные показатели
Количество эритроцитов, млн/мкл	«0» день	3,9 ± 0,1	3,8 ± 0,1	3,9 ± 0,1	3,8 ± 0,1	3,5–5
	«18» день	4,2 ± 0,1**	4,0 ± 0,1`	4,3 ± 0,1**	3,9 ± 0,1`	
Количество лейкоцитов, тыс./мкл	«0» день	4,2 ± 0,1	4,1 ± 0,1	4,2 ± 0,1	4,1 ± 0,1	4,0–9,0
	«18» день	4,5 ± 0,1*	4,3 ± 0,1`	4,6 ± 0,2*	4,1 ± 0,1`	
Уровень гемоглобина, г/л	«0» день	120,8 ± 2,8	121,1 ± 2,9	120,5 ± 2,7	121,4 ± 3,2	120–170
	«18» день	127,9 ± 3,6**	125,1 ± 3,3`	132,3 ± 3,9***	120,7 ± 2,5`	
Палочкоядерные нейтрофилы, %	«0» день	2,1 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,1 ± 0,1	1–6
	«18» день	2,2 ± 0,1`	2,3 ± 0,1`	2,1 ± 0,1`	2,1 ± 0,04`	
Сегментоядерные нейтрофилы, %	«0» день	44,0 ± 1,2	44,4 ± 1,6	45,6 ± 1,9	44,2 ± 1,8	47–72
	«18» день	56,1 ± 2,3***	49,8 ± 2,0*	57,3 ± 2,7***	44,0 ± 1,2`	
Лимфоциты, %	«0» день	47,0 ± 2,0	47,8 ± 2,4	46,5 ± 1,9	47,2 ± 2,2	19–37
	«18» день	36,3 ± 1,3***	42,6 ± 1,9**	36,4 ± 1,4***	48,4 ± 2,6`	
СОЭ, мм/час	«0» день	10,5 ± 1,7	10,3 ± 1,5	9,7 ± 1,1	10,2 ± 1,4	3–15
	«18» день	6,1 ± 1,0***	7,4 ± 1,1**	5,4 ± 0,8***	8,4 ± 1,2`	
Идентификация ВПГ-1, качественная ПЦР, абс. кол.	«0» день	15	15	15	15	0
	«18» день	0	3	0	10	
Идентификация ВПГ-1, количественная ПЦР, ГЭ/мл	«0» день	555,7 ± 15,9	545,9 ± 13,5	530,6 ± 12,4	550,4 ± 15,2	0
	«18» день	0	335,3 ± 11,7***	0	545,5 ± 13,7`	
IgM к ВПГ-1, DU	«0» день	18,6 ± 2,9	17,4 ± 2,2	17,8 ± 2,4	18,2 ± 2,6	< 1,0
	«18» день	12,4 ± 1,2***	13,0 ± 1,4*	11,8 ± 1,2***	14,6 ± 2,3`	
IgG к ВПГ-1, DU	«0» день	14,2 ± 1,8	14,2 ± 1,8	13,8 ± 1,6	14,6 ± 1,9	< 1,0
	«18» день	20,2 ± 2,8***	18,6 ± 2,4*	22,2 ± 3,0***	16,4 ± 2,2`	

Примечания. n — количество пациентов в группе; абс. кол. — абсолютное количество пациентов; ` — недостоверные различия; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001, СОЭ — скорость оседания эритроцитов; Ig — иммуноглобулины; DU — DRG Units; млн/мкл — миллион на микролитр; ГЭ/мл — геномные эквиваленты на миллилитр; тыс./мкл — тысяч на микролитр; г/л — грамм на литр; мм/час — миллиметров в час; вероятность различий по t-критерию Стьюдента по гематологическим показателям в I, II, III и IV группах пациентов в «0» и «18» дни наблюдения.

менный озноб, n = 1; усиление зуда в месте нанесения, n = 1). Все НПР по тяжести оценены как легкие, т.к. отсутствовала необходимость в отмене препарата и в специальном лечении, клинические проявления исчезали самостоятельно с течением времени, а также относящиеся к предсказуемым НПР (тип А).

Обсуждение

Нами обнаружен выраженный терапевтический эффект Амиксина и его комбинации с ацикловиром (5% мазь), в первую очередь связанный с противовирусной, а также с иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью Амиксина, а также локальной противовирусной активностью ацикловира при лабиальной форме рецидивирующего простого герпеса. В медицинской литературе показано, что прямая противовирусная активность Амиксина в отношении ВПГ-1 связана с блокадой синтеза вирусных белков и нуклеиновых кислот, а также с индукцией синтеза эндогенных интерферонов в фибробластах и лейкоцитах, что нарушает репродуктивный цикл вирусов, формируя дефектные интерферирующие частицы в инфицированных клетках, которые не способны заражать здоро-

вые клетки. Механизм интерферогенного действия Амиксина был подтвержден в нашем исследовании фактом увеличения средних значений показателей спонтанного, индуцированного интерферона-альфа и интерферона-гамма в крови пациентов с лабиальным герпесом. Дополнительно Амиксин обладает противовоспалительной активностью, что было подтверждено в исследовании эффективности лекарственного препарата в отношении клинических проявлений локального воспаления [6].

Эффективность Амиксина в отношении увеличения продолжительности межрецидивных периодов у пациентов с лабиальной формой ВПГ-1 связана с реставрацией неспецифического, клеточного и гуморального видов иммунитета в организме пациента, что было зарегистрировано в нашем исследовании: нормализацией уровня NK, выполняющих цитотоксическую и цитокин-продуцирующую функции, вызывающих апоптоз и лизис инфицированной клетки, нормализацией показателей клеточного иммунитета (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), повышением продукции высокоаффинных Ат (IgG в иммунограмме и IgG к ВПГ-1), увеличением синтеза интерферонов-альфа и гамма, спонтанного интерферона.

АМИКСИН. КОГДА НУЖЕН ЭФФЕКТИВНЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР



- Стимулирует максимум продукции интерферонов в течение первых 24 часов после приема
- Стимулирует образование всех трех типов интерферона (альфа, бета и гамма)

Регистрационный номер: ЛСР-000175/08
ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», 634009, Россия,
г. Томск, пр. Ленина, 211. Тел./факс. (3822) 40-28-56.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Таблица 5

Динамика иммунологических показателей и параметров интерферонов статуса у пациентов контрольной группы и исследуемых групп

Показатели	Время оценки	I группа (n = 15)	II группа (n = 15)	III группа (n = 15)	IV группа (n = 15)	Норма
CD3 ⁺ , %	«0» день	29,6 ± 2,4	30,3 ± 2,5	31,5 ± 2,9	31,2 ± 2,8	40–60
	«18» день	38,4 ± 3,8*	31,1 ± 2,7`	46,4 ± 4,6***	30,4 ± 2,2`	
CD4 ⁺ , %	«0» день	19,6 ± 1,4	20,6 ± 1,8	19,7 ± 1,5	20,4 ± 1,6	30–40
	«18» день	28,6 ± 2,2**	21,3 ± 1,9`	32,4 ± 2,6***	20,2 ± 1,2`	
CD8 ⁺ , %	«0» день	10,5 ± 0,5	10,7 ± 0,7	11,2 ± 1,1	11,7 ± 0,9	10–20
	«18» день	12,8 ± 1,2*	11,1 ± 0,7`	14,5 ± 1,7*	11,5 ± 0,7`	
NK, %	«0» день	19,2 ± 1,2	21,2 ± 1,8	20,5 ± 1,7	19,4 ± 1,2	30–40
	«18» день	31,0 ± 3,2**	27,2 ± 2,0*	35,4 ± 3,6***	19,8 ± 1,4`	
РБТЛ спонтанная, имп./мин	«0» день	177,2 ± 9,4	175,3 ± 8,9	172,4 ± 8,7	166,9 ± 8,3	200–400
	«18» день	276,2 ± 10,2***	189,2 ± 9,2`	298,4 ± 10,8***	170,8 ± 8,2`	
РБТЛ кон. А индуцированная, имп./мин	«0» день	3992,3 ± 175,5	4001,2 ± 197,6	4002,5 ± 198,3	3780,4 ± 152,2	4000–12000
	«18» день	5482,6 ± 216,8***	4012,4 ± 201,4`	5986,4 ± 224,2***	3875,2 ± 158,4`	
IgG, г/л	«0» день	6,8 ± 1,2	6,7 ± 1,1	6,9 ± 1,3	6,8 ± 1,2	5,0–14,0
	«18» день	10,3 ± 1,9**	7,4 ± 1,8`	12,1 ± 2,3***	6,6 ± 1,0`	
IgM, г/л	«0» день	2,5 ± 0,3	2,4 ± 0,2	2,2 ± 0,1	2,5 ± 0,3	0,5–2,0
	«18» день	1,4 ± 0,008***	2,3 ± 0,1`	1,6 ± 0,09***	2,3 ± 0,1`	
Сывороточный интерферон, ЕД/мл	«0» день	4 ± 1,2	4 ± 1,2	4 ± 1,2	4 ± 1,2	8
	«18» день	6 ± 1,4**	4 ± 1,2`	8 ± 1,6***	4 ± 1,2`	
Спонтанный интерферон, ЕД/мл	«0» день	< 2	< 2	< 2	< 2	2–4
	«18» день	4 ± 1,2**	2 ± 0,1`	4 ± 1,2**	< 2`	
Индуцированный интерферон-альфа, ЕД/мл	«0» день	180,2 ± 20,2	180,2 ± 20,2	160,5 ± 10,5	160,5 ± 10,5	640–1280
	«18» день	380,8 ± 30,2***	240,4 ± 20,8**	440,8 ± 30,6***	160,5 ± 10,5`	
Индуцированный интерферон-гамма, ЕД/мл	«0» день	30,4 ± 3,0	30,4 ± 3,0	30,4 ± 3,0	26,7 ± 2,5	128–256
	«18» день	68,4 ± 4,6***	38,8 ± 4,2*	76,8 ± 5,6***	26,7 ± 2,5`	

Примечания. n — количество пациентов в группе; ` — недостоверные различия; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; CD — кластеры дифференцировки; NK — естественные киллеры; РБТЛ — реакция бласттрансформации лимфоцитов; кон А — конканавалин А; Ig — иммуноглобулин; ЕД/мл — единицы на миллилитр; вероятность различий по t-критерию Стьюдента по иммунологическим показателям в I, II, III и IV группах пациентов «0» и «18» дни наблюдения.

Увеличение эффективности терапии при приеме комбинации Амиксина и ацикловира (5% мазь) при ВПГ-1 связано с местной блокадой синтеза вирусной ДНК и защитой неинфицированных клеток ацикловиром посредством его активного продукта — ацикловиртрифосфата.

Настоящее исследование выявило наибольшую эффективность и безопасность комбинированного приема Амиксина и ацикловира (5% мазь) в отношении длительности рецидива, длительности и интенсивности местных симптомов герпетической инфекции, основных стадий заболевания, периода интоксикации, продолжительности ремиссии, гематологических и иммунологических параметров, КЖ у пациентов с лабиальной формой рецидивирующего ВПГ-1.

Заключение

Таким образом, в исследовании эффективности применения препарата Амиксин при рецидивирующем лабиальном герпесе у взрослых продемонстрирована целесообразность внедрения в клиническую практику эффективных комбинированных схем применения противо-

вирусных средств с разным механизмом действия (прямым и непрямым) в соответствии с концепцией «многоцелевой терапии». ■

Литература

- Higgins C., Schofield J., Tatnall F., Leigh I. Natural history, management and complications of herpes labialis // J. Med. Virol. 1993; 1: 22–26.
- James D., Berger T., Dirk M. Andrews' Diseases of the Skin: clinical dermatology. Saunders Elsevier, ISBN 0-7216-2921-0; 2006. 968 p.
- Recurrent Herpes Labialis Assessment and Non-prescription Treatment, Canadian Council on Continuing Education in Pharmacy CCCEP № 268-04-05, 2008; 25 p.
- Whitley R., Kimberlin D., Roizman B. Herpes simplex viruses // Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 541–555.
- Emmert D. Treatment of Common Cutaneous Herpes Simplex Virus Infections // Am. Fam. Physician. 2000; 61 (6): 1697–1704.
- Lepparanta O., Tikkanen J., Bespalov M., Koli K., Myllarniemi M. The BMP-inducer tilorone identified by high-throughput screening is antifibrotic in vivo // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2013.

Оценка эффективности комплексного лечения диффузной алопеции

Е. Ю. Пашенко¹

О. Ю. Олисова, доктор медицинских наук, профессор

С. Б. Ткаченко, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: диффузная алопеция, повреждение волосных фолликулов, лечение, витамины, микроэлементы.

Актуальность изучения проблемы диффузной алопеции (ДА) обусловлена значительной распространенностью этого заболевания и низкой эффективностью существующей терапии. В структуре всех заболеваний волос удельный вес диффузной алопеции составляет более 80%, т. е. диффузная алопеция является наиболее частой причиной нарушения роста волос, поражая от 30% до 40% людей в возрасте до 50 лет [1, 2]. Являясь выраженным косметическим недостатком, облысение часто приводит к психоэмоциональному дискомфорту, снижающему качество жизни, и вызывает как социальные проблемы, обусловленные ограничением в выборе профессии, трудоустройстве и социальной перспективы, так и экономические в связи с длительностью лечения и его высокой стоимостью [3].

Алопеция (облысение, от лат. alopecia — облысение, плешивость) — патологическое выпадение волос на волосистой части головы, на лице, реже — на туловище и конечностях, возникающее в результате повреждения волосных фолликулов [4, 5].

Причины диффузного выпадения волос достаточно многообразны. Ими могут быть недостаточное поступление с пищей необходимых ингредиентов (цинк, железо, белок, незаменимые жирные кислоты и др.) [6–8], заболевания эндокринной системы [9], органов пищеварения [10], стрессы [11], острые и хронические инфекционные заболевания, прием лекарственных препаратов (антикоагулянты, бета-адреноблокаторы, ретиноиды и др.) [12], послеродовой период и отмена гормональных контрацептивов [13]. Применение метода трихограммы и фототрихограммы позволило установить, что во всех перечисленных случаях имеет место телогеновое выпадение волос [14], однако прогноз для выздоровления в каждом конкретном случае неоднозначен.

Традиционно для лечения алопеции используют фармакотерапию (витамин С, витамины группы В (В₁, В₂, В₆, В₁₂), А, Е, РР, препараты для улучшения микроциркуляции крови, микроэлементы (медь, цинк, железо), физические методы воздействия (дарсонвализацию, радиочастотный метод) и местное лечение (шампуни, лосьоны, маски).

Целью настоящего исследования, проведенного в ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва, была оценка эффективности комплексного лечения диффузной алопеции с включением косметических средств Селенцин (шампунь, лосьон, маска для волос) и внутрикожного введения витаминов группы В в кожу волосистой части головы.

Под наблюдением находилось 56 пациентов с жалобами на выпадение волос.

Диагноз диффузной алопеции подтверждался жалобами пациентов, данными клинического обследования (наличие выпадения волос в теменной и/или затылочной областях, уменьшение диаметра волос) и данными трихологического исследования.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Больные диффузной алопецией в возрасте старше 18 лет.
2. Информированное согласие больных на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Наличие очаговой, андрогенетической и рубцующейся алопеций.
2. Положительные серологические реакции на наличие сифилитической инфекции.
3. Положительные результаты лабораторного исследования на патогенные грибы чешуек с волосистой части головы.
4. Наличие заболеваний щитовидной железы.
5. Наличие сопутствующих соматических заболеваний тяжелого течения или неопластического характера.
6. Прием гормональных и цитостатических препаратов.
7. Наличие алкогольной или наркотической зависимости.
8. Отсутствие желания у пациента продолжать исследование.
9. Ухудшение общего состояния пациента на фоне проводимой терапии.
10. Наличие аллергических реакций на компоненты препарата или развитие выраженных побочных эффектов на фоне лечения.

Обследование больных до и после лечения проводилось с помощью неинвазивных инструментальных методов исследования:

1. Дерматологический осмотр и изучение анамнеза основного заболевания выявили характерные признаки диффузной алопеции: жалобы на внезапную (n = 54; 96,4%) и интенсивную (n = 56; 100%) потерю волос при равномерном поредении волос по всей поверхности волосистой части головы. У 28 (50%) больных ДА отмечались признаки жирной себореи.
2. Оценку состояния волос и кожи волосистой части головы проводили с использованием специальной камеры NEWDOLPHIN (AranHuvizCo. LTD., Республика Корея) и двух объективов (60-кратный — для исследования внешней поверхности кожи и волос, 200-кратный — для исследования состояния волосных фолликулов и кожи головы) в сочетании со специализированной диагностической программой для ЭВМ «Программа для профессиональной диагностики в трихологии Трихосаенс/Trichosciencerus. v. 1.3.Ink» (Россия).
3. Корнеометрия, себуметрия, pH-метрия на аппарате MultiSkinTestCenter® MC 750.
4. Микроскопия волосных фолликулов и стержней волос осуществляли на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе VivaScope 1500 (LucidInc., США).

Всем пациентам с диффузной алопецией проведена комплексная наружная терапия косметическими средствами Селенцин (серия Hair therapy, включающая шампунь, лосьон, маску для волос) и внутрикожное введение витаминов группы В в кожу волосистой части головы.

Серия средств Hair therapy содержит биоактивный компонент Anageline®, который уменьшает активность фермента, участвующего в образовании дигидротестостерона, увеличивает синтез VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста), повышает метаболическую активность клеток волосных луковиц, и кофе-

¹ Контактная информация: dr-ekaterina@mail.ru

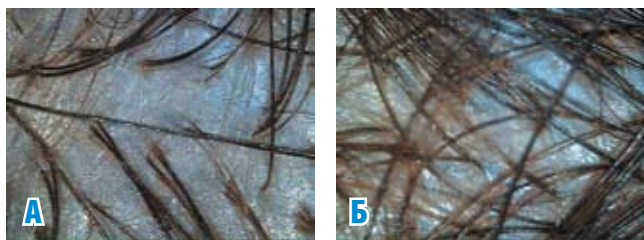


Рис. 1. Трихоскопия волосистой части головы до лечения (А) и после лечения (Б)

Трихограмма у больных диффузной алопецией до и после лечения

Таблица 1

Трихологическое исследование	Диффузная алопеция (n = 56)	
	До лечения	После лечения
Количество волос на 1 см ²	218,70 ± 5,96	278,10 ± 1,3
Соотношение стержневых и пушковых волос	4,35 ± 0,75	4,35 ± 0,34
Соотношение анагеновых и телогеновых волос	2,1 ± 0,52	5,4 ± 1,2
Средняя толщина волос, мкм	65,33 ± 1,77	66,12 ± 5,7
Кол-во больных с себореей волосистой части головы, абс. (%)	28 (50)	—

Примечание. n — число пациентов.

Себуметрия волосистой части головы у больных диффузной алопецией до и после лечения

Таблица 2

Показатели нормы	Средние показатели себуметрии, нг/см ²	Количество пациентов, абс. (%)	
		До лечения	После лечения
40–70	52,51 ± 2,84	В пределах нормы n = 28 (50%)	В пределах нормы n = 51 (91%)
40–70	78,4 ± 1,8	Выше нормы n = 28 (50%)	Выше нормы n = 5 (9%)

Примечание. n — число пациентов.

ин — природный стимулятор роста волос, мощный антиоксидант. Кроме того, серия средств Hair therapy содержит натуральные компоненты (экстракт крапивы, репейника, перца, хмеля, мяты) и витамины (биотин, А, Е, В₅).

1-й этап лечения пациентов предусматривает применение специализированного шампуня от выпадения волос Hair therapy — небольшое количество шампуня массирующими движениями на несколько минут наносится на влажные волосы, затем смывается водой.

На 2-м этапе лечения применяется интенсивная маска от выпадения и ломкости волос Hair therapy — маска наносится легкими массажными движениями на чистые влажные волосы и кожу головы на 10–15 минут, затем волосы тщательно промываются.

3-й этап — применение укрепляющего лосьона-спрея от выпадения волос Hair therapy. Лосьон равномерно наносится на сухие корни волос, не смывается.

Продолжительность терапии составляет от 1 до 6 месяцев в зависимости от клинической эффективности терапии.

4-й этап — внутрикожное введение витаминов группы В в кожу волосистой части головы. Применялось 1 раз в 7–10 дней, курс 10–15 процедур в зависимости от клинической эффективности.

Результаты исследования

Для объективной оценки исходного состояния волосного покрова на волосистой части головы у пациентов было проведено трихологическое исследование для подсчета плотности, диаметра волос, соотношения телогеновых и анагеновых фолликулов в теменной и затылочной области с помощью специальной камеры NEWDOLPHIN (AranHuvisCo. LTD., Республика Корея). Первый осмотр всей поверхности волосистой части головы проводился с помощью объектива для камеры с увеличением изображения в 60 раз, подключенного к компьютеру. Затем объектив камеры устанавливался на теменную зону, полученное изображение фиксировалось в окне видеозахвата и сохранялось в оперативной памяти. В той же последовательности проводились операции для получения изображения волосного покрова в затылочной области. Для подсчета плотности волос в одной области выделялся участок, равный 0,1 ± 0,004 см², в пределах которого каждый стержневой и пушковый волос помечался разным цветовым значком; после завершения разметки проводился автоматический пересчет количества волос на 1 см².

Дальнейшее исследование заключалось в определении соотношения анагеновых/телогеновых волос. У здорового человека коэффициент соотношения количества анагеновых волос к телогеновым равен ≈ 5,6, что соответствует 85% волос, находящихся в фазе роста, и 15% количества волос, находящихся в фазе покоя. У обследованных пациентов до лечения было установлено уменьшение данного коэффициента почти в два раза (2,1 ± 0,52). Одновременно было подсчитано соотношение стержневых/пушковых волос, которое также оказалось ниже нормы. После проведенного лечения отклонение от нормы показателей плотности волос у больных ДА не отмечалось. Визуальная оценка кожи волосистой части головы у всех пациентов не выявила признаков себореи. Коэффициент соотношения количества анагеновых/телогеновых волос приблизился к норме и стал равен 5,4 ± 1,2 (табл. 1, рис. 1).

Длительность курса терапии в среднем составила от 4 до 8 недель. Именно в этот промежуток времени большинство больных (n = 52; 92,8%) отказались от дальнейшего наблюдения в связи с удовлетворительным результатом лечения.

Оценка состояния водно-липидной мантии кожи волосистой части головы проводилась с помощью прибора MultiSkinTestCenter® MC 750. Все измерения производились в теменной области волосистой части головы.

Измерение увлажненности кожи

Измерение влажности кожи проводилось согласно признанному во всем мире емкостному методу — методу корнеометрии (Corneometer®).

До проведенного лечения у 24 пациентов (42,9%) отмечалась сухость кожи волосистой части головы. После терапии препаратами Селенцин у всех пациентов отсутствовала сухость кожного покрова волосистой части головы и средние показатели увлажненности составили 61,23 ± 1,5 усл. ед. (n = 56).

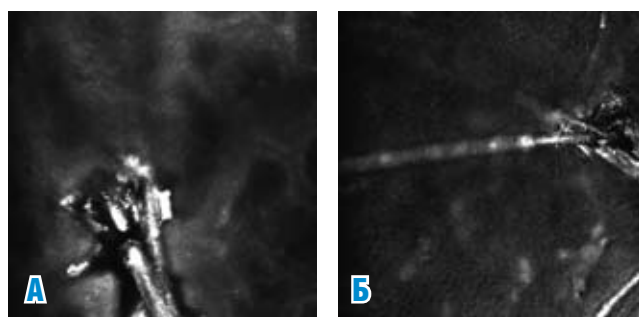


Рис. 2. Волосной фолликул (А) и стержень волоса (Б) до начала терапии косметическими средствами Селенцин и внутрикожного введения витаминов группы В в кожу волосистой части головы

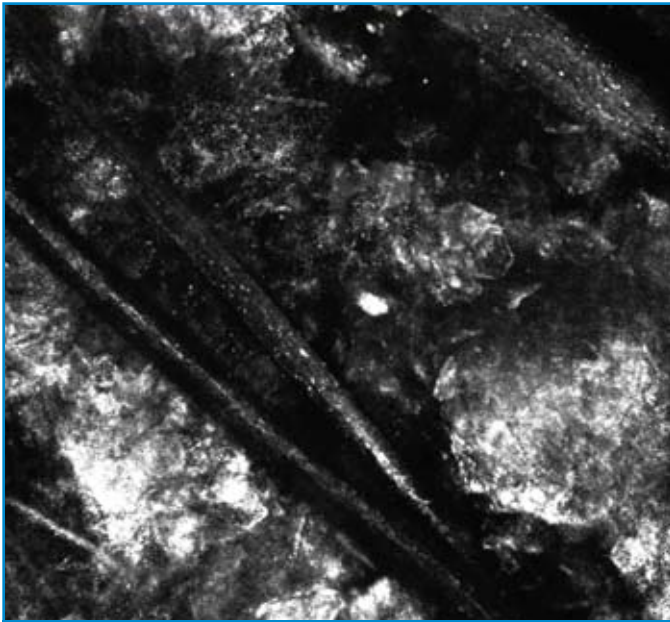


Рис. 3. Структура стержня волоса после окончания сроков терапии

Измерение уровня кожного сала

Измерение жирности на поверхности кожи проводили себуметрическим (Sebumeter®) методом.

До лечения у 52 пациентов (92,8%) имелись нарушения водно-липидной мантии кожи волосистой части головы. После проведенной терапии у всех больных уровень кожного сала на поверхности кожи находился в пределах нормы (табл. 2).

Измерение pH на поверхности кожи

До начала терапии состояние кожи волосистой части головы у больных ДА характеризовалось отклонениями от нормы показателей водно-липидной мантии. Так, у 24 (42,9%) пациентов отмечалась сухость в области кожи волосистой части головы, а у половины обследованных (n = 28, 50%) имелась жирная себорея. Данные изменения сопровождались нарушением кислотно-щелочного равновесия со сдвигом в щелочную сторону у 24 (42,9%) больных или в кислую — у 14 (25%) пациентов.

После применения комплекса Селенцин у всех больных зарегистрирована слабокислая среда на поверхности кожи волосистой части головы, что соответствует норме.

Прижизненная конфокальная сканирующая лазерная микроскопия до и после наружной терапии косметическими средствами Селенцин и внутрикожного введения витаминов группы В в кожу волосистой части головы

Согласно задачам исследования, следующим этапом проводилась микроскопия волосяных фолликулов и стержней волос на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе Vivascope 1500 (LucidInc., США). Система Vivascope 1500 представляет собой клинический конфокальный микроскоп, предназначенный для использования в медицинских целях. На рис. 2 хорошо видно наличие обильных роговых масс в устьях волосяных фолликулов, что соответствует клиническому диагнозу себореи у больных ДА. При первичном осмотре были также отмечены тонкие стержни волос с преломляющимся свечением, которое свидетельствует о нарушении структуры стержня волос.

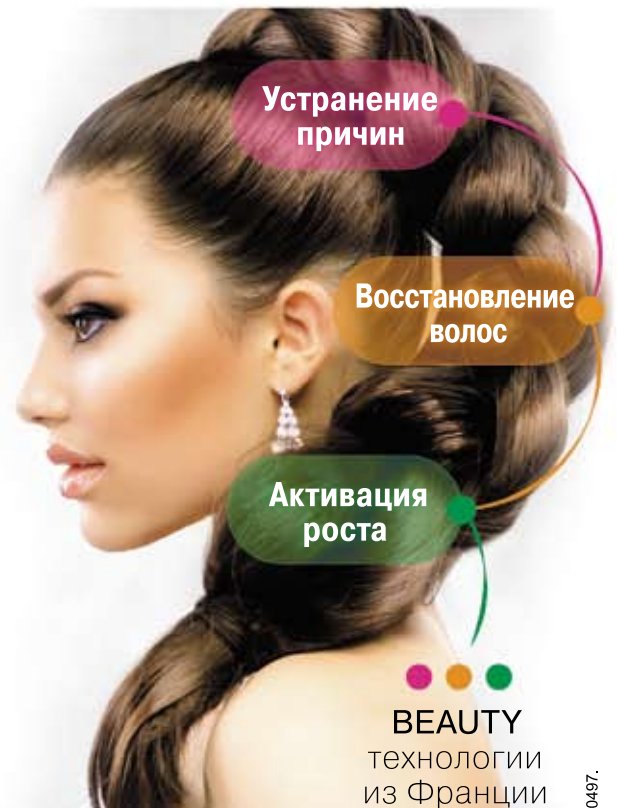
После окончания сроков лечения структура волосяного фолликула изменилась: отсутствовали роговые массы, хорошо просматривалось верхнее корневое влагалище.

Отмечено улучшение структуры стержня волос, отражение от кутикулы равномерное и непрерывное, мультифибриллы коркового веще-

Роскошное решение от выпадения волос

Селенцин®

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО + КОСМЕТИЧЕСКАЯ ЛИНИЯ



• за 2 месяца*
останавливает
выпадение волос

• на 27%*
увеличивает
количество волос

• на 93%
стимулирует рост



*По результатам клинических испытаний ЛС Селенцин® в ГУ ЦНИКВИ, Москва.

Покупайте в аптеках вашего города

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ

Горячая линия:
8-800-333-999-1

www.selencin.ru
vk.com/selencinclub

Реклама.
Регистрационный номер: ЛС - 000497.

**ПОДПИСНОЙ
ПАКЕТ**

**ДЛЯ СТУДЕНТОВ
И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ**

Пакет включает:

Годовая подписка
на журнал «Лечащий Врач»
Книга Издательства
«Практическая медицина»
на выбор*

Стоимость пакета
1210 руб.

*
Полный
перечень
ЗДЕСЬ
www.lvrach.ru/special/book

Симптомы
и
синдромы
краткий справочник

Детская
дерматология

Чтобы подписаться по данной программе, пришлите заявку
с названием выбранной книги на e-mail: esergeeva@lvr.ru
с пометкой «Подписной пакет для студентов и преподавателей».

Цена действительна до 31 декабря 2013 г.

16+

ства имеют упорядоченную структуру, что отражается на внешнем виде волос, которые приобретают блеск (рис. 3).

Заключение

Таким образом, клинические и инструментальные методы исследования показали положительную динамику терапии диффузной алопеции комплексом Селенцин и внутрикожного введения витаминов группы В в кожу волосистой части головы, в виде уменьшения выпадения волос у 96% больных, увеличение плотности волос на 1 см² на 22%, улучшения соотношения анагеновых/телогеновых волос на 61%, улучшения структуры стержня волоса, нормализация водно-липидного слоя и pH кожи волосистой части головы. В период клинического наблюдения отмечена хорошая переносимость препаратов у всех пациентов: побочных эффектов, аллергических и фотоаллергических реакций, ухудшения состояния на фоне лечения не наблюдалось. Специализированный шампунь от выпадения волос Hair therapy, интенсивная маска от выпадения и ломкости волос Hair therapy, укрепляющий лосьон-спрей от выпадения волос Hair therapy являются эффективным комплексом для наружной терапии диффузной алопеции, а также отличными средствами для ухода за волосами и кожей волосистой части головы. ■

Литература

1. Менг Ф. М., Олейникова Ю. В. Современные аспекты распространенности заболеваний волос среди населения. В кн.: Проблемы дерматовенерологии и медицинской косметологии на современном этапе. Владивосток, 2005. С. 167–170.
2. Dawber R., Van Neste D. Hair and Scalp Disorders, Common Presenting Signs, Differential Diagnosis and Treatment. London: Martin Dunitz. 1995: 246 p.
3. Torrance G. W. Utility approach to measuring health-related quality of life // J Chronic Dis. 1987; 40 (6): 593–603.
4. Адаскевич В. П., Мяделец О. Д., Тихоновская И. В. Алопеция. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: изд-во НГМА, 2000. 192 с.
5. Рук А., Даубер Р. Болезни волос и волосистой части головы / Пер. с англ. М.: Медицина, 1985. 528 с.
6. Дегтяренко Н. И. Лечение волос: лучшие средства и методы. Минск: Современная школа. 2008. 320 с.
7. Alhaj E., Alhaj N., Alhaj N. E. Diffuse alopecia in a child due to dietary zinc deficiency // Skinmed. 2007. № 6. Vol. 4. P. 199–200.
8. El Fekih N., Kamoun H., Faza B. El Ati J., Zouari B., Kamoun M. R., Gaigi S. Evaluation of the role of dietary intake in the occurrence of alopecia // Rev. Med. Liege. 2010; 65 (2): 98–102.
9. Sperling L. C. Hair and systemic disease // Dermatol. Clin. 2001; 19 (4): 711–726.
10. Един А. С. Диффузная телогеновая алопеция у женщин: ведущие этиопатогенетические факторы, дифференциальная диагностика и низкоинтенсивная лазеротерапия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2010.
11. Atefi N., Soltani-Arabshahi R., Afkham-Ebrahimi A. Stressful life events and diffuse unexplained hair loss in women: a case-control study // Dermatology. 2006. № 213. Vol. 1. P. 44–45.
12. Foitzik K., Spexard T., Nakamura M., Halsner U., Paus R. Towards dissecting the pathogenesis of retinoid-induced hair loss: all-trans retinoic acid induces premature hair follicle regression (catagen) by upregulation of transforming growth factor-beta2 in the dermal papilla // J. Invest. Dermatol. 2005; 124 (6): 1119–1126.
13. Griffiths W. A. Diffuse hair loss and oral contraceptive // Br. J. Dermatol. 1973; 88 (1): 31–36.
14. Гаджигороева А. Г., Нечаева Н. П. Применение трихограммы для оценки эффективности лечения выпадения волос // II Всероссийский конгресс дерматовенерологов. 2007. С. 52.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
ВРТ в лечении женского и мужского бесплодия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи, репродуктологи, эмбриологи	05.12–18.12	0,5 мес
Медицинская реабилитация	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры	27.11–24.12	1 мес
Стандартизация в управлении качеством медицинской помощи	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра гематологии и гериатрии, Москва	Врачи лечебных специальностей, специалисты в области общественного здоровья и организации здравоохранения	22.11–19.12	1 мес
Основы клинической трансфузиологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической трансфузиологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры	27.11–17.12	1 мес
Трансфузионная медицина	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической трансфузиологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры	27.11–17.12	1 мес
Организация и методика преподавания семейной медицины	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Преподаватели семейной медицины, врачи лечебных специальностей	03.12–16.12	1 мес
Экстрагенитальная патология в акушерстве и гинекологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Врачи лечебных специальностей	29.11–26.12	1 мес
Диагностика и интенсивная помощь при острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности	МГМСУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии л/ф, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	03.12–30.12	1 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	02.12–28.12	1 мес
Вирусные гепатиты	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Инфекционисты, врачи лечебных специальностей, стоматологи	09.12–21.12	1 мес
Фармакотерапия неотложных состояний с основами клинической фармакологии	МГМСУ, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Москва	Врачи СМП и врачи лечебных специальностей	29.11–26.12	1 мес
Клиническая морфология болезней почек	МГМСУ, кафедра нефрологии ФПДО, Москва	Нефрологи, патологоанатомы	25.11–07.12	0,5 мес
Эффективная фармакотерапия ЛОР-заболеваний	МГМСУ, кафедра оториноларингологии ФПДО, Москва	Оториноларингологии, стоматологи	2.12–14.12	0,5 мес
Общая офтальмология	МГМСУ, кафедра глазных болезней ФПДО, Москва	Офтальмологи	25.11–21.12	1 мес
Актуальные вопросы клинической онкологии	МГМСУ, кафедра онкологии ФПДО, Москва	Врачи лечебных специальностей	25.11–21.12	1 мес
Диагностика и лечение болезней суставов	МГМСУ, кафедра ревматологии ФПДО, Москва	Врачи лечебных специальностей	02.12–28.12	1 мес

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Клиническая ангиология	МГМСУ, кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии с/ф, Москва	Стоматологи, врачи лечебных специальностей	25.11–21.12	1 мес
Оказание неотложной медицинской помощи пострадавшим при ДТП	МГМСУ, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Москва	Врачи СМП	25.11–07.12	0,5 мес
Принципы диагностики и лечения различных урологических заболеваний в условиях поликлиники	МГМСУ, кафедра урологии л/ф, Москва	Урологи, хирурги, терапевты, неврологи	02.12–28.12	1 мес
Урогинекология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра урологии л/ф, Москва	Урологи, акушеры-гинекологи	02.12–28.12	1 мес
Физиотерапия заболеваний челюстно-лицевой области	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра физиотерапии с/ф, Москва	Стоматологи	25.11–21.12	1 мес
Избранные вопросы раннего выявления, диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза легких	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра фтизиопульмонологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	05.12–18.12	0,5 мес
Диагностика и хирургическое лечение заболеваний печени, желчных путей и поджелудочной железы	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра хирургии ФПДО, Москва	Хирурги, онкологи, гастроэнтерологи, врачи общей практики	27.11–24.12	1 мес
Неотложная хирургия органов брюшной полости	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии с/ф, Москва	Хирурги	02.12–28.12	1 мес
Эндоскопическая хирургия в гинекологии	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра эндоскопической хирургии ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	02.12–28.12	1 мес
Особенности обезболивания в амбулаторной детской стоматологии	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра стоматологии общей практики и анестезиологии ФПДО, Москва	Стоматологи	2.12–14.12	0,5 мес
Фармакотерапия в амбулаторной стоматологии	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, стоматологии общей практики и анестезиологии ФПДО, Москва	Стоматологи	02.12–14.12	1,5 мес
Акушерство и гинекология	РМАПО, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	02.12–28.12	1 мес
Педиатрия	РМАПО, кафедра педиатрии, Москва	Педиатры	02.12–28.12	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	02.12–28.12	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	22.11–19.12	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра детских инфекционных болезней, Москва	Преподаватели медицинских ВУзов и образовательных учреждений ДПО	01.12–13.12	0,5 мес



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ■ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости ■ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику ■ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ■ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ■ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ■ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ■ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ■ Repродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ■ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденных в результате ЭКО ■ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ■ Расстройства аутистического спектра: междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурсы студенческих научных работ

Школы для практикующих врачей по специальностям:

■ Кардиология (аритмии)	■ Инфекционные болезни	■ Педиатрия (гастроэнтерология)
■ Кардиология (актуальные вопросы)	■ Провизор	■ Педиатрия (догоспитальная помощь)
■ Гастроэнтерология	■ Клиническая фармакология	■ Педиатрия (кардиология)
■ Внутренние болезни	■ Психиатрия	■ Педиатрия (антибактериальная терапия)
■ Дерматовенерология		■ Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

■ Кардиология ■ Внутренние болезни ■ Клиническая фармакология ■ Гастроэнтерология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

■ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

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

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

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 13	27. 12. 13
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	01. 09. 13	16. 12. 13
Конкурсные работы	01. 09. 13	19. 01. 14
Регистрационные карты	01. 09. 13	01. 04. 14
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 13	07. 03. 14

КОНТАКТЫ:

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

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

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

Реклама



Проверенное и удобное решение для базисной терапии бронхиальной астмы

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: ООО «Тева», г. Москва, ул. Шаболовка, д. 10, к.1; Т. (495) 644 22 34 (35); www.teva.ru

