

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 11 2014

Симпозиум



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Демодекоз
- Сифилис
- Алопеция
- Герпес 6-го типа
- Инфекционные заболевания уrogenитального тракта

Коллоквиум



ИНФЕКЦИИ. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

- Лихорадка Эбола
- Грипп среднетяжелого течения
- Респираторные инфекции
- Грипп А (H1N1)pdm09
- Хронический вирусный гепатит С

Страничка педиатра

- Парвовирусная инфекция В19
- Иммунодепрессивная терапия детей, больных atopическим дерматитом

Актуальная тема

- Растворимые кальциевые препараты второго поколения
- Внебольничная пневмония
- Бронхообструктивные заболевания
- Подготовка кишечника к колоноскопии
- Дисбиоз кишечника и состояние внутрисердечной гемодинамики у больных циррозом печени

Клиническая фармакология

- Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии

Клинические исследования

- Перелом берцовой кости
- Генитальная микст-инфекция
- Лечение ОРВИ и гриппа у часто болеющих детей

ISSN 1560-5175

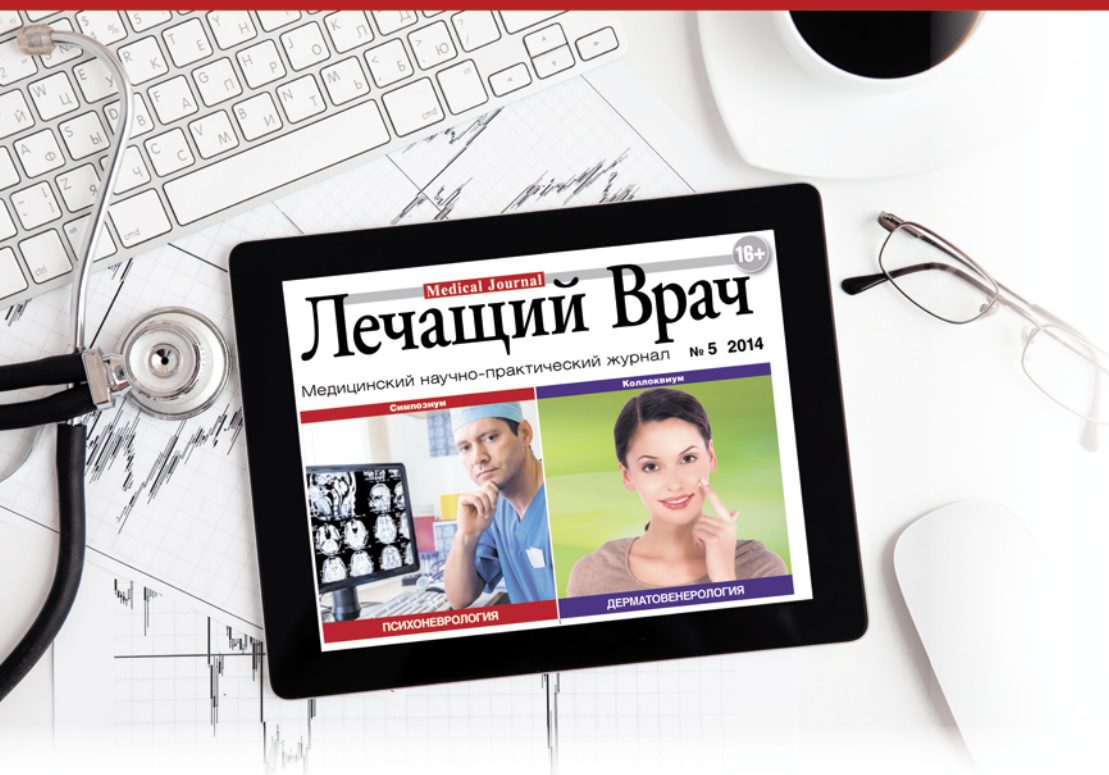


Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

Не забудь выписать любимый журнал



Мобильная версия



Печатная версия

- Оплати квитанцию
- Оформи подписку на почте
- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/

PDF-версия

- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ



Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк Россия»
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 11
(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1464 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

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

Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372
(получатель платежа)

Форма № ПД-4

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк Россия»
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 11
(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1464 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 _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 31 декабря 2014 г.

16+

Реклама

Medical Journal Лечащий Врач

№11 ноябрь 2014

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektiv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Андрей Данилов

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

Алина Иглина

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2014 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,

Тел.: (495) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

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

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 406,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 12 раз в год.

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.



**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

Перед вами номер, ведущими темами которого являются «Дерматовенерология» и «Инфекции/вакцинопрофилактика». Мы не часто задумываемся о том, как работа врачей тех или специальностей отражается на спокойном и безопасном образе жизни граждан нашей страны. Я хотела бы вспомнить слова одного профессора-инфекциониста о своих коллегах. Он сказал следующее: «Пока эти люди честно выполняют свой долг, не считаясь с перегрузками, бессонными ночами и маленькими зарплатами, граница на замке». Это действительно так, поскольку от грамотных, профессиональных действий врачей-инфекционистов зависит то, как будет развиваться эпидемиологическая ситуация в стране. Из последних событий, всколыхнувших весь мир, хочется остановиться на эпидемии лихорадки Эбола. Такие факты, как заражение вирусом Эбола в условиях многопрофильной больницы, массовые выступления против медиков, введение комендантского часа и многое другое, еще предстоит проанализировать и сделать выводы. А в этом номере, как я и обещала, мы публикуем очень интересную статью проф. М.Ю.Щелканова, академика РАН В.В.Малеева, которые работали в эпидемическом очаге, и двух их коллег из Гвинейской Республики «Причины развития эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке».

Желаю вам познавательного чтения!

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

Лечащий Врач

Medical Journal

Ноябрь 2014, № 11

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Коллоквиум

Colloquium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Демодекоз/ А. А. Кубанов, Ю. А. Галлямова, А. С. Гревцева. 7

Demodocosis/ A. A. Kubanov, U. A. Gallyamova, A. S. Grevtseva 7

Ошибки диагностики сифилиса в практике врачей различных специальностей/

Г. И. Мавлютова, Л. А. Юсупова 12

Syphilis diagnosis errors in medical practice in different specialties/ G. I. Mavlutova,

L. A. Yusupova 12

Применение специализированной инновационной маски в комплексном лечении

алопеции/ С. В. Панюкова, И. Л. Соркина, Л. Р. Сакания, И. М. Корсунская. 16

Application of special innovative masque in complex alopecia treatment/

S. V. Panyukova, I. R. Sorkina, L. R. Sakania, I. M. Korsunskaya 16

Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника)/ Л. В. Вашура, М. С. Савенкова. . 18

6th type herpes (epidemiology, diagnostics, clinic)/ L. V. Vashura, M. S. Savenkova 18

Инфекционные заболевания урогенитального тракта у подростков и молодежи как фактор риска формирования нарушений репродуктивного здоровья (часть 1)/

Ю. Н. Кузнецова, Н. В. Зильберберг, Н. П. Евстигнеева 26

Infectious diseases of the urogenital tract in adolescents and young people as a risk factor for the reproductive disorders (part 1)/ Y. N. Kuznetsova, N. V. Zilberberg, N. P. Evstigneeva . . 26

Под стекло. 28

Under the glass. 28

Причины развития эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке/

М. Ю. Щелканов, N'F. Magassouba, M. Y. Boiro, B. B. Малеев 30

Reasons of Ebola epedemy development in Western Africa/ M. Yu. Schelkanov,

N'F. Magassouba, M. Y. Boiro, V. V. Maleev 30

Клинико-лабораторная характеристика больных гриппом среднетяжелого течения, вызванным разными типами/субтипами вируса в эпидсезоны 2009–2013 гг./

Н. Д. Ющук, Н. О. Бокова, К. Р. Дудина, О. О. Знойко, И. П. Балмасова, М. Г. Кулагина . . 37

Clinical and laboratory picture of patients with moderate influenza caused by different types/subtypes of the virus during 2009–2013/ N. D. Juschuk, N. O. Bokova, K. P. Dudina, O. O. Znoiko, I. P. Balmasova, M. G. Kulagina. 37

Профилактика и лечение респираторных инфекций с помощью бактериальных

лизатов/ Р. С. Фассахов 42

Prevention and treatment of infections with bacterial lysates/ R. S. Fassakhov 42

Особенности тяжелого течения гриппа А (H1N1)pdm09 с различными исходами/

Н. Д. Ющук, Н. О. Бокова, К. Р. Дудина, О. О. Знойко, Г. Н. Кареткина, И. П. Балмасова,

Е. И. Келли, Н. А. Малышев. 45

Features of severe influenza A (H1N1)pdm09 with different outcomes/ N. D. Juschuk,

N. O. Bokova, K. P. Dudina, O. O. Znoiko, G. N. Karetkina, I. P. Balmasova, E. I. Kelly, N. A. Malyshev. . 45

Препараты Лайфферон и Реаферон-ЕС в лечении хронического вирусного гепатита С/ Е. И. Петрова, К. И. Чуйкова, С. Н. Таргонский, О. Н. Мухина, М. Г. Шарыпова 49

Medications Lifferon and Reaferon-EC in the treatment of patients with chronic virus hepatitis C/ E. I. Petrova, K. I. Chuikova, S. N. Targonsky, O. N. Mukhina,

M. G. Sharypova 49

Страничка педиатра
Pediatrician's page
Актуальная тема
Topical theme
Клиническая фармакология
Clinical pharmacology
Клинические исследования
Clinical trials
Alma mater

Парвовирусная инфекция В19/ Ю. Б. Белан, М. В. Старикович	50
Parvovirus infection B19/ Yu. B. Belan, M. V. Starikovich	50
Патогенетическое обоснование и дифференцированное назначение иммунодепрессивной терапии детей, страдающих atopическим дерматитом/ Н. В. Кунгуров, Н. В. Зильберберг, Ю. В. Кениксфест, М. М. Кохан, Н. К. Лечик, Е. И. Стукова	55
Pathogenic basis for prescription of immunosuppressive therapy for children suffering from atopic dermatitis/ N. V. Kungurov, N. V. Zilberberg, Yu. V. Keniksfest, M. M. Kokhan, N. K. Lechik, E. I. Stukova	55
Дифференцированный подход к выбору растворимых кальциевых препаратов второго поколения/ О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. В. Пронин, Е. Ю. Егорова, А. Ю. Волков	60
Differentiated approach to the selection of second-generation soluble calcium preparations/ O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, A. V. Pronin, E. Yu. Egorova, A. Yu. Volkov	60
Внебольничная пневмония/ В. И. Симаненков, Е. А. Лутаенко	66
Community-acquired pneumonia/ V. I. Simonenko, E. A. Lutaenko	66
Качественные генерики для лечения бронхообструктивных заболеваний: свет в конце тоннеля есть!/ С. К. Зырянов, Ж. А. Галеева, Ю. Б. Белоусов	72
High-quality generics for treatment of broncho-obstructive diseases: There is a light at the end of the tunnel!/ S. K. Zyryanov, Sh. A. Galeeva, Yu. B. Belousov	72
Новые схемы подготовки кишечника к колоноскопии/ П. Л. Щербakov, А. И. Парфенов, Е. В. Албулова	75
New schemes of preparation of the intestine for colonoscopy/ P. L. Scherbakov, A. I. Parfenov, E. V. Albulova	75
Дисбиоз кишечника и состояние внутрисердечной гемодинамики у больных циррозом печени. Патогенетические связи/ Э. П. Яковенко, Е. В. Аникина, А. В. Яковенко, А. В. Ковтун, Н. А. Агафонова, А. Н. Иванов	81
Intestinal dysbiosis and condition of intracardiac hemodynamics in patients suffering from liver cirrhosis. Pathogenic connection/ E. P. Yakovenko, E. V. Anikina, A. V. Yakovenko, A. V. Kovtun, N. A. Agafonova, A. N. Ivanov	81
Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии: «Меньше слов, больше дела!»/ Р. С. Козлов, Х. Т. Абдулкеримов, В. А. Багин, Л. И. Бахарева, М. К. Ермакова, Г. Р. Зарипова, Г. Г. Кетова, Н. В. Минаева, Э. А. Ортенберг, А. Д. Петрушина, О. С. Поздеева, С. А. Царькова, И. П. Шуляк, Т. А. Юшкова	85
Summit resolution for specialists in antibacterial therapy: «less conversation — more action!»/ R. S. Kozlov, H. T. Abdulkarimov, V. A. Bagin, L. I. Bakhareva, M. K. Yermakova, G. R. Zaripova, G. G. Ketova, N. V. Minaeva, E. A. Ortenberg, A. D. Petrushina, O. S. Pozdeeva, S. A. Tsarkova, I. P. Shulyak, T. A. Yushkova	85
Роль остеотропных минералов в профилактике и комплексном лечении перелома берцовой кости: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого эксперимента/ О. А. Громова, И. Ю. Торшин, В. И. Демидов, Н. Ю. Жидоморов, А. Ю. Волков, Н. Ю. Сотникова	89
Meaning of osteotropic minerals in prevention and complex treatment of cannon-bone fracture: results of randomized placebo-controlled experiment/ O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, V. I. Demidov, N. Yu. Zhidomarov, A. Yu. Volkov, N. Yu. Sotnikova	89
Место дезоксирибонуклеата натрия в терапии пациентов с генитальной микст-инфекцией/ Ю. Н. Перламутров, Н. И. Чернова	95
Place of sodium deoxyribonucleate in therapy of patients with genital mixed infection/ Yu. N. Perlamutrov, N. I. Chernova	95
Лечение ОРВИ и гриппа у часто болеющих детей/ Е. П. Селькова, Т. А. Гренкова, А. С. Лапцкая, Н. Н. Гудова	100
Treatment of acute respiratory viral infections and flu in ailing children/ E. P. Selkova, T. A. Grenkova, A. S. Lapitskaya, N. N. Gudova	100
Последипломное образование	104
Postgraduate education	104

Редакционный совет / Editorial board

- А. А. Баранов/ A. A. Baranov**, 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/ N. I. Briko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- А. Л. Верткин/ A. L. Vertkin**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва
- В. Л. Голубев/ V. L. Golubev**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов/ I. N. Denisov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь/ I. Ya. Kon'**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина/ N. A. Korovina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин/ V. N. Kuzmin**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova**, 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/ E. L. Nasonov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева/ G. I. Nechaeva**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова/ V. A. Peterkova**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг/ G. E. Roitberg**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина/ G. A. Samsygina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова/ V. I. Skvortsova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник/ V. P. Smetnik**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков/ G. I. Storozhakov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin**, д. м. н., профессор, академик РАЕ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

- М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov** (Москва)
- Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva** (Саратов)
- З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov** (Махачкала)
- С. В. Бельмер/ S. V. Belmer** (Москва)
- Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov** (Москва)
- Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova** (Саратов)
- Г. В. Волгина/ G. V. Volgina** (Москва)
- Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova** (Москва)
- Н. А. Геппе/ N. A. Geppe** (Москва)
- Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova** (Москва)
- С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin** (Москва)
- Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina** (Москва)
- С. Ю. Калинин/ S. Yu. Kalinchenko** (Москва)
- Е. Н. Климова/ E. N. Klimova** (Москва)
- Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova** (Новосибирск)
- Я. И. Левин/ Ya. I. Levin** (Москва)
- М. А. Ливзан/ M. A. Livzan** (Омск)
- Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk** (Москва)
- Д. Ш. Мачарадзе/ D. Sh. Macharadze** (Москва)
- С. Н. Мехтеев/ S. N. Mekhteev** (С.-Петербург)
- Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina** (Москва)
- Ч. Н. Мустафин/ Ch. N. Mustafin** (Москва)
- А. М. Мкртумян/ A. M. Mkrtumyan** (Москва)
- С. В. Недогода/ S. V. Nedogoda** (Волгоград)
- Г. А. Новик/ G. A. Novik** (С.-Петербург)
- В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina** (Москва)
- Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova** (Москва)
- А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov** (Москва)
- А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov** (Москва)
- В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov** (Москва)
- Ю. Л. Солдатский/ Yu. L. Soldatsky** (Москва)
- Т. В. Сологуб/ T. V. Sologub** (С.-Петербург)
- Г. Д. Тарасова/ G. D. Tarasova** (Москва)
- Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina** (Москва)
- Н. В. Торопцова/ N. V. Toroptsova** (Москва)
- Е. Г. Филатова/ E. G. Filatova** (Москва)
- Н. В. Чичасова/ N. V. Chichasova** (Москва)
- М. Н. Шаров/ M. N. Sharov** (Москва)
- В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo** (Москва)
- А. М. Шилов/ A. M. Shilov** (Москва)
- Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik** (Москва)
- П. Л. Щербakov/ P. L. Scherbakov** (Москва)
- Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina** (Москва)
- П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev** (Москва)

110-летний юбилей

История ГБУЗ НСО Городская инфекционная клиническая больница № 1, одного из старейших лечебных учреждений Новосибирской области, тесно связана с историей города.

В октябре 1900 г. в поселке Новониколаевск был открыт сельский врачебный участок. Он обслуживал, кроме поселка, еще 20 сел и деревень на правом берегу Оби (в общей сложности с 30-тысячным населением). В самом поселке к тому времени было 20 тысяч жителей.

В 1904 г. был открыт в наемном помещении «заразный барак», предназначенный для госпитализации больных холерой. Лечением занимался один ротный фельдшер под наблюдением доктора Востокова, врачебный участок которого был сравнительно недалеко — на Гудимовской улице. С этого времени и ведет свое летоисчисление инфекционная клиническая больница, ставшая ныне крупнейшей в Сибири.

Больница бы не состоялась, не будь в ней достойного персонала. Весь персонал работал уверенно, умело и просто замечательно. Многие медики, работавшие в Новосибирске, считали за честь трудиться в инфекционной больнице. Все они работали в военные годы, практически не выходя из больницы — она для многих из них стала вторым домом.

Сегодня ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница № 1» — лечебно-профилактическое учреждение, оснащенное современным оборудованием, позволяющим оказывать высококвалифицированную помощь инфекционным больным. В ее стенах получили лечение более 2 млн пациентов. Мощность стационара — 405 коек, из них 35% боксированных, развернуто 7 лечебных отделений, отделение реанимации и интенсивной терапии. Много сил и творческой энергии в развитие больницы вкладывают главный врач к.м.н. Л.Л. Позднякова, заместитель по лечебной работе С.Г. Сибирцева, заместитель по методической работе Л.Л. Вовней.

В последнее десятилетие, несмотря на финансовые трудности, значительно улучшена материальная база ГБУЗ НСО ГИКБ № 1, успешно завершена реконструкция и ремонт корпусов. В арсенале больницы — новейшие медицинские технологии диагностики и лечения инфекционных больных. Этому во многом способствует тесное сотрудничество ГБУЗ НСО ГИКБ № 1 с кафедрой инфекционных болезней НГМУ, НИИ СО РАМН, с Государственным научным центром «Вектор», НИИ клинической иммунологии СО РАМН и другими структурами.

На базе больницы организован Территориальный центр инфекционных болезней Новосибирска и Новосибирской области — путем расширения функций стационара до городского и областного амбулаторно-консультативного, лечебно-диагностического, организационно-методического центра всех инфекционных болезней.

В коллективе больницы трудятся более 330 человек. 78% врачей имеют квалификационные категории, из них 56% — высшую, семь кандидатов медицинских наук, четыре заслуженных врача РФ, шесть человек награждены знаком «Отличник здравоохранения». Сотрудники больницы — постоянные участники как городских, так и международных научно-практических конференций. В 2014 году больница награждена Почетной грамотой г. Новосибирска за большой вклад в оказание медицинской помощи жителям города Новосибирска.



Детство пройдет, а лишний вес может остаться!

Избыточная масса тела у детей постепенно становится одной из самых главных проблем здравоохранения в XXI веке, бьет тревогу российские и международные эксперты. Если еще во времена Советского Союза встретить страдающего ожирением ребенка было редкостью, сегодня ожирение у российских детей становится едва ли не обыденным явлением. По этим не внушающим оптимизма показателям мы движемся в общеевропейском русле и успешно вошли в топ-20 самых «толстых» стран мира.

На днях депутат Госдумы, заместитель председателя комитета по образованию Алена Аршинова выступила с инициативой о необходимости разработки федеральной программы, в рамках которой предусматривалось бы проведение в школах специальных уроков по здоровому питанию. С соответствующими запросами депутат обратилась в Министерство образования и науки РФ и Министерство здравоохранения РФ.

Хотя медики рассматривают ожирение как результат действия целого комплекса факторов, самой очевидной причиной является глобальное изменение рациона питания. Практически ежедневно дети употребляют сладкие снеки, газировку, различный фаст-фуд, где содержится рекордное количество сахара, а вот витаминов и питательных веществ практически нет. Вредную пищу дополняет отсутствие физической активности. И вот результат — распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей от 5 до 15 лет в России составляет в среднем 19,9% среди мальчиков и 5,6% среди девочек.

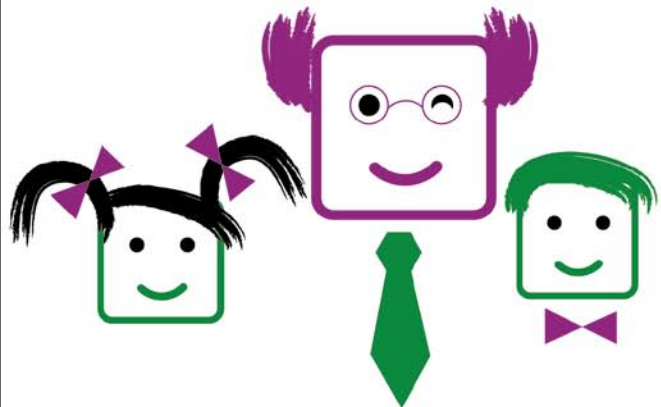
Всемирный день борьбы с инсультом

Ежегодно 29 октября специалисты всего мира стараются привлечь внимание общественности к проблеме инсульта. Ведь только в России оцениваемые потери национального дохода от болезней сердца, инсульта и диабета с 2005 по 2015 гг. составят 303 млн долл. При этом около 80% преждевременных болезней сердца и инсульта можно предотвратить.

Несмотря на достижения медицины, число инсультов постоянно растет. По данным Всемирной организации инсульта, 15 млн человек в год переносят инсульт.

В первые 4,5 часа (270 минут) после инсульта крайне важно оказать пациенту квалифицированную помощь. Однако, согласно первым данным международного проекта Quick, который стартовал в этом году в России и направлен на повышение качества медицинской помощи при лечении инсульта, около 70% пациентов попадают в больницу уже после того, как драгоценное время для проведения современной процедуры системного тромболизиса прошло. А это существенно уменьшает шансы больных на восстановление после инсульта.

Инсультным отделениям больниц дают рекомендации, как можно улучшить и ускорить оказание помощи человеку, пострадавшему от инсульта. Для пациентов проводятся широкие информационные кампании. Например, в Свердловской области, где, по словам специалистов, уровень летальности и инвалидизации вследствие инсульта самый высокий в России, стартовала социальная программа «Останови инсульт!».



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

Годовая подписка
на журнал «Лечащий Врач»
Книга Издательства
«Практическая медицина»
на выбор*

Стоимость пакета

1464 руб.

Реклама

Полный
перечень
ЗДЕСЬ

www.lvrach.ru/special/book

Чтобы подписаться по данной программе, пришлите заявку с названием выбранной книги на e-mail: esergeeva@osp.ru с пометкой «Подписной пакет для студентов и преподавателей».

Цена действительна до 31 декабря 2014 г.

16+

Главные наркологи России обсудили проблему лечения алкоголизма

В Москве прошло ежегодное совещание главных наркологов органов управления здравоохранением с участием представителей Министерства здравоохранения РФ. Одновременно состоялась конференция «Совершенствование правовых основ наркологической помощи», где обсуждались законодательные и правовые аспекты работы наркологической службы страны.

Одной из важных проблем современной наркологии, оказавшихся в центре внимания участников совещания и конференции, стала терапия алкогольной зависимости. Данная проблема сегодня в России носит не только медицинский, но и социально-экономический характер. Так, в 2012 г. российской наркологической службой было зарегистрировано 2358453 больных с алкогольной наркологической патологией, что составляет 2% от населения страны в возрасте старше 14 лет. По расчетам экспертов ВОЗ (2011), у 16,29% мужчин и у 2,58% женщин данной возрастной группы в России имелись расстройства, связанные с приемом алкоголя.

Средняя доля потребления алкоголя в России составляет 15,1 литра на душу населения в год — по этому показателю страна находится на 4-м месте в мире.

Участники конференции констатировали, что лечение алкоголизма является одной из серьезных проблем современной медицины. Однако решение ее осложняется несовершенством законодательной и правовой базы. Созданию единых федеральных клинических рекомендаций на основе доказательного терапевтического подхода был посвящен доклад заведующего кафедрой медицинской и общей психологии Казанского ГМУ, д.м.н., профессора В.Д. Менделевича.

Руководитель отдела наркологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, главный нарколог Ленинградской области, доктор медицинских наук, профессор Е.М. Крупицкий в своем докладе подчеркнул важность разработки стандартов оказания наркологической помощи на основе неукоснительного соблюдения научных критериев оценки эффективности терапии и в строгом соответствии с принципами доказательной медицины.

Продажи в фарминдустрии в 2014 году составят 1 трлн долларов

Подразделение по научным исследованиям и интеллектуальной собственности компании Thomson Reuters (Intellectual Property & Science), мирового лидера в области предоставления аналитической информации для бизнеса и профессионалов, представило ежегодный краткий обзор тенденций в фармацевтической индустрии. В отчете обобщено несколько позитивных тенденций в области биофармацевтики, включая рекордный уровень продаж и увеличение числа новых химических соединений и препаратов, которые успешно прошли клинические испытания на последних стадиях.

Можно особо отметить следующие факты из отчета CMR Factbook:

- В 2013 г. мировые продажи фармпрепаратов достигли рекордного уровня — приблизительно \$980 млн, а в этом году ожидается рост до \$1 трлн.
- Количество новых химических соединений, выпущенных в 2013 г., стало третьим по объему показателем за последние 10 лет.
- Как и прежде, самый большой объем инвестиций направляется на разработку лекарств против рака.
- Фарминдустрия повышает уровень продаж успешных препаратов, научившись «быстро и дешево избавляться от неэффективных средств». На ранних этапах клинических разработок фиксировался спад в объемах, однако на более поздних этапах наблюдается тенденция к стабильным успехам.

Демодекоз

А. А. Кубанов, доктор медицинских наук, профессор

Ю. А. Галлямова, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Гревцева¹

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Рассмотрена проблема возникновения демодекоза, обсуждена роль клеща *Demodex* в формировании папул и пустул на коже лица, приведены методы диагностики и подходы к лечению пациентов, меры профилактики.

Ключевые слова: демодекоз, *Demodex*, папулопустулезные дерматозы, метронидазол, ретиноиды, изотретиноин.

Abstract. The problem of demodicosis occurrence was considered, the role of *Demodex* tick in formation of papula and pustula on the skin of the face was discussed, methods of the diagnostics and approaches to the treatment of the patients were given, as well as the preventive measures.

Keywords: demodicosis, *Demodex*, papulopustulous dermatoses, metronidazole, retinoids, isotretinoin.

Папулопустулезные дерматозы, основной локализацией которых является кожа лица (акне, розацеа, периоральный дерматит), остаются актуальной проблемой в дерматовенерологии. Среди различных причин возникновения этих заболеваний определенная роль отводится паразитарной теории [1]. Согласно ей, формированию папул и пустул на коже лица способствует клещ-железница (*Demodex*). Клещ принадлежит роду *Demodex*, семейству *Demodicidae*, подотряда *Trombidiformes*, отряда *Acariformes*. Впервые клеща выявил F. Berger в ушной сере слухового прохода человека в 1841 году, в том же году F. Henle обнаружил клеща на коже человека. Через год, в 1842 году, G. Simon установил наличие паразита в волосных фолликулах и впервые описал морфологические свойства, назвав их *Acarus folliculorum* (от греч. — «сальное животное»). Позже G. Simon (1842) и R. Owen (1843) отнесли найденных клещей к роду *Demodex*. Намного позднее, более чем через полвека, английский акаролог S. Hirst (1917–1923) выделил 21 вид и несколько подвидов клещей рода *Demodex* у животных. Впоследствии, изучая паразитирование клеща на коже человека, Л. Х. Акбулатова (1970) обнаружила и описала две формы: *Demodex folliculorum longus* и *Demodex folliculorum brevis* [2].

Демодекоз (Demodicosis) — распространенное хроническое заболевание, преимущественно кожи лица. По разным данным, заболеваемость демодекозом составляет от 2% до 5% и стоит на седьмом месте по частоте среди кожных болезней [3, 4]. В структуре акнеформных дерматозов демодекоз составляет 10,5% [5]. Частота осложнений демодекозом у больных розацеа встречается в 88,7%, а периоральным дерматитом в 58,8% случаев [6].

Клещи рода *Demodex* одинаково распространены среди всех рас и всех возрастных групп [7]. Описаны редкие случаи обнаружения клеща у новорожденных [8], и в целом у детей регистрируется невысокий уровень обсемененности. По всей вероятности, это связано с более низкой выработкой кожного сала у детей по сравнению с взрослыми людьми [9]. Так, у пациентов моложе 20 лет распространенность клещей *Demodex* составляет 13–20%, а к 70 годам увеличивается до 95–100% [6]. У больных после 45 лет актив-

ность клещей поддерживается возрастными изменениями кожи и желез, климактерическими гормональными перестройками, а также различной соматической патологией. Наибольшее количество случаев поражения демодекозом отмечается у людей в возрастной группе 20–40 лет [10]. В лабораторных исследованиях *Demodex folliculorum longus* выявляется чаще, чем *Demodex folliculorum brevis* [1], в соотношении у мужчин — 4:1, у женщин — 10:1 [11].

Этиология и патогенез демодекоза

Как демонстрируют многие исследования, даже при наличии на кожном покрове клещей, клиническая картина заболевания развивается не всегда. Исходя из этого, можно утверждать, что клещи рода *Demodex* являются условно-патогенными паразитами [7]. До настоящего времени не установлены точные причины, приводящие к патогенности клещей рода *Demodex*, существующие теории разнообразны и противоречивы [12].

Самое распространенное мнение, что одним из пусковых факторов развития заболевания является нарушение микрофлоры кожного покрова. Следуя данной теории, развитию патогенности клеща благоприятствуют изменения функций сальных желез с последующим изменением состава кожного сала и микробиоценоза, что приводит к дисбактериозу кожи. Пусковым фактором для развития заболевания является нарушение симбиоза коринобактерий и условно-патогенной микрофлоры [5], а также усиление микробной колонизации вследствие изменения количества поверхностных липидов [13].

Согласно мнению многих авторов, успех терапии метронидазолом, не обладающим прямым антипаразитарным действием, связан с тем, что *Demodex* проявляет свои патогенные свойства в качестве переносчика микробов и вирусов в более глубокие отделы волосных фолликулов и сальных желез [14]. Дополнительным фактором для развития воспалительного гнойно-некротического процесса является возможность занесения патогенных пиококков и *Pityrosporum* spp. в глубокие слои фолликул и сальных желез при перемещении клещей [14, 15].

Заслуживают внимания и другие теории развития воспаления в коже при демодекозе. Бацилла (*Bacillus oleronius*), найденная на поверхности клеща, в результате своей жизнедеятельности способна повышать активность самих клещей, а также стимулировать другие микроорганизмы (стрептококки, стафилококки, *Propionibacterium acnes*, грибы рода *Malassezia*) [16],

¹ Контактная информация: agrevtseva@mail.ru

вырабатывать провоспалительные белки 62-Da и 83-Da, запуская каскад иммунных реакций [17].

Благоприятным фактором для возникновения демодекоза является наличие очагов хронической инфекции, нарушения функций желудочно-кишечного тракта, печени, нервной системы, эндокринных желез, длительного применения топических кортикостероидов [18–20]. Многими авторами отмечена связь подъема заболеваемости в весенне-летний период с повышенной инсоляцией, изменением температуры внешней среды [18]. Скорее всего, это можно объяснить тем, что выработка витамина D под действием ультрафиолетового излучения вызывает повышенный синтез кателицидинов (LL-37), поддерживающих активность воспалительного процесса [21, 22].

Большую роль в развитии инвазии клещами рода *Demodex* играет реактивность иммунной системы. Ряд авторов показали, что *Demodex folliculorum* встречается чаще у пациентов декретированных групп, например, при гемодиализе и Т-клеточных лимфомах [23], первичном или вторичном иммунодефиците [24], вирусе иммунодефицита человека, острой лимфобластной лейкемии и других злокачественных новообразованиях [25], после кортикостероидной [26] или цитостатической терапии [27].

Фактором для развития клещевой инвазии, поддержания активности патологического процесса, а также неэффективности проводимой терапии, по мнению большинства авторов, является дисбаланс в цитокиновом каскаде [3, 13, 28–30]. Обнаружено наличие инфильтратов вокруг клещей *Demodex* из эозинофилов и типичных гранул, состоящих из CD4⁺ Т-хелперов [31], повышение готовности лимфоцитов к апоптозу и увеличенное количество NK клеток с Fc-рецепторами [32], снижение абсолютного числа лимфоцитов и увеличение уровня IgM [33].

Клиническая картина заболевания

Источником заражения демодекозом является человек (больной или носитель) и домашние животные. Клещи паразитируют у собак, лошадей, крупного рогатого скота. Демодекоз может быть первичным и протекать как самостоятельное заболевание и вторичным, как следствие уже имеющихся болезней кожи (розацеа, периоральный дерматит, себорейный дерматит и др.) [34].

Основная локализация клещей — сальные железы кожи лица, ушных раковин, спины, груди, мейбомиевые железы, фолликулы кожи в области сосков, редко — в области спины [2]. Атипичные локализации, где может быть найден *Demodex*, — половой член, ягодицы, эктопические сальные железы, слизистая оболочка рта. N. Stcherbatchoff (1903), обнаружив клещей в ресничных фолликулах век человека, доказала роль клеща в развитии блефаритов и блефароконъюнктивитов. Этиопатогенетическое влияние клещей при заболеваниях глаз достаточно велико и в настоящее время описывается многими авторами [35].

Заболевание возникает внезапно. Субъективно у больных появляются ощущения зуда, жжения, ползания, распырания и жара. Патологический кожный процесс локализуется преимущественно в области Т-зоны лица. Классические клинические проявления демодекозной инфекции — *Pityriasis folliculorum*, сопровождаются ощущениями зуда и жара, кожа становится истонченной, приобретая вид папирусной бумаги [1]. Акнеформный тип характеризуется преобладанием папул на коже лица, а наличие папулопустулезных элементов и диффузной эритемы говорят о розацеоподобном типе [1]. Клиническая картина *demodicosis gravis* имеет схожесть с гра-

нулематозной формой розацеа, также характеризующейся наличием гранул в дерме [1].

Интересно, что разные виды клеща вызывают различную клиническую картину, что связано, предположительно, с размерами самих клещей. При обнаружении *Demodex folliculorum* чаще наблюдается эритема и десквамация эпителия, при выявлении *Demodex brevis* — симметричные папулопустулезные элементы [36].

При поражении глаз отмечается гиперкератоз с наличием чешуек на ресничном крае и «воротничка» вокруг ресниц [37, 38]. Пациенты жалуются на чувство зуда и ощущение инородного тела в глазах [39].

В научной литературе существует предположение о роли *Demodex* в формировании андрогенной алопеции [40]. Возможно, механизм развития облысения связан с формированием инфильтрата в волосяном фолликуле, вызванным присутствием клещей *Demodex*. Активированные воспалением Т-лимфоциты индуцируют синтез коллагена, что, в конечном счете, приводит к фиброному перерождению волосяного фолликула [35].

Длительное хроническое течение демодекоза характеризуется утолщением кожи, чувством стягивания, уменьшением эластичности и мягкости, наличием серозных или кровянисто-гнойных корочек. Присоединение вторичной пиококковой инфекции сопровождается возникновением крупных пустул, нодулярных элементов, макроабсцессов, что может приводить к обезображиванию лица [34].

Диагностика демодекоза

Диагностика демодекоза может проводиться несколькими методами. Лабораторная диагностика является наиболее простым методом. В ходе нее составляется акарограмма, которая основывается на подсчете личинок, нимф, яиц и имаго. Клеща возможно обнаружить на поврежденном участке кожи, при экстракции содержимого фолликула или извлечении ресницы или бровей без повреждения волосяных фолликулов [41]. Исследуемый материал помещают на предметное стекло с 10% раствором щелочи (с целью определения активности клещей применяют глицерин), накрывают предметным стеклом и просматривают под малым увеличением микроскопа. Для более точного микроскопического подсчета обнаруженных клещей рекомендуется добавлять в исследуемый материал раствор красителя флюоресцеина [42]. Микроскопический метод является единственным для определения наличия клещей в волосяных фолликулах. Критерием клещевой активности служит количество более 5 взрослых особей, личинок или яиц на 1 см² [34]. При диагностике демодекоза ресниц нормой считается обнаружение одного клеща на 2–4 ресницах [43].

Преимущество методики заключается в возможности анализа сразу нескольких участков поражения, а также извлечения клещей не только с поверхности кожного покрова, но и непосредственно из сальных желез. Здесь возникает другая проблема — не всегда удается добраться до клещей в глубине сальных желез. В связи с этим соскоб не является высокоинформативным методом и не доказывает отсутствие клещей [44]. К недостаткам метода также относятся травматизация эпителия, обследование небольших по величине участков поражения, относительная болезненность процедуры и дискомфорт пациентов после эпиляции [45].

Для оценки проводимой терапии делают повторные акарограммы, с целью подсчета количества и определения активности клещей [45]. Если в соскобе обнаружены исключительно продукты жизнедеятельности и пустые яйцевые оболочки, проводят повторное исследование, т. к. в процессе лечения

Demodex перемещается в зоны, необработанные акарицидными средствами. В таких случаях чаще всего клещи локализуются у кромки волосистой части головы [5].

Другим модифицированным методом диагностики является проведение поверхностной биопсии («скотч-проба») [44]. На обезжиренное покровное стекло наносят каплю клея цианоакрилата (БФ-6, сульфакрилат), затем приклеивают к пораженной поверхности на 1 минуту. Во втором варианте используют скотч, размером 1 см², который после снятия приклеивается к покровному стеклу. При удалении покровного стекла или скотча на их поверхности остается слой эпидермиса, содержащий сальные железы с имеющимися там клещами. Затем наносится раствор щелочи, накрывается поверх покровным стеклом и рассматривается под микроскопом на малом увеличении. В сравнении с прямым микроскопическим исследованием данный метод позволяет диагностировать демодекоз в большем числе случаев [46]. Преимущество метода — это проведение процедуры на любом участке кожного покрова, а также простота применения. Травматизация эпителия, трудность получения материала с крыльев носа, неполная стерильность получаемых препаратов являются недостатками метода [45].

М. В. Камакина (2002) выявила достоверную статистическую вероятность отрицательного результата лабораторного анализа на наличие клещей на коже при выраженной клинической картине заболевания, которая составила 1,5% [47]. Следовательно, лабораторные методы не являются абсолютно достоверными.

Более информативным методом диагностики демодекоза является проведение кожной биопсии с последующей гистологией полученных препаратов. С этой целью пункционным (панч) или эксцизионным (скальпель) методом берут небольшой участок кожи, фиксируют его в течение суток 10% нейтральным раствором формалина, уплотняют парафином и окрашивают гематоксилин-эозином. Гистологическое исследование дает массу преимуществ. В частности, можно полностью посмотреть сальную железу и окружающие ее участки. При ретроспективном патоморфологическом исследовании биоптатов кожи головы в 15% случаев наблюдалось сочетание демодекоза с грибковыми, воспалительными поражениями, невусами, фиброзом [48]. Главным недостатком метода является травматизация кожи с образованием рубца, а также невозможность обследования большой поверхности кожного покрова [45].

В качестве диагностического инструмента для выявления *Demodex* R. Segal и соавт. (2010) предложили использовать дерматоскоп. Метод дерматоскопии позволяет визуализировать клещей на поверхности кожного покрова, а также расширенные сосуды кожи [49]. Другим неинвазивным методом оценки наличия клещей *Demodex* является применение оптической когерентной томографии, позволяющей в режиме реального времени оценить состояние кожи больных в двух проекциях [50].

С появлением конфокального лазерного микроскопа стал доступен новый метод обследования больных на наличие клещей *Demodex*. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия позволяет визуализировать поверхностные слои кожного покрова *in vivo*, а также получить объемное четырехмерное изображение [51]. Преимуществами метода является высокая информативность, неинвазивность и, как следствие, отсутствие дискомфорта у пациентов.

Лечение демодекоза

При выборе терапии демодекоза необходимо учитывать клиническую картину заболевания, тяжесть процесса, а также сопутствующую патологию пациента [52, 67–69].

До сих пор на протяжении многих лет самым эффективным препаратом в терапии демодекоза остается метронидазол, являющийся производным нитроимидазольной группы [53]. Метронидазол обладает выраженным противовоспалительным [22], противоотечным [54], иммуномодулирующим действием [55]. Стандартная схема лечения метронидазолом — 250 мг 3 раза в день в течение 2–4 недель [52].

Другим препаратом выбора является орнидазол, назначаемый по схеме 500 мг два раза в день курсами по 10 дней [52]. Препарат имеет как противопаразитарное, так и бактериостатическое действие, повышает активность нейтрофилов, стимулирует адренергические структуры, усиливает репаративные процессы [52, 56].

Наружная терапия также должна включать антипаразитарные средства. Наиболее часто используется метронидазол (Клион, Метрогил) в виде мази или геля 2%, применяемый в течение 14 дней. В качестве альтернативной терапии возможно применение мази бензилбензоат [1, 10, 43, 57].

С целью достижения элиминации клещей назначают акарицидные препараты. Из фармакологической группы пиретроидов, обладающих антипаразитарными свойствами, доказал свою эффективность перметрин [4, 58]. Небольшое количество мази тонким слоем наносят на пораженные участки кожи. Мазь смывают водой через 24 часа. В большинстве случаев достаточно однократного применения, но при недостаточной эффективности (появление новых элементов сыпи, сохранение зуда) процедуру рекомендуется повторить через 14 дней.

Хорошо переносится и не вызывает серьезных нежелательных лекарственных реакций препарат Спрегаль, содержащий раствор эсдепалетрина и пиперонила бутоксида [18, 59].

При наличии папулопустулезных высыпаний показано назначение классических редуцирующих мазей и паст (цинк-ихтиоловая [60], 1–2% дегтярная и 1–2% ихтиоловая мази, 1% ихтиол-резорциновая паста) [61].

Некоторые авторы высоко оценивают терапевтическую эффективность геля Демотен (сера, гиалуроновая кислота, сок алоэ вера, поливинилпирролидон) [62].

Однако, несмотря на успешную терапию с применением классических средств, в практике дерматовенеролога все чаще встречаются резистентные к терапии и рецидивирующие формы демодекоза. В связи с этим разрабатываются новые методы и методики лечения. Например, Л. Р. Беридзе (2009) рекомендует использовать сочетанную методику криотерапии с кремом Розамет (метронидазол 1%) [57].

В случае акнеформного типа демодекоза или резистентности к антипаразитарным препаратам целесообразно использовать системные ретиноиды (изотретиноин) в дозировке 0,1–0,5 мг/кг массы тела в сутки в течение 2–4 месяцев [63].

При лечении демодекоза глаз используются антихолинэстеразные средства (холиномиметики): физостигмин, 0,02% фосфакол, 0,01% армин, 0,5% тосмилен [38]. Хорошие результаты лечения наблюдаются при применении Блефарогеля 1 и 2, Блефаролосьона [64].

Из физиотерапевтических методик рекомендуется использовать свойства узкополосного синего света (405–420 нм). Длины волн голубого света несколько больше длин волн ультрафиолетового излучения, поэтому узкополосный синий свет достигает сетчатого слоя дермы, проникая на глубину до 2,5 мм, соответствующей расположению сальных желез. Единичные наблюдения свидетельствуют о высокой эффективности данного метода при лечении акне, осложненных демодекозом [65].

Меры профилактики сводятся к соблюдению общегигиенических правил, адекватного и рационального ухода за кожей лица, полноценного питания и отдыха. Важно применение защитных средств против ультрафиолетового излучения, а также ограничение пребывания на солнце [66].

Таким образом, несмотря на то, что демодекоз часто встречающееся заболевание, до сих пор не раскрыты этиологические факторы, приводящие к патогенности клеща, и не установлен точный механизм развития воспаления кожи, не оценена роль *Demodex* в возникновении воспалительных дерматозов на коже лица. Противоречивость мнений различных авторов вызывает много споров и вопросов, требующих дальнейшего исследования. Лечение антипаразитарными средствами не всегда эффективно и часто провоцирует развитие хронически резистентных к терапии форм. ■

Литература

- Baima B., Sticherling M. Demodicidosis revisited // *Acta Derm Venereol.* 2002; 82: 3–6. [PubMed: 12013194].
- Акбулатова Л. Х. Морфология двух форм клеща *Demodex folliculorum hominis* и его роль в заболеваниях кожи человека. Автореф. дис. канд. мед. наук. Ташкент, 1968.
- Бутов Ю. С., Акилов О. Е. Факторы успешной колонизации клещами *Demodex* spp. кожи человека // *Вестн. последипломн. мед. образ.* 2002; 1: 87.
- Верхогляд И. В. Современные представления о демодекозе // *Лечащий Врач.* 2011; 5.
- Сюч Н. И. Лабораторная диагностика чесотки и демодекоза. Учебное пособие. М.: РМАПО, 2003. 25 с.
- Елистратова Л. Л. Клинико-микробиологические особенности акнеподобных дерматозов, осложненных демодекозом. Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 2013. 20 с.
- Lacey N., Kavanagh K., Tseng S. C. Under the lash: Demodex mites in human diseases // *Biochem (Lond).* 2009. 31, 2–6.
- Gutierrez Y. Diagnostic Pathology of Parasitic Infections with Clinical Correlations, 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2000.
- Ozdemir M. H., Aksoy U., Sonmez E., Akisu C., Yorulmaz C., Hilal A. Prevalence of Demodex in health personnel working in the autopsy room // *Am J Forensic Med Pathol.* 2005. 26, 18–23.
- Адаскевич В. П. Акне и розацеа. СПб: Ольга, 2000. С. 97, 112–113.
- Bohdanowicz D., Raszeja-Kotelba B. Demodex in the pathogenesis of certain skin diseases // *Post Dermatol Alergol.* 2001. 18, 51–53.
- Whitfield M., Gunasingam N., Leow L. J., Shirato K., Preda V. Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea // *J Am Acad Dermatol.* 2011. 64, 49–52.
- Бутов Ю. С., Акилов О. Е. Роль иммунных нарушений в патогенезе демодекоза кожи // *Рос. журн. кожных и венерич. бол.* 2003; № 3, с. 65–68.
- Wolf R., Ophir J., Avigad J., Lengy J., Krakowski A. The hair follicle mites (*Demodex* spp.). Could they be vectors of pathogenic microorganisms? // *Acta Derm. Venereol.* 1988; 68: 535–537. [PubMed: 2467494].
- Clifford C. W., Fulk G. W. // *J Med Entomol.* 1990. Vol 27, № 4, p. 467–470.
- O'Reilly N., Bergin D., Reeves E. P., McElvaney N. G., Kavanagh K. Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation // *Br J Dermatol.* 2012; 166: 753–760. [PubMed: 22098186].
- Li J., O'Reilly N., Sheha H., Katz R., Raju V. K., Kavanagh K., Tseng S. C. Correlation between ocular Demodex infestation and serum immunoreactivity to Bacillus proteins in patients with Facial rosacea // *Ophthalmology.* 2010; 117: 870–877.
- Данилова А. А., Федоров С. М. Паразитарные болезни кожи. Демодекоз // *Русский медицинский журнал.* 2001. Т. 8, № 6, с. 249–254.
- Коган Б. Г. Клинико-иммунопатологические особенности, диагностика и лечение демодекоза. Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 1995, 23 с.
- Кошеченко Ю. Н. Кожа человека. Руководство для врачей и студентов. М.: Изд-во «Медицина», 2008. 753 с.
- Peric M., Lehmann B., Vashina G., Dombrowski Y., Koglin S., Meurer M. et al. UV-B-triggered induction of vitamin D3 metabolism differentially affects antimicrobial peptide expression in keratinocytes // *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 746–749. [PubMed].
- Persi A., Rebora A. Metronidazole in the treatment of rosacea // *Arch Dermatol.* 1985; 121: 307–308.
- Nakagawa T., Sasaki M., Fujita K., Nishimoto M., Takaiwa T. Demodex folliculitis on the trunk of a patient with mycosis fungoides // *Clin Exp Dermatol.* 1996; 21: 148–150. [PubMed: 8759206].
- Gothe R. Demodicosis of dogs — a factorial disease? // *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 1989; 102: 293–297. [PubMed: 2679540].
- Kaya S., Selimoglu M. A., Kaya O. A., Ozgen U. Prevalence of Demodex folliculorum and Demodex brevis in childhood malnutrition and malignancy // *PediatrInt.* 2013. 55 (1): 85–9. [PubMed].
- Boge-Rasmussen T., Christensen J. D., Glud B., Kristensen G., Norn M. S. Demodex folliculorum hominis (Simon): Incidence in a normomaterial and in patients under systemic treatment with erythromycin or glucocorticoid // *Acta Derm Venereol.* 1982; 62: 454–456. [PubMed: 6183907].
- Bosch R. J., Fernandez F., Sanchez P. et al. Abstract of the 19-th World Congress of Dermatology. Sydney. 1997. P. 4101.
- Кусая Н. В. Особенности иммунного и цитокинового статуса у пациентов с демодекозом кожи. Автореф. дис. канд. мед. наук. Владивосток, 2009. 22 с.
- Сюч Н. И. Паразитарные болезни кожи. Демодекоз: этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика // *Consilium medicum.* 2004. Т. 6, № 3, с. 191–194.
- Юцковская Я. А., Кусая Н. В., Ключник С. Б. Обоснование патогенетической терапии при акнеподобных дерматозах, осложненных клещевой инвазией *Demodex folliculorum* // *Клинич. дерматол. и венерол.* 2010. № 3, с. 60–63.
- Ruft T., Buchner S. A. T-cell subsets in acne rosacea lesions and the possible role of Demodex folliculorum // *Dermatologica.* 1984; 169: 1–5.
- Akilov O. E., Mamcuoglu K. Y. Immune response in demodicosis // *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18: 440–444. [PubMed: 15196158].
- El-Bassiouni S. O., Ahmed J. A., Younis A. I., Ismail M. A., Saadawi A. N., Bassiouni S. O. A study on Demodex folliculorum mite density and immune response in patient with facial dermatoses // *J Egypt Soc Parasitol.* 2005; 35: 899–910. [PubMed: 16333898].
- Бутов Ю. С., Акилов О. Е. Клинические особенности и вопросы классификации демодекоза кожи // *Рос. журн. кожных и венерич. бол.* 2003; № 2, с. 53–58.
- Whiting D. A. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimen in male pattern androgenetic alopecia // *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28: 755–763. [PubMed: 8496421].
- Akilov O. E., Butov Y. S., Mamcuoglu K. Y. A clinic-pathological approach to the classification of human demodicosis // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005. 3, 607–614.
- Березнюк Л. Г., Сакович В. К., Татаринова В. В. // *Офтальмологический журнал.* 1995. № 3. С. 186–187.
- Парнаров А. Б., Величко М. А., Жилина Г. С. // *Офтальмологический журнал.* 1988. № 5. С. 278–279.
- Kheirkhah A., Casas V., Li W., Raju V. K., Tseng S. C. Corneal manifestations of ocular Demodex infestation // *Am J Ophthalmol.* 2007; 143: 743–749.
- Mahé Y. F. Inflammatory perifollicular fibrosis and alopecia // *Int J Dermatol.* 1998; 37: 416–417. [PubMed: 9646123].
- Hom M. M., Mastrota K. M., Schachter S. E. Demodex // *Optom Vis Sci.* 2013, Jul; 90 (7): e198–205. [PubMed: 23748846].
- Kheirkhah A., Blanco G., Casas V., Tseng S. C. Fluorescein dye improves microscopic evaluation and counting of demodex in blepharitis with cylindrical dandruff // *Cornea.* 2007, Jul; 26 (6): 697–700. [PubMed: 17592319].
- Азнабаев М. Т., Мальханов В. Б., Гумерова Е. И. Демодекоз глаз. Уч.-метод. пос. Уфа, 2002. 8 с.
- Crawford G. H., Pelle M. T., James W. D. Rosacea: Etiology, pathogenesis, and subtype classification // *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 327–344. [PubMed: 15337973].

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

НОВЫЙ IX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ
12–14 ноября, Москва, Международный выставочный центр
«Крокус Экспо»
РНМОТ
Тел.: (495)518-26-70
E-mail: congress@nc-i.ru
www.congress.rnmot.ru

**III СЪЕЗД ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ, ИММУНОЛОГОВ,
ПЕДИАТРОВ РОССИИ, РАБОТАЮЩИХ С ДЕТЬМИ,
СТРАДАЮЩИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ
ИЛИ ИМЕЮЩИМИ ДРУГИЕ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ
СОСТОЯНИЯ**

21–22 ноября, Москва
Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России
Тел.: (495)518-31-09
E-mail: adair@adair.ru
www.adair.ru

**IV МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АЛГОРИТМЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»**
22 ноября, Москва, Здание Правительства Москвы,
ул. Новый Арбат, 36/9
«ИнфоМедФарм Диалог»
Тел.: (495)797-62-92
E-mail: info@imfd.ru www.imfd.ru

**ДЕКАБРЬ ЕЖЕГОДНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ
«ПИТАНИЕ И ЗДОРОВЬЕ»**
4–6 декабря, Москва, Площадь Европы, д.2
(гостиница «Рэдиссон Славянская»)
www.congress-pitanie.ru

РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОНИСТОВ
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

ФЕВРАЛЬ ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ
11-я ежегодная конференция посвященная памяти
академика А.М.Вейна
6–7 февраля 2015, Москва, ул.Русаковская, д.24
(гостиница «Холидей ИНН Сокольники»)
www.veinconference.paininfo.ru

**XVIII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»
22-я МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА
«ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА-2015»**
13–15 февраля 2015,
Москва, ЦМТ, Краснопресненская наб., д.12
www.pediatr-russia.ru

**МАРТ VII ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ**
30 марта–1 апреля 2015, Москва, Площадь Европы, 2
(гостиница «Рэдиссон Славянская»)
www.congress-infection.ru

**АПРЕЛЬ XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
«ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО» 2015**
6–10 апреля 2015, Москва, Проспект Вернадского, д.84
(здание РАГС)
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

45. Сирмайс Н. С., Абесадзе Г. А., Устинов М. В. Демодекоз: патогенетические аспекты при различных дерматозах лица. Метод пособие. М., 2013. 26 с.
46. Askin U., Seşkin D. Comparison of the two techniques for measurement of the density of Demodex folliculorum: standardized skin surface biopsy and direct microscopic examination // Br J Dermatol. 2010, May; 162 (5): 1124–1126. [PubMed: 20199545].
47. Камакина М. В. Акне у взрослых. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2002. 27 с.
48. Karaman U., Celik T., Calik S., Sener S., Aydin N. E., Daldal U. N. Demodex spp. in hairy skin biopsy specimens // Turkiye Parazitolo Derg. 2008; 32 (4): 343–345. [PubMed: 19156609].
49. Segal R., Mimouni D., Feuerman H., Pagovitz O., David M. Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicidosis // Int J Dermatol. 2010; 49 (9): 1018–1023. [PubMed: 20931672].
50. Maier T., Sattler E., Braun-Falco M., Ruzicka T., Berking C. High-definition optical coherence tomography for the in vivo detection of demodex mites // Dermatology. 2012; 225 (3): 271–276. [PubMed: 23257730].
51. Митрошина Е. В. Оптический имиджинг в приложении к исследованию нейробиологических систем мозга. Электронное учебно-методическое пособие. Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2012. 40 с.
52. Франкенберг А. А., Шевченко В. А., Кривко С. В., Шляхова В. К. Опыт применения препарата «Орнизол» в комплексной терапии демодекоза // Червень. 2007. № 2, с. 10–12.
53. Patrizi A., Neri I., Chieregato C. Demodicosis in immunocompetent young children: report of eight cases // Dermatology. 1997; 195: 239–242.
54. Jansen T., Plewig G. Klinik und Therapie der Rosacea. H+G. B 71, H 2, 1996; 88–95.
55. Тодор Г. Ю., Завгородняя В. П., Чеибер З. Т. и др. // Офтальмологический журнал. 1990. № 7, с. 443–445.
56. Barnhorst D., Foster J., Chern K. The efficacy of topical metronidazole in the treatment of ocular rosacea // Ophthalmology. 1996; 103 (11): 1880–1883.
57. Beridze L. R., Katsitadze A. G., Katsitadze T. G. Cryotherapy in treatment of skin demodicosis // Georgian Med News. 2009. [PubMed: 19556638].
58. Forton F., Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy // Br J Dermatol. 1993; 128 (6): 650–659.
59. Гозан Б. Г. Современные аспекты патогенеза и клинического течения демодекоза // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2002, № 6.
60. Fulk G. W., Clifford C. // J Am Optom Assoc. 1990. Vol. 61, № 8. P. 637–639.
61. Junk A. K., Lucask A., Kampik A. // Klin. Monatbl. Augenheilkd. 1998. Vol. 213. P. 48–50.
62. Сирмайс Н. С., Устинов М. В. Клиническая эффективность геля «Демолен» в комплексном лечении и профилактике демодекоза и розацеа // Вестник дерматологии и венерологии. 2011, № 6, с. 85–90.
63. Forton F. M. N. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link // JEADV. 2012. 26, 19–28.
64. Полунин Г. С., Сафонова Т. Н., Федоров А. А., Полунина Е. Г., Пимениди М. К., Забегайло А. О. Роль хронических блефароконъюнктивитов в развитии синдрома сухого глаза // Бюллетень СО РАМН. 2009, № 4 (138), с. 123–126.
65. Махмудов А. В. Фототерапия синим светом утренней болезни с учетом изучения антимикробного пептида LL-37 и ультразвукового дерматосканирования кожи. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2012.
66. Wang T. T., Nestel F. P., Bourdeau V., Nagai Y., Wang Q., Liao J. et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression // J Immunol. 2004; 173: 2909–2912. [PubMed].
67. Schaubert J., Gallo R. L. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? // Exp Dermatol. 2008; 17: 633–639. [PubMed].
68. Акилов О. Е. Клиническая оценка взаимосвязи нарушения иммунной системы и особенности HLA-гистотипа у больных демодекозом кожи. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2002.
69. Батырина С. В., Гордеева А. М., Богданова М. А., Булгакова Д. Р. Эффективность геля скинорен в наружной терапии больных утренней болезнью и розацеа // Вестн. дерматол. и венерол. 2005; 4: 44–46.

Ошибки диагностики сифилиса в практике врачей различных специальностей

Г. И. Мавлютова¹, кандидат медицинских наук
Л. А. Юсупова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. Приводятся данные структурного анализа диагностических ошибок на основании наблюдения больных ранним манифестным сифилисом и пациентов со скрытой формой заболевания. Рассматриваются случаи сифилиса со значительными отклонениями от стандартного течения заболевания.

Ключевые слова: сифилис, ошибки диагностики, инфекции, передаваемые половым путем, микроскопия в темном поле, экстрагенитальные твердые шанкры, серологические реакции.

Abstract. The data of structural analysis of misdiagnosis based on observations of patients with early syphilis and the manifest patients with latent form of the disease are presented. The cases of syphilis patients with significant deviations from the standard of the disease are reviewed.

Keywords: syphilis, error diagnosis, infections, sexually transmitted infections, dark-field microscopy, extragenital chancres, serological tests.

Сифилис является социально значимой инфекцией из группы заболеваний, передаваемых половым путем, и характеризуется длительным течением, системностью поражений, способностью приводить к необратимым поражениям внутренних органов и нервной системы, инвалидности и летальным исходам. Наблюдаемый в последние годы высокий уровень заболеваемости и клиническое многообразие проявлений свидетельствуют о несомненной актуальности проблемы и определяют контроль сифилитической инфекции в качестве приоритетного направления в мировом здравоохранении [1–4].

Одним из серьезных вопросов сифидологии, требующим особого внимания, изучения и отношения, были и остаются диагностические ошибки. Они способствуют распространению инфекции, развитию тяжелых, нередко инвалидизирующих большого поражений внутренних органов и нервной системы, затрудняют возможность контроля эпидемиологической ситуации [2–7]. По данным российских авторов частота диагностических ошибок при сифилисе составляет около 30% по отношению к числу зарегистрированных больных, причем боль-

шая часть (84,5–99,7%) приходится на ранние формы заболевания [8–11]. Наиболее часто ошибки совершают акушеры-гинекологи (22,5–35,3%), терапевты (20–35,3%), дерматовенерологи (14–24%), что объясняется более частой обращаемостью больных к этим специалистам. Особенно много ошибок допускается в отношении больных с экстрагенитальным расположением сифилидов, специфическими поражениями внутренних органов и центральной нервной системы (ЦНС), наличием других инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [3, 7, 12–15].

Материалы и методы исследования

Структурный анализ диагностических ошибок проводился на основании наблюдения 387 больных ранним манифестным сифилисом и 108 пациентов со скрытой формой заболевания. В комплексе обследования использовались прямая детекция бледной трепонемы методом темнопольной микроскопии; микрореакция преципитации (МРП); реакция иммунофлюоресценции (РИФ) в модификациях: РИФ-абс (РИФ с абсорбцией) и РИФ-200 (тестируемую сыворотку перед реакцией разводят в 200 раз); иммуноферментный анализ (ИФА); реакция пассивной гемагглютинации (РПГА). Для диагностики ИППП применялись микроскопия, посев, метод пассивной иммуно-

флюоресценции (ПИФ), полимеразно-цепная реакция (ПЦР), аминная проба. Статистическая, математическая и графическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0, Биостат, программ Microsoft Office Excel 2007 и Microsoft Office Word 2007.

Результаты и их обсуждение

По нашим данным ошибки диагностики были допущены в отношении 39 (10,8%) из 387 больных ранним манифестным сифилисом. Причем в отношении названных 39 пациентов было допущено 47 диагностических ошибок: 12 — дерматовенерологами, 9 — акушерами-гинекологами, по 8 — хирургами и терапевтами, 3 — отоларингологами, 2 — урологами, по 1 — онкологом, фтизиатром, педиатром, проктологом, офтальмологом. После ошибочных диагнозов 24 пациента получали различные виды местной и системной терапии. Неадекватное лечение удлинит диагностический маршрут и в 3 случаях ухудшило состояние пациентов в виде осложнения контактным дерматитом. 2 пациента подверглись необоснованному хирургическому вмешательству (обрезание крайней плоти и лапароскопия).

Из 12 больных сифилисом, обратившихся к дерматовенерологам, в 3 случаях установлен диагноз: пиодермия, по 2 — чесотка и алопеция, по 1 —

¹ Контактная информация:
guzel.mavljutova@jandex.ru

Таблица

Удельный вес диагностических ошибок у больных сифилисом

Категория больных сифилисом	Число больных	Количество ошибок диагностики	
		абс.	%
Все обследованные	387	39	10,07 ± 1,52
Больные с внеполовыми шанкрами	19	7	36,84 ± 10,42 *
Больные с сопутствующими дерматозами	31	7	22,58 ± 7,65*
Больные с сопутствующими ИППП	95	17	17,89 ± 4,0*
Больные, занимавшиеся самолечением	80	5	6,25 ± 2,73

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверность различия удельного веса диагностических ошибок в различных группах сравнения.

микоз стоп, трещина прямой кишки, аллергический дерматит, герпес, красный плоский лишай.

При обращении к врачам других специальностей (27 больных) в качестве ошибочных выдвигались следующие диагнозы: подчелюстной лимфаденит, острые респираторные заболевания, пиодермия, герпес, геморрой, кольпит, трещина прямой кишки, аднексит, грипп, фимоз, трихомониаз, внематочная беременность, крапивница, паховый дерматит, ангина, серная пробка, увеит, цистит, кандидоз, хронический бронхит.

Надо отметить, что довольно часто проявления болезни были пропущены вследствие небрежности специалистов: не полного осмотра (25,7%) и не проведенной лабораторной экспресс-диагностики сифилиса (18,3%). Однако у большей части больных (56,0%) ошибки явились следствием недостаточного знания клиники сифилиса. Причем в 72,5% случаев специалисты неверно трактовали его клинические проявления. Экстрагенитальные твердые шанкры расценивались как пиодермия, трещина прямой кишки или герпес. Паховый лимфаденит определялся гинекологами как аднексит и даже внематочная беременность. У пациентов с продромальными явлениями диагностировались ОРЗ, грипп. Эрозивные папулы принимались за герпес, паховый дерматит, розеолезная сыпь — за крапивницу. В 27,5% случаев сифилиды позиционировались как симптомы банального воспаления: подчелюстной лимфаденит, ангина, фимоз, увеит.

Сравнительный анализ частоты регистрации диагностических ошибок в различных группах выявил достоверное преобладание ($p < 0,05$) больных с экстрагенитальной локализацией твердых шанкров (табл.). Следует отметить, что 3 из 7 ошибок были допущены дерматовенерологами.

В качестве примеров приводим наблюдения из собственной практики.

Больной М., 18 лет, обратился на амбулаторный прием к дерматовенерологу в связи с появлением язвы на подбородке. После проведенного с отрицательным результатом экспресс-обследования на сифилис (бледная трепонема не обнаружена дважды, МРП отрицательна) диагностирована стрептококковая эктима и назначена местная антибактериальная терапия, не имевшая положительного эффекта. Появившаяся спустя 6 недель на коже туловища пятнистая сыпь заставила М. обратиться в поликлинику другого кожно-венерологического диспансера, где при осмотре обнаружены рубцующаяся язва на подбородке, обильная розеолезная сыпь на коже туловища, подчелюстной и подмышечный лимфаденит. После примочки с физиологическим раствором в отделяемом язвы обнаружена бледная трепонема, серологические реакции на сифилис — положительные. На основании вышесказанного у больного установлен диагноз: вторичный сифилис кожи и слизистых.

Больной Г., 45 лет, заметив эрозию на нижней губе, обратился в кожно-венерологический диспансер (КВД), где проведено обследование на бледную трепонему и экспресс-диагностика сифилиса с отрицательным результатом. Установлен диагноз: герпес нижней губы, назначена противовирусная мазь. Через 3 недели в связи с увеличением подчелюстных лимфатических желез на фоне незаживающей эрозии Г. обратился к онкологу, который произвел пункцию узла и назначил парентеральную антибиотикотерапию, после начала которой температура тела повысилась до 39,0 °С, появились сыпь на туловище и боли в животе. Больной госпитализирован в хирургическое отделение, ему проведена диагностическая лапароскопия и плановое обследо-

вание на сифилис. После получения положительных результатов пациент переведен в кожно-венерологический стационар. На день поступления у него имелись остатки твердого шанкра на нижней губе, розеолезная сыпь на груди и животе, полиаденит. Диагностирован вторичный сифилис кожи и слизистых, проведена специфическая терапия.

В обоих случаях внеполовая локализация пример-аффектов повлекла за собой нарушение стандартного обследования больных на сифилис: многократный забор материала из патологического очага вплоть до его полной эпителизации или рубцевания с применением примочки с изотоническим раствором. Серологическое обследование ограничилось отборочными тестами. Рекомендованное клиничко-серологическое наблюдение в течение 2 месяцев со дня обращения не проведено.

Больной П., 36 лет, обратился в поликлинику КВД с жалобами на появление «болячки» на тыле правой кисти. Дерматовенерологом установлен диагноз: пиодермия, назначено местное лечение синтомициновой эмульсией, экспресс-тестирование на сифилис не проведено. Через неделю выяснилось, что П. является половым партнером больной вторичным сифилисом. На повторном осмотре в отделяемом из очага обнаружена бледная трепонема, серологические тесты положительные. Диагноз: сифилис первичный других локализаций. Нарушение регламентированного обследования на сифилис амбулаторного больного явилось причиной запоздалой диагностики заболевания.

Как представлено в таблице, на втором месте по частоте регистрации диагностических ошибок находятся пациенты с сопутствующими дерматозами ($p < 0,05$), у которых в большей части случаев (71,4%) сифилис копировал клинику существующего кожного заболевания.

Вот собственное наблюдение.

Больной М., 25 лет, сельский житель, страдавший микозом кистей и стоп, обратился к районному дерматовенерологу с жалобами на появление «красных пятен» на коже паховой области. С диагнозом: интертригиозная эпидермофития, онихомикоз стоп получал десенсибилизирующую терапию и наружные антимикотические средства в течение месяца. В связи с отсутствием положительного



Рис. 1. Больной М. Сочетание проявлений микоза и вторичного сифилиса на коже подошв и межпальцевых промежутков стоп



Рис. 2. Больной М. Эрозивные папулы в перианальной области. Онихомикоз

эффекта направлен на консультацию в Республиканский КВД. При осмотре у больного обнаружены два язвенных твердых шанкра у корня полового члена, эрозивные папулы в перианальной области, широкие кондиломы в пахово-бедренных складках, мацерация и мокнутие кожи межпальцевых промежутков стоп, полиаденит. Одновременно у пациента имелись клинические проявления микоза кистей и стоп (рис 1, 2). Серологические реакции на сифилис положительны, бледная трепонема обнаружена в отделяемом с поверхности твердых шанкров и эрозивных папул. В соскобе с ногтей пластинок найдены элементы гриба. Диагноз: сифилис вторичный. Микоз кистей и стоп. Онихомикоз.

На третьем месте по числу диагностических ошибок находились больные, у которых сифилис протекал как сочетанная инфекция ($p < 0,05$). Обследование данной группы установило достоверное снижение ($p < 0,05$) результативности метода прямой детекции бледной трепонемы в сравнении с пациентами без сопутствующих ИППП. Это послужило причиной 6 диагностических ошибок. Пациенты с сочетанной инфекцией также достоверно чаще предъявляли жалобы на зуд ($p < 0,05$), не являющийся характерным для сифилидов, а потому вводивший специалистов в заблуждение в 8 случаях.

В качестве примера приводим наблюдение из собственной практики.

Больная В., 18 лет, обратилась в женскую консультацию для постановки на учет по беременности. Она жаловалась на зуд в области гениталий, в связи с чем была направлена на консультацию к дерматовенерологу. При осмотре определялись высыпания в аноген-

итальной зоне, бледная трепонема не обнаружена, в отделяемом из влажной поверхности имелись влажные трихомонады и нити мицелия. Установлен диагноз: остроконечные кондиломы, урогенитальный трихомониаз, кандидоз. Только через неделю после получения положительного результата серологических тестов у больной был верифицирован вторичный сифилис.

У 7 больных ранним манифестным сифилисом был диагностирован нейросифилис. При этом 5 из них впервые обратились к специалистам другого профиля. Несмотря на то, что у данных пациентов определялись манифестные проявления сифилиса на коже и слизистых, верификация диагноза произошла со значительным опозданием.

Приводим наблюдение из собственной практики.

Больная М., 49 лет, обратилась в участковую поликлинику с жалобами на снижение слуха. Одновременно отмечала выпадение волос, появление сыпи на гениталиях. Больная себя считала в течение двух недель. Отоларингологом поликлиники установлено наличие серной пробки, назначено местное лечение. В связи с отсутствием эффекта больная через месяц вновь обратилась к отоларингологу участковой поликлиники. В день обращения серная пробка удалена, а также проведено экспресс-обследование на сифилис. После проведенной процедуры слух не восстановился, и больная через 5 дней вновь обратилась на прием, откуда в связи с положительным результатом МРП направлена в КВД. При осмотре у больной обнаружены диффузное выпадение волос, положительный симптом Григорьева—Фурнье и Пинкуса, ленткулярные папулы на ладонях, подо-

швах и больших половых губах. В позе Ромберга неустойчива, вялая реакция зрачков на свет, нистагм, асимметрия носогубных складок. Больная консультирована офтальмологом, невропатологом, отоларингологом. Диагноз: сифилис вторичный кожи и слизистых. Специфический менингоэнцефалит. Ангиопатия сетчатки. Левосторонний сальпингоотит. После проведенной специфической терапии высыпания на коже и слизистых исчезли, начался рост волос, восстановился слух.

В 1/3 (30,8%) случаев при обследовании больных первичным серопозитивным и вторичным сифилисом причиной ошибок являлись ложноотрицательные результаты МРП.

В качестве примера — наблюдение из собственной практики:

Больная Г., жительница села, обратилась в районную больницу с жалобами на появление припухлости в области темени, головные боли, усиливающиеся по ночам, наличие мелкопятнистой сыпи на животе. Осмотрена дерматовенерологом и терапевтом, обследована на сифилис методом МРП с отрицательным результатом. С диагнозом «внутричерепное давление; розовый лишай» направлена в нейрохирургическое отделение Республиканской клинической больницы, где находилась в течение 5 дней с подозрением на опухоль головного мозга. За это время была проконсультирована нейрохирургом, невропатологом, гинекологом, которые в истории болезни отражали наличие сыпи на туловище. На пятые сутки госпитализации после получения положительного результата серологического обследования на сифилис доставлена в кожно-венерологический диспансер, где при осмотре обнаружены: болезненный инфильтрат

тестоватой консистенции размерами 3 × 4 см в теменной области справа, розеолезная сыпь на туловище, эрозивные папулы на слизистой преддверия, на которых обнаружена бледная трепонема. Диагноз: вторичный сифилис кожи и слизистых. Диффузный сифилитический периостит правой теменной области.

Как ранние, так и поздние формы сифилиса могут манифестировать не только сифилидами на коже и слизистых, но и поражением других органов и систем. Ввиду отсутствия специфичных симптомов в отношении таких больных особенно часто допускаются диагностические промахи. Ретроспективный анализ 108 медицинских карт стационарного больного (форма № 003 1-у) пациентов с латентным течением инфекции показал, что в 3,7% случаев у больных имелись объективные симптомы поражения центральной нервной системы в виде базального менингита, раннего менингосклероза сифилиса и ишемического инсульта. Все они были выявлены при обращении в общесоматическую сеть с жалобами на снижение слуха, зрения, сильные головные боли, повышение артериального давления. Тем не менее, им был поставлен диагноз раннего скрытого сифилиса, в соответствии с которым назначено лечение по рекомендованным схемам раннего латентного периода, что в 2 случаях привело к тяжелым последствиям.

Больная 3., 61 год, сельская жительница, обратилась на терапевтический прием в ЦРБ с жалобами на головную боль, головокружение, повышение АД в течение двух месяцев. В связи с положительными серологическими тестами направлена в Республиканский КВД, где установлен диагноз: сифилис скрытый ранний, гипертоническая болезнь. В первые сутки после назначения пенициллинотерапии появились онемение и слабость конечностей слева, сильная головная боль, тошнота. С диагнозом: ишемический инсульт в форме лево-стороннего гемипареза и моторной афазии переведена в неврологическое отделение, где, несмотря на проведенные лечебные мероприятия, скончалась. Люмбальная пункция: 3 мл спинномозговой жидкости, цитоз — 3, белок — 0,099%, серологическое тестирование не проведено. На вскрытии: ишемический инфаркт в стволе головного мозга и правой доле мозжечка на фоне общего атеросклероза с преимущественным поражением аорты и мозговых артерий. Данное наблюдение достойно особого

внимания, т. к. неправильно поставленный диагноз, нераспознанное поражение ЦНС и неадекватная терапия привели к гибели больной.

Больной П., 36 лет, житель села, во время работы в поле почувствовал сильную головную боль, головокружение, потемнение в глазах, далее потерял сознание. Был доставлен в Республиканскую клиническую больницу. При осмотре дежурным врачом установлен диагноз: субарахноидальное паренхиматозное кровоизлияние? Правосторонний гемипарез. Эписиндром. Отек мозга. Кома. После проведенных реанимационных мероприятий состояние больного улучшилось. В связи с резкоположительными серологическими реакциями на сифилис был осматривен дерматовенерологом. Диагноз: сифилис скрытый ранний. Назначено лечение бициллином-3 в амбулаторных условиях. Через два месяца состояние вновь резко ухудшилось, и П. был госпитализирован в неврологическое отделение ЦРБ с диагнозом: эпилептический статус, кома 2-й степени. При исследовании ликвора — комплекс серологических реакций на сифилис +++++, плеоцитоз 6 клеток в 1 мм³, белок 0,6 г/л. Больной переведен в Республиканский КВД, где с диагнозом «ранний менингосклероз сифилиса» получал специфическое лечение в комплексе с сосудистыми и ноотропными препаратами. После проведенной пенициллинотерапии произошел быстрый регресс неврологической симптоматики и нормализация показаний ликвора. Больной выписан на клиничко-серологический контроль в удовлетворительном состоянии. Приведенное наблюдение подтверждает неэффективность лечения больных поздними формами сифилиса дюрэнтными препаратами пенициллина, так как они плохо проникают через гематоэнцефалический барьер и не приводят к элиминации возбудителя.

Выводы

Таким образом, диагностические ошибки чаще всего связаны с небрежно собранным анамнезом, неполным или невнимательным первичным осмотром, узкопрофессиональным подходом к больному, недостаточным знанием клиники сифилиса, патоморфоза инфекции, отсутствием комплексной лабораторной диагностики. Отсутствие признаков банального воспаления, типичность клинической картины, наличие регионарного скле-

раденита должны насторожить врача в отношении сифилитической инфекции. Удельный вес диагностических ошибок достоверно выше в группах больных со значительными отклонениями от стандартного течения заболевания: с сопутствующими ИППП, дерматозами и экстрагенитальной локализацией сифилидов. ■

Литература

1. Аковбян В. А., Прохоренков В. И., Новиков А. И. и др. Сифилис. М.: Медкнига, 2002. 300 с.
2. Аствацатуров К. Р. Сифилис, его диагностика и лечение: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1971. 432 с.
3. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006 // MMWR, 2006, vol 55, 94 p.
4. Prokosch V. Ophthalmological symptoms as key findings in neurosyphilis-diagnosis and therapy // Klin Monatsbl Augenheilkd. 2009. V. 226, № 3. P. 184–188.
5. Катунин Г. Л., Фриго Н. В., Ротанов С. В. и др. Анализ заболеваемости и качества лабораторной диагностики нейросифилиса в Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. 2011; 3: с. 18–26.
6. Кубанова А. А., Лесная И. Н., Кубанов А. А. и др. Разработка новой стратегии контроля над распространением инфекций, передаваемых половым путем, на территории Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. 2009; 3: с. 4–12.
7. Мавлютова Г. И., Юсупова Л. А., Минуллин И. К. Практические аспекты эволюции клинических маркеров сифилитической инфекции. Учебное пособие для врачей. Казань: Медок. 2013. 36 с.
8. Дмитриев Г. А., Доля О. В., Васильева Т. И. Сифилис: феномен, эволюция, новация. М.: Бином, 2010. С. 367.
9. Фришман М. П. Ошибки в диагностике сифилиса. Киев: Здоровье, 1983. 136 с.
10. Lewis D. A., Young H. Syphilis // Sex Transm Infect. 2006, 82 (Suppl IV): 13–15.
11. Norris S. J., Pope V., Johnson R. E., Larsen S. A. Treponema and other human host-associated spirochetes. In Murray P. R., Baron E. J., Tenover J. C., Tenover F. C., eds. Manual of Clinical Microbiology. Washington DC: American Society for Microbiology, 2003: 995–971.
12. Чеботарев В. В. Сифилис. Ставрополь: Типография «Седьмое небо». 2010. С. 445.
13. Cubillan L. D., Cubillan E. A., Berger T. G. et al. Syphilitic uveitis and dermatitis // Arch. Ophthalmol. 1996. V. 114 (8). P. 1017–1018.
14. Hama K., Ishigushi H., Tuji T. et al. Neurosyphilis with meiotemporal magnetic resonance imaging abnormalities // Intern med J. 2008; 47: 1813–1817.
15. Thin P. Clinical syphilis — modern management // JEADV. 1997. V. 9 (1). P. 20.

Применение специализированной инновационной маски в комплексном лечении алопеции

С. В. Панюкова*

И. Л. Соркина*

Л. Р. Сакания**

И. М. Корсунская**, ¹, доктор медицинских наук, профессор

* МНПЦДК ДЗМ, Москва

** ЦТП ФХФ РАН, Москва

Резюме. Рассмотрена проблема избыточного выпадения волос у женщин, описаны различные виды алопеции, приведены подходы к лечению пациенток с использованием средств лечебной косметики.

Ключевые слова: женщины, выпадение волос, алопеция, лечение.

Abstract. The problem of excessive hair shedding in women was considered, different types of alopecia were described, approaches to treatment of women patients using curative cosmetics were presented.

Keywords: women, hair shedding, alopecia, treatment.

По данным литературы, ежегодно число людей, обращающихся к дерматологам с проблемой выпадения волос, постоянно растет и составляет около 8–10% от общей заболеваемости кожными болезнями [1]. Ежедневная потеря волос (до 100), равномерная по всей поверхности волосистой части головы, является нормальным физиологическим процессом. Однако под влиянием различных внешних и внутренних факторов синхронность волосных циклов нарушается и возникает избыточное выпадение волос (до 1000 волос в день), что и приводит к алопеции [2]. Облысение часто приводит к психоэмоциональному дискомфорту, снижающему качество жизни, и вызывает как социальные проблемы, обусловленные ограничением в выборе профессии, трудоустройстве и социальной перспективе, так и экономические в связи с длительностью лечения и его высокой стоимостью.

В развитии заболевания играют роль многие факторы: аутоиммунные, эндокринные, перенесенные острые инфекции, очаги хронической инфекции, нарушения периферической сосудистой системы и церебральных сосудов, функциональные нарушения нервной системы, дисбаланс микроэлементов, изменения реологических свойств крови [3]. До 25% пациентов имеют алопецию в личном или семейном анамнезе [4].

Различают рубцовую и нерубцовую алопеции. Рубцовая характеризуется разрушением волосных фолликулов.

Причиной данного процесса может быть воспаление, атрофия кожи, рубцевание. Нерубцовая протекает без предшествующего поражения кожи. К последней относят гнездную, андрогенетическую и диффузную алопеции [5].

Гнездная алопеция — хроническое заболевание волосных фолликулов, проявляющееся в виде круговидного нерубцового выпадения волос на голове, лице и других участках кожного покрова. 97% больных гнездной алопецией являются лицами трудоспособного возраста [6]. В последнее время увеличилось количество случаев данной патологии у детей раннего возраста, при этом многие аспекты течения и терапии заболевания остаются невыясненными до сих пор.

Диффузная алопеция (син. диффузное выпадение волос) является наиболее частой проблемой, с которой сталкиваются врачи-дерматологи [7]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению количества пациентов с диффузной потерей волос. Жалобы на выпадение волос чаще предъявляют женщины. Если следовать систематизации диффузной алопеции по клинико-морфологической характеристике выпадения волос, то ее можно разделить на тело- и анагеновую. Часто к диффузной алопеции относят и андрогенетическую алопецию. Андрогенетическая алопеция принципиально отличается от двух предыдущих. Данная потеря волос имеет типичное разрежение волос или облысение в лобной и теменной областях, основными звеньями патогенеза являются избыточное содержание андрогенов в тканях организма или повышенная чувствительность к ним специфических

рецепторов, а также локальное нарушение метаболизма андрогенов [8].

При заболеваниях, сопровождающихся изменением структуры и роста волос, не происходит органических изменений в волосном фолликуле, а нарушается только ритм смены волос. Следовательно, полного облысения не наступает и при правильном лечении восстановить густоту волос всегда возможно.

В данной ситуации одним из эффективных способов лечения могут стать препараты, содержащие натуральные компоненты.

Например: специализированная продукция Селенцин® от выпадения волос — сочетание инновационных запатентованных французских компонентов и традиционных средств для лечения алопеции.

Явное преимущество специализированной продукции серии Селенцин это терапия в два этапа:

1 — подавление активности 5-альфа-редуктазы и активизация фактора роста сосудистого эндотелия;

2 — стимуляция роста волос за счет улучшения микроциркуляции в области волосного фолликула.

Косметическая линейка Селенцин включает в себя: шампунь и бальзам ополаскиватель — для ежедневного применения, и лосьоны стимулирующий и укрепляющий; маску для волос — курсовое применение в течении двух месяцев. Особый интерес представляет маска Селенцин, в состав которой входят уникальный компонент Anageline и растительные компоненты.

Anageline (Silab, Франция) — активный ингредиент, получаемый из слад-

¹ Контактная информация: marykor@bk.ru

кого белого люпина. 0,25% раствор Anageline ингибирует активность 5-альфа-редуктазы, регулирующей преобразование тестостерона в дигидротестостерон, на 18% (*in vitro*) и стимулирует синтез фактора роста сосудистого эндотелия на 17% (*in vitro*). Исследования показали, что 0,5% раствор Anageline повышает метаболическую активность клеток на 21% (*in vitro*), в результате чего снижается выпадение волос, активизируется их рост и увеличивается густота. Согласно данным научных исследований, применение в терапии компонента Anageline уменьшает выпадение волос на 21,5% за 2 месяца. В маске Селенцин Anageline — 5%.

Кофеин, входящий в состав маски, является натуральным стимулятором роста волос и мощным антиоксидантом, оказывает нейтрализующее действие на тестостерон. Его высокая эффективность объясняется способностью проникать через эпидермодермальный барьер, достигая волосяного сосочка.

Экстракт перца — сильнейший антиоксидант, улучшает кровообращение, глубоко проникает в ткани, при этом увеличивает проходимость других действующих веществ в глубокие слои эпидермиса. Жгучий красный перец поистине бесценен. В состав перца входит вода, белки, жиры, углеводы, зола, клетчатка, калий, магний, кальций, натрий, железо, фосфор, медь, селен, цинк, марганец, витамины А, В, Е, К, С, фолиевая кислота.

В составе перца содержится уникальный компонент под названием «капсаицин». Это кристаллическое вещество со жгучим эффектом. По сути, это раздражающее вещество природного происхождения. Воздействуя на кожу, капсаицин раздражает ее и вызывает массовую гибель злокачественных клеток, а также улучшает кровообращение. Экстракт перца помогает снизить жирность волос, благотворно влияет на истонченные и окрашенные волосы, интенсивно насыщает луковицы волос витаминами и питательными веществами.

Экстракт крапивы укрепляет волосы, стимулирует их рост, предупреждает ломкость и сечение кончиков. Экстракт репейника — кладезь биологических активных веществ: полисахарид инулин (до 45%), эссенциальное (эфирное) масло (до 0,18%), протеины (около 12%), соли калия, кальция, магния, жирные кислоты, серосодержащие соединения, дубильные вещества, флавоноиды и другие. Усиливает обменные процессы в волосяном фолликуле, стимулирует обновление и укрепление кератинового слоя волос.

Пантенол (провитамин В₅) фактически являет собой органический спирт,

который после нанесения на волосы распадается на пантотеновую кислоту и витамин В₅. Витамины группы В крайне необходимы для роста и здоровья волос, а пантенол питает их необходимыми веществами, восстанавливает и защищает. Пантенол необходим и подходит любому типу волос. Способствует восстановлению эластичности и здорового блеска волос, защищает от негативных внешних воздействий.

Витамин Е — один из основных источников питания волос. Являясь антиоксидантом, он улучшает кровообращение в коже головы, укрепляет волосные фолликулы, способствует восстановлению поврежденных и пересушенных волос, предотвращает их ломкость.

Маска Селенцин используется в охлажденном виде, что позволяет снизить чувство жжения. Наносят маску на чистые влажные волосы и легкими массажными движениями на кожу головы, оставляют на 10–15 минут, затем тщательно смывают.

Курс приема: 2–3 раза в неделю при очаговой алопеции и 1–2 раза при диффузном поредении волос в течение двух месяцев.

Таким образом, уникальный растительный состав маски Селенцин позволяет добиться положительных результатов не только в комплексной терапии с другими препаратами серии Селенцин, но и отдельно, в качестве монопродукта, улучшающего состояние волос и кожи головы. Маску Селенцин также рекомендуется применять в сочетании с другими средствами системной терапии заболеваний волос. ■

Литература

1. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология: атлас-справочник: пер. с англ. М.: Практика, 2007. 1262 с.
2. Хэбиф Т. Кожные болезни. Диагностика и лечение: пер. с англ. М.: Медпрессинформ, 2008. 672 с.
3. Иванов О. Л. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1997. С. 13–16.
4. Скрипкин Ю. К., Мордовцева В. Н. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1999. Т. II. С. 374–390.
5. Адашкевич В. П., Мяделец О. Д., Тихоновская И. В. Алопеция. М.: Медицинская книга, 2000. С. 187.
6. Гаджигорова А. Г. Лечение пациентов с телогеновым выпадением волос // Вестн. дерматологии и венерологии. 2004. № 4. С. 43–46.
7. Коллюжная Л. Д., Михнева Е. Н. Клинические и патогенетические особенности диффузной и андрогенетической алопеции // Вестн. дерматологии и венерологии. 2003. № 1. С. 25–27.
8. Headington J. T. Telogen effluvium. New concept and review // Arch. dermatol. 1993. Mar. № 129 (3). P. 356–63.
9. Галлямова Ю. А. Стратегия и тактика лечения диффузного поредения волос // Лечащий Врач. 2012, № 10.

Роскошное решение от выпадения волос

Селенцин®

Инновационный метод, сочетающий лечебный эффект лекарственного препарата и специализированной косметической программы



ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

• за 2 месяца*
останавливает выпадение волос



КОСМЕТИЧЕСКАЯ ЛИНИЯ

• на 27%*
увеличивает количество волос

• на 93% стимулирует рост

*По результатам клинических испытаний ЛС Селенцин® в ГУ ЦНИКВИ, Москва.
**Бьюти-технологии Франция.
Регистрационный номер: ЛС - 000497. Реклама.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Горячая линия: www.selencin.ru
8-800-333-999-1 vk.com/selencinclub

Герпес 6-го типа

(эпидемиология, диагностика, клиника)

Л. В. Вашура*

М. С. Савенкова**, ¹, доктор медицинских наук, профессор

* ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

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

Резюме. Представлены литературные данные по проблеме изучения герпеса 6-го типа. Приведены история открытия вируса, эпидемиологические данные, особенности структуры вируса. Особое внимание уделено диагностике вируса герпеса 6-го типа, его клиническим формам, особенности реакции иммунной системы.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, герпес, диагностика, лечение, иммунотерапия.

Abstract. Literature review on the issue of 6th type herpes study was presented. History of the virus discovery, epidemiologic data and characteristics of the virus structure were given. The particular attention was paid to the diagnostics of 6th type herpes virus, its clinical forms and characteristic of the immune system reaction.

Keywords: herpes-viral infection, herpes, diagnostics, treatment, immunotherapy.

На сегодняшний день внимание специалистов буквально приковано к герпесвирусным инфекциям, которые являются причиной развития многих соматических и онкологических заболеваний, занимают ведущее место среди причин мертворождаемости, преждевременных родов, младенческой смертности, заболеваемости новорожденных, способствуя ранней инвалидизации детей [1]. Это обстоятельство обусловлено рядом причин: повсеместным распространением герпесвирусов, многообразием вызываемых заболеваний, существованием в организме человека в разных формах (острых, хронических, латентных).

Герпесвирусы (*Herpesviridae*) — это большое семейство ДНК-содержащих вирусов, вызывающих разнообразные болезни у человека и других млекопитающих. Различают 8 представителей семейства герпесвирусов, поражающих человека. Одним из них является вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6). Согласно международной классификации, HHV-6 — это ДНК-вирус подсемейства *Betaherpesvirinae* рода *Roseolovirus*, имеет два серологических подтипа — 6А и 6В [2]. Герпесвирус человека 6-го типа (HHV-6, ВГЧ-6) относительно недавно был внесен в спи-

сок известных человеческих патогенов и является серьезным претендентом на роль этиологического агента таких заболеваний, как рассеянный склероз, энцефалит, лихорадка у детей с судорожным синдромом, инфекционный мононуклеоз, «внезапная экзантема». Существуют данные о том, что ВГЧ-6 является кофактором СПИДа, некоторых форм карцином шейки матки и назофарингеальных карцином [3].

Изучалась роль ВГЧ-6 в качестве этиологического агента возникновения фебрильных судорог у детей. По данным зарубежных авторов, на долю судорог, обусловленных ВГЧ-6, приходится 20–40% [4, 5]. В исследовании М.А. Никольского и М.В. Радыш изучалась роль ВГЧ-6 и ВГЧ-7 в генезе фебрильных судорог у 29 детей в возрасте от 1 мес до 7 лет, поступивших в стационар с респираторными инфекциями. По результатам исследования в 41% случаев в обследуемой группе фебрильные судороги были сопряжены с ВГЧ-6 [6].

История открытия ВГЧ-6

ВГЧ-6 впервые был обнаружен в 1986 г. у взрослых больных с лимфопролиферативными заболеваниями и зараженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [7]. Через два года К. Yamanishi и соавт. изолировали тот же вирус из крови четырех младенцев с врожденной розеолой [7]. Несмотря на то обстоятель-

ство, что этот «новый» вирус был найден изначально в В-лимфоцитах иммунокомпрометированных взрослых больных, впоследствии выяснилось, что он имеет первоначальное сродство к Т-лимфоцитам, и его оригинальное название — человеческий В-лимфотропный вирус (HBLV) — было изменено на ВГЧ-6 [7, 8].

Эпидемиология

Первые клинко-эпидемиологические исследования, проведенные в 1986 г., выявили наличие этой инфекции в зоне отдыха в штате Невада (США). Заболевание выражалось в гриппоподобной симптоматике с повышением температуры, ночным потом, увеличением лимфатических узлов, рядом психологических симптомов (усталость, депрессия). Заболевание получило название «синдром хронической усталости». При этом у 75% больных выявлялись антитела к ВГЧ-6. Год спустя первый больной с клинически сходным заболеванием и антителами к ВГЧ-6 в крови был зарегистрирован в Германии. В дальнейшем эта инфекция была выявлена в Европе (Великобритания, Швеция) и Африке. При этом разные исследователи сообщили о выделении ВГЧ-6 из клеток крови не только от лиц с различными лимфопролиферативными, гематологическими заболеваниями, инфицированных HTLV-1, ВИЧ-1 и ВИЧ-2, больных СПИД, но и от здо-

¹ Контактная информация:
mpsavenkov@mail.ru

ровых взрослых. Серологические исследования показали повсеместность случаев ВГЧ-6-инфекции, ее обнаружили во всех странах, где проводили исследования.

Инфицирование происходит обычно на первом или втором году жизни, и соответственно около 95% взрослых имеют антитела к ВГЧ-6 [8]. В США, Японии установлено, что приобретенная ВГЧ-6-инфекция встречается преимущественно у младенцев 6–18 месяцев жизни. Почти все дети инфицируются в возрасте до трех лет и сохраняют иммунитет на всю жизнь. Наиболее показательным является то, что инфекция ВГЧ-6, приобретенная в детском возрасте, приводит к высокой частоте серопозитивности у взрослых [7, 8]. По данным российских авторов, у 80% здоровых доноров, у 65% ВИЧ-инфицированных и 73% онкологических больных выявляются антитела к ВГЧ-6. При рождении большинство детей серопозитивны за счет материнских антител, титр которых снижается к 5 мес [3]. Однако к концу первого года жизни процент серопозитивных малышей оказывается таким же, как среди старших детей и взрослых. Высокая частота выявления антител и ранний возраст инфицирования указывают на присутствие вируса в ближайшем окружении [2].

Структура вируса

ВГЧ-6 сходен с остальными герпес-вирусами, но отличается от них по биологическим, иммунологическим свойствам, спектру чувствительных клеток, антигенной структуре, составу генома, количеству и молекулярной массе структурных вирусных белков. Диаметр вириона равен 160–200 нм, тип симметрии икосаэдрический, содержит 162 капсомера, имеет суперкапсидную липидосодержащую оболочку. Геном представлен двунитчатой ДНК. Рестрикционный анализ ДНК ВГЧ-6 установил вариабельность генома различных изолятов вируса. При сравнении первичной структуры геномов ВГЧ-6 и цитомегаловируса (ЦМВ) было обнаружено их определенное сходство. Степень гомологии между ВГЧ-6 и ЦМВ была большей, чем между ВГЧ-6 и другими герпес-вирусами, что свидетельствует о тесной связи геномов этих двух вирусов [9]. Очевидно, именно данной степенью гомологии можно объяснить наибольшую способность к сосуществованию ВГЧ-6 и ЦМВ [9].

Исследования изолятов ВГЧ-6 от людей с различной патологией показали, что они принадлежат двум вариантам: А или В (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В). Варианты различаются между собой по клеточному тропизму *in vitro*, рестрикционному эндонуклеазному профилю, нуклеотидной последовательности, реактивности с моноклональными антителами, сероэпидемиологии и причастности к различным заболеваниям. Инфекция, индуцированная ВГЧ-6А, наблюдается реже, и роль данного варианта вируса в патологии человека недостаточно ясна. Предположительно, штаммы ВГЧ-6А являются нейровирулентными, тогда как ВГЧ-6В является основным этиопатогеном внезапной экзантемы (*Exantema subitum*), он чаще выделяется у пациентов с лимфопролиферативными и иммуносупрессивными заболеваниями [10].

Репликация *in vitro*

ВГЧ-6 селективно тропен к CD4⁺ Т-клеткам, но также способен поражать Т-клетки с детерминантами CD3⁺, CD5⁺, CD7⁺, CD8⁺. Вирус реплицируется во многих клеточных первичных и перевиваемых культурах различного происхождения: Т-лимфоцитах, моноцитарно-макрофагальных, мегакариоцитах, глиальных клетках, клетках тимуса, в свежeweделенных лимфоцитах человека. Ростовый цикл вируса длится 4–5 дней. Оболочечный вирион идентифицировали методом электронной микроскопии на 5-й день после инфицирования в цитоплазме клеток и экстрацеллюлярно; вирусную ДНК и нуклеокапсид — на 3-й день. Инфицированные ВГЧ-6 клетки на 5-й день образовывали синцитии с ядерными и цитоплазматическими включениями, отмечались «баллонообразные» крупные клетки, репродукция вируса сопровождалась деструкцией и лизисом клеток. На 5–10 день почти 90% всех клеток были поражены вирусом [3].

Выделение ВГЧ-6, определение вирусных белков и ДНК в образцах слюны и мокроты указывают на то, что вирус находится в организме человека в слюнных железах, а эксперименты *in vitro* показали, что он в латентной фазе сохраняется в моноцитах/макрофагах. В естественных условиях основным путем передачи вируса является воздушно-капельный. Не исключен вертикальный путь заражения: антигены вируса обнаружены

в абортном материале при спонтанных абортах. Не исключается половой путь передачи вируса и перинатальная инфекция. Длительная репродукция при острой инфекции и персистенция ВГЧ-6 в клетках крови внешне здоровых людей, включая доноров, является серьезным фактором риска передачи вируса при переливании крови и ее компонентов, трансплантации органов и тканей [3]. Экспериментальные исследования, проведенные учеными, свидетельствуют о том, что ВГЧ-6 латентно инфицирует моноциты и макрофаги разных тканей, а также стволовые клетки костного мозга, из которых впоследствии происходит его реактивация [7, 8].

Иммунитет

У новорожденных, при наличии материнских антител, может существовать относительная защита против ВГЧ-6. Первичная инфекция отличается виремией, которая стимулирует продукцию нейтрализующих антител, что приводит к прекращению виремии [11, 12]. Специфические антитела IgM появляются в течение первых пяти дней от начала клинических симптомов, в последующие 1–2 месяца IgM снижаются и в дальнейшем не определяются. Специфические IgM могут присутствовать при реактивации инфекции и в небольшом количестве — у здоровых людей. Специфические IgG повышаются в течение второй и третьей недели, при этом возрастает их avidность. IgG к ВГЧ-6 персистируют всю жизнь, но в более низких количествах, чем в раннем детстве. Уровни антител могут колебаться после перенесенной первичной инфекции, возможно, в результате реактивации латентного вируса. Существенное возрастание уровня антител, по данным некоторых ученых, наблюдается в случае заражения другими вирусами с похожими ДНК, например, ВГЧ-7 и ЦМВ [7, 13, 14]. В наблюдениях исследователей указывается, что у детей в течение нескольких лет после первичной инфекции может снова происходить четырехкратное нарастание титра IgG к ВГЧ-6, иногда вследствие острого заражения другим агентом, нельзя исключить и возможной реактивации латентного ВГЧ-6 [7, 8]. Клеточный иммунитет является важным в контроле первичной инфекции ВГЧ-6 и впоследствии в поддержании латентного состояния. Реактивация ВГЧ-6 у иммунологически скомпро-

метированных больных подтверждает важность клеточного иммунитета. Острая стадия первичной инфекции связана с увеличенной активностью натуральных киллеров, возможно, через интерлейкин ИЛ-15 и индукцию интерферона альфа (ИФН- α). В работе по изучению ВГЧ-6 в условиях *in vitro* отмечалось снижение репликации вируса под влиянием экзогенного интерферона (ИФН). Выявлено, что ВГЧ-6 индуцирует ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), и это свидетельствует о том, что ВГЧ-6 может модулировать иммунный ответ при первичной инфекции и реактивации посредством стимуляции продукции цитокинов [8].

После первичной инфекции сохраняется персистенция вируса в латентном состоянии или в виде хронической инфекции с продукцией вируса. Компоненты иммунного ответа, важного в контроле хронической инфекции, неизвестны. Реактивация латентного вируса происходит у иммунологически скомпрометированных больных, но может наблюдаться и у иммунокомпетентных людей по неизвестным причинам. ВГЧ-6 ДНК часто обнаруживается после первичной инфекции в моноядерных клетках периферической крови и секретах здоровых людей, но главное местоположение латентной инфекции ВГЧ-6 неизвестно.

Диагностика

Лабораторный диагноз первичной инфекции ВГЧ-6 в настоящий момент устанавливается с помощью современного лабораторного оборудования. Трудна для диагностики персистирующая и латентная формы инфекции. ВГЧ-6 ДНК может обнаруживаться в лимфоцитах периферической крови или в других тканях методом гибридизации (полимеразная цепная реакция, ПЦР). Саузерн-блот-гибридизация менее чувствительна, чем ПЦР. Однако обнаружение ВГЧ-6 ДНК в этих тканях не всегда указывает на первичную инфекцию, наиболее часто это является проявлением персистирующей инфекции, развившейся после первичной инфекции и не сопровождающейся вирусемией [8, 14]. Обнаружение ВГЧ-6 ДНК в плазме и определение высокого титра вируса — более чувствительный метод для диагностики первичной инфекции (около 90%), однако это может свидетельствовать и о реактивации инфекции. ПЦР с использованием обратной транскрип-

тазы, разработанная недавно, позволяет надежно дифференцировать латентную инфекцию ВГЧ-6 и реактивацию инфекции [7, 8]. Существует целый ряд серологических методов определения ВГЧ-6-инфекции: иммунофлюоресцентный метод, иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблот, иммунопреципитация. Иммуноферментный анализ используется наиболее часто, однако серологический диагноз имеет целый ряд недостатков и редко помогает в диагностике клинической манифестации. Определение титра специфических IgM используют для диагностики острой инфекции или реактивации, но не у всех детей, переносящих первичную инфекцию, отмечается продукция антител IgM, а приблизительно 5% здоровых взрослых имеют антитела IgM к ВГЧ-6 [8]. В связи с тем, что практически у всех взрослых выявляют IgG к ВГЧ-6, обнаружение специфических антител в одном образце незначимо. К тому же повышение их титра не указывает на новую инфекцию или реактивацию. Возможно также выявление перекрестно реагирующих антител к другим ДНК вирусам, особенно ВГЧ-7 [8]. Доступные в настоящий момент серологические тест-системы не позволяют дифференцировать варианты А и В ВГЧ-6. У детей диагноз первичной инфекции ВГЧ-6 требует обнаружения вирусемии (изоляция ВГЧ-6 в моноядерных клетках периферической крови) и существенного нарастания серологических тестов. ВГЧ-6-вирусемия наблюдается относительно редко у здоровых детей по сравнению с детьми, переносящими первичную инфекцию. Изоляция ВГЧ-6 требует культивации со стимулированными клетками крови пуповины и последующей идентификации на оборудовании, которое доступно только исследовательским лабораториям [8].

По данным литературы, реинфекция ВГЧ-6 наблюдается у больных с нарушенным иммунным статусом, иммуносупрессией (трансплантация органов, СПИД и др.) [3].

Клиническая симптоматика

Клинически герпес 6-го типа характеризуется полиморфизмом и может проявляться под различными масками. Обусловлено это как формой инфекции, так и штаммовыми различиями вируса [3].

Так, к заболеваниям, ассоциированным с первичной острой ВГЧ-

6-инфекцией, относятся: синдром хронической усталости (миалгический энцефаломиелит) — значение ВГЧ-6 в возникновении данного синдрома обсуждается различными авторами, однако доказательства, которые приводятся в подтверждение этой гипотезы, неоднозначны; внезапная экзантема у новорожденных и более старших детей (*roseola infantum exanthema subitum*); судороги с фебрильной провокацией; инфекционный мононуклеоз у подростков и взрослых, не связанный с Эпштейн–Барр вирусной инфекцией (ВЭБ-инфекцией); гистиоцитарный некротический лимфаденит, некоторые заболевания центральной нервной системы (ЦНС), в частности энцефалит, ассоциированный с ВГЧ-6, и др. [15]. Выделяют также заболевания, ассоциированные с персистентной ВГЧ-6-инфекцией, к которым относятся: лимфопролиферативные (иммунодефицит, лимфаденопатия, поликлональная лимфопролиферация); злокачественные лимфомы (неходжкинская лимфома, периферическая Т-клеточная лейкемия, В-клеточная лимфома, дерматопатическая лимфаденопатия, болезнь Ходжкина, синусоидальная В-клеточная лимфома, плеоморфная Т-клеточная лимфома).

Внезапная экзантема — это самая характерная манифестация первичной инфекции ВГЧ-6, она является, как считают большинство исследователей, главным проявлением первичной ВГЧ-6-инфекции. Типичное течение внезапной экзантемы характеризуется начальными проявлениями в виде высокой лихорадки, интоксикационного синдрома, лимфаденопатии с увеличением шейных и затылочных лимфоузлов, небольшой инъекцией в зеве, иногда энантемой в виде мелкой макулопапулезной сыпи на мягком небе и языке (пятна Nagayama's), гиперемией и отеком конъюнктивы век; барабанные перепонки часто гиперемированы, отчасти из-за лихорадки и легкого катарального отита [15]. Экзантема появляется при снижении температуры. Иногда сыпь наблюдается перед тем, как снижается лихорадка, иногда после того, как в течение дня у ребенка отсутствовала температура. Высыпания розеолезного, макулезного или макулопапулезного характера, розовой окраски, до 2–3 мм в диаметре, они бледнеют при надавливании, редко сливаются, не сопровождаются зудом. Высыпания обычно сразу появ-

ляются на туловище с последующим распространением на шею, лицо, верхние и нижние конечности, в некоторых случаях они расположены преимущественно на туловище, шее и лице. Продолжительность высыпаний — от нескольких часов до 1–3 дней, исчезают бесследно, иногда отмечается экзантема в виде эритемы.

По данным литературы, основными причинами поражения ЦНС в 20–27% является цитомегаловирус, в 10–15% — вирус Эпштейна–Барр, в 15–20% — вирус простого герпеса [16–19]. Известно, что герпетические поражения ЦНС протекают особенно тяжело. Болезни, обусловленные вирусом простого герпеса, занимают второе место после гриппа как причина смерти от вирусных инфекций. Анализ данных литературы последних лет, а также данных клинических наблюдений свидетельствует о том, что подавляющая часть спорадических случаев острых вирусных энцефалитов, особенно у детей, имеет герпетическую этиологию [20].

Неврологическими осложнениями ВГЧ-6, кроме фебрильных судорог, являются нейроинфекции (менингит, энцефалит), возможно развитие эпилепсии [6], однако данная тема является до конца не изученной. Причинами фебрильных судорог может быть как прямое повреждающее действие на ЦНС, так и опосредованное за счет активации интерлейкина-8 в ликворе [6]. Вместе с тем в проведенных исследованиях по выявлению ВГЧ-6 в спинномозговой жидкости у детей определение ДНК этих вирусов в ликворе было очень низким, либо количество ВГЧ-6 было крайне малым [6].

Некоторые ученые предполагают ВГЧ-6 как причину развития рассеянного склероза, синдрома полиорганной недостаточности, розового лишая, гепатита, вирусного гемофагоцитоза, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, синдрома чрезмерной чувствительности к лекарственным препаратам, особенно антибактериальным. Однако эти данные спорные и требуют дальнейшего глубокого изучения.

Е. И. Веселова и соавт. (2013) изучали клинические особенности течения острых инфекций у детей раннего возраста (от 1,5 мес жизни до 2 лет 10 мес), ассоциированных с ВГЧ-6 у 102 детей. Был сделан вывод о полиморфизме клинических проявлений. Основными клиническими вариантами течения

были ОРВИ с гипертермией, внезапная экзантема, поражение слизистой полости рта, нижних дыхательных путей, ЦНС, кожи [21].

Представляют интерес результаты обследования плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела на вирусы герпеса и краснухи — как причины летальных исходов. В работе исследовались мазки-отпечатки органов 109 погибших плодов и новорожденных с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) на герпетические вирусы и вирус краснухи. Среди всех исследуемых вирусов немалая роль отводится ВГЧ-6 (41,6%) [22].

Таким образом, инфекция, обусловленная ВГЧ-6, имеет особую актуальность на сегодняшний день. В последние годы были предприняты усилия специалистами различных медицинских профессий, как в нашей стране, так и за рубежом, по изучению строения вируса, методов диагностики инфекции, ее комбинаций с другими герпесвирусами, особенностей клинических форм и вариантов течения. При распространении инфекции ведущая роль принадлежит ближайшему окружению. Выявлено наиболее частое сочетание ВГЧ-6 с ЦМВ. Актуальной является диагностика данной инфекции с преобладанием методик, основанных на выявлении ДНК ВГЧ-6 в плазме и других средах организма. Перспективно разрабатываются и другие методы диагностики (ИФА, энзимные методы и др.). Однако обязательно динамическое обследование, так как однократно взятый анализ оценить бывает трудно.

Инфекция, вызванная ВГЧ-6, рассматривается на сегодняшний день как полиморфная. Прежде были описаны такие клинические ее проявления, как «внезапная экзантема», однако в последние годы выявлены симптомы поражения плода, различные формы поражения ЦНС (менингиты, энцефалиты), длительные субфебрилитеты, респираторные формы. Однако значение ВГЧ-6 в развитии гепатитов, судорожных состояний, эпилепсии и других форм у детей подлежит дальнейшему изучению.

Вопросы терапии ВГЧ-6

Сложность лечения заболеваний, вызванных вирусами герпеса, связана с генотипическими особенностями возбудителя, а также различной чувствительностью к препаратам [23].

В последнее десятилетие исследования по изучению противовирусного действия некоторых препаратов показали, что ВГЧ-6, 7, 8 малочувствительны к аналогам нуклеозидов. С определенным успехом в лечении были использованы ганцикловир и фоскарнет (см. ниже). Однако препаратов, которые были бы достаточно эффективны в лечении инфекции, вызванной ВГЧ-6, 7, 8, пока не найдено [24].

К основным этиотропным лекарственным средствам относят три группы препаратов: ациклические аналоги гуанозина, интерфероны и иммуноглобулины [23]. Ведущее место занимает противовирусная химиотерапия, представленная большой группой ациклических аналогов нуклеозидов. Применение ациклических аналогов гуанозина при герпесвирусных инфекциях соответствует уровню доказательности А. Иммунотерапия герпесвирусных инфекций, которая объединяет препараты интерферонов и иммуноглобулинов, является дополнительной, однако важной составляющей этиотропного лечения (уровень доказательности В) [25].

Противовирусная химиотерапия

Обычно при инфекциях, вызванных альфа-герпесвирусами, более эффективным является ацикловир. По химической структуре ацикловир является ациклическим аналогом дезоксигуанозина, естественного компонента ДНК, где кольцевая структура сахара замещена ациклической боковой цепью. В результате такой модификации вирусная ДНК-полимераза воспринимает молекулу препарата в качестве субстрата для синтеза вирусной ДНК. Для приобретения биологической активности ацикловира необходим этап фосфорилирования, при котором последовательно образуется ацикловир моно-, ди- и трифосфат. В результате ошибки вирусной ДНК-полимеразы ацикло-виртрифосфат встраивается в полинуклеотидную цепь герпетической ДНК и прерывает дальнейший синтез молекулы, блокируя тем самым репродукцию вируса [25].

Бесспорными преимуществами ацикловира являются его высокая избирательность и низкая токсичность, а недостатками — неодинаковая эффективность при различных герпетических инфекциях, воздействие только на реплицирующийся вирус и возможность формирования резистентности к препарату. В порядке убывания чувствительности их можно

расположить следующим образом: ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-3 > ВГЧ-4, ВГЧ-5 > ВГЧ-6, ВГЧ-7. Таким образом, ацикловир наиболее эффективен при инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типа, а также вирусом Варицелла-Зостер (ВВЗ), а наименее — при патологии ВГЧ-6- и ВГЧ-7-этиологии. Отличия в чувствительности к ацикловиру обусловлены разным содержанием вирусной тимидинкиназы. У ВГЧ-6 и ВГЧ-7 количество данного фермента наиболее низкое, что обуславливает устойчивость к препарату. Ацикловир имеет ограниченную эффективность при ВЭБ-инфекции и может быть полезен лишь в некоторых случаях инфекционного мононуклеоза, однако неэффективен при инфекциях, вызванных ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВГЧ-8 [25].

Валацикловир представляет собой L-валиновый эфир ацикловира. Препарат обычно хорошо переносится, побочные явления отмечаются редко [24]. К валацикловиру, в отличие от ацикловира, чувствительны все виды герпесвирусов, однако наиболее высокая чувствительность — у представителей альфа-подсемейства. К недостаткам валацикловира относят отсутствие инфузионной формы препарата, что ограничивает его применение при тяжелых острых поражениях.

Фамцикловир по химической природе является диацетатом пенцикловира и относится к группе ациклических аналогов гуанозина. В последнее время появились сообщения об эффективности фамцикловира при ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекциях. Важно отметить, что фамцикловир в некоторых случаях может быть применен в случае резистентности к ацикловиру [25].

Ганцикловир — синтетический нуклеозидный аналог гуанозина. Механизм действия сходен с таковым у ацикловира, однако не требует активного участия вирусной тимидинкиназы, поэтому препарат применяют преимущественно при тех герпетических инфекциях, при которых недостаточно эффективен ацикловир (ВГЧ-4, ВГЧ-5, ВГЧ-6, ВГЧ-7). Существенным недостатком препарата является его сравнительно высокая токсичность, поэтому ганцикловир следует назначать строго по показаниям — при реактивированных формах указанных инфекций, которые приводят к тяжелым органам поражениям.

Валганцикловир представляет собой L-валиновый эфир ганцикловира. Это

пролекарство, которое превращается в ганцикловир после всасывания в кишечнике. Характеризуется более высокой биодоступностью, чем ганцикловир (по крайней мере, в 10 раз выше, чем у этого препарата). Показан только при тяжелых инфекциях, вызванных герпесвирусами, не чувствительными к ацикловиру. К относительным противопоказаниям следует отнести детский возраст до 12 лет, период беременности и грудного вскармливания.

Фоскарнет (фоскарнет натрия) является ингибитором вирусной ДНК-полимеразы и в меньшей степени — РНК-полимеразы. При этом препарат связывается с пирофосфатом и частично ингибирует нуклеозидтрифосфат, что опосредует терапевтический эффект. Эффективен по отношению к ВГЧ-1, ВГЧ-5, ВГЧ-6, ВГЧ-7, однако сравнительно высокая токсичность несколько ограничивает широкое применение этого препарата (считается средством второго ряда).

Новыми и многообещающими противогерпетическими химиопрепаратами являются цидофовир и бривудин. Эти лекарственные средства обладают более высокой эффективностью, чем ацикловир и ганцикловир, однако хуже переносятся, что ограничивает их широкое клиническое применение. Их следует использовать при тяжелых, угрожающих жизни формах герпесвирусных инфекций при условии известной или ожидаемой резистентности к ацикловиру и ганцикловиру.

К недостаткам противовирусной химиотерапии относится воздействие только на реактивированный вирус, невозможность эрадикации инфекции, отсутствие эффекта последействия, ряд побочных эффектов (особенно у ганцикловира и валганцикловира), развитие резистентности к препарату. Причинами резистентности могут быть частое и нерациональное применение препаратов, наличие иммунодефицита, заражение резистентным штаммом вируса. Учитывая все недостатки, монотерапия ациклическими аналогами гуанозина рекомендована только при легких формах герпесвирусных инфекций [25].

Среди других противовирусных препаратов наибольшую доказательную базу имеет инозин пранобекс, который можно применять *per os* в дозе 50 мг/кг на протяжении ≥ 21 дня. Было показано, что к инозин пранобексу в рекомендуемой дозе возможно возникновение полной или частичной резистентности

со стороны ВГЧ-6 в 30–40% случаев [25]. Однако данный вопрос находится на стадии изучения.

Из других средств с антигерпетическим действием нами было найдено всего лишь одно исследование, которое продемонстрировало, что амантадин (средство против вируса гриппа) эффективен для подавления репродукции ВГЧ-6 при применении в субмаксимальной дозе [26].

Иммуноterapia

Основой современной иммунотерапии герпесвирусных инфекций являются препараты интерферонов и иммуноглобулинов. Назначение такой терапии, исключая отдельные показания, соответствует уровню доказательности В. Иммунотерапия не может полностью заменить противовирусную химиотерапию, однако добавление иммунотерапевтических препаратов позволяет повысить эффективность лечения, сократить курс терапии и предотвратить индукцию резистентности к ациклическим аналогам гуанозина.

В настоящее время только накапливается опыт лечения различных форм ВГЧ-6-инфекций. Мнение экспертов о целесообразности применения тех или иных терапевтических вмешательств, которые не прошли контролируемых исследований, определяется знанием патогенеза болезни и личным опытом терапии. Это уровень доказательности D.

Y. Kawano и соавт. (2000) проводили лечение пациентов с ВГЧ-6-менингоэнцефалитом ганцикловиrom, гамма-глобулином и интравен-трикулярными инфузиями альфа-интерферона, благодаря чему удалось устранить ДНК вируса из цереброспинальной жидкости [27].

J. A. Cabrera-Gómez, P. López-Saura (1999) настоятельно рекомендуют широкое применение терапии альфа-интерферонами при вирусных нейроинфекциях, в том числе герпесвирусного генеза [28].

При ВГЧ-6-нейроинфекции возможно проведение интратекальной терапии в дозе 0,3 МЕ/сут, используя резервуары Оммаи или Рикхама в случае неэффективности иных доступных методов терапии.

Препараты бета-интерферонов

Препараты бета-интерферонов показаны как средство базисной терапии при рассеянном склерозе с ремиттирующим течением. Лечение эффективно, по крайней мере, у 60% пациен-

тов. Как известно, это аутоиммунное осложнение ассоциировано с инфекциями, вызванными ВЭБ и ВГЧ-6. Противовирусный эффект бета-интерферонов, как минимум, в 10 раз выше, чем у альфа-интерферонов, однако более выраженный иммуносупрессивный эффект ограничивает их широкое применение [26]. В случае нейроинфекций бета-интерфероны могут иметь определенные преимущества, поскольку снижают проницаемость гематоэнцефалического барьера.

На сегодняшний день проведено два рандомизированных контролируемых исследования по изучению эффективности препаратов бета-интерферонов при герпесвирусных нейроинфекциях, которые не продемонстрировали дополнительной пользы от применения этих лекарственных средств [29, 30], однако в одном из исследований [29] показана эффективность бета-интерферонов в подгруппе пациентов с тяжелой формой нейроинфекции (n = 41).

Индукторы интерферонов

Индукторы интерферонов имеют очень ограниченную доказательную базу при герпесвирусных инфекциях, несмотря на широкое применение в клинической практике. В целом

индукторы интерферонов не могут позиционироваться как альтернатива препаратам интерферонов, а только как средства второго ряда в случае невозможности прохождения интерферонотерапии [31].

Иммуноглобулинотерапия

В отличие от интерферонов, препараты иммуноглобулинов действуют преимущественно на внеклеточный вирус в виде вирионов. Сегодня пересмотрена роль антител в противовирусном иммунном ответе. Установлено, что клеточные механизмы обеспечивают контроль вируса *in situ*, а гуморальные предотвращают диссеминацию патогена по биологическим средам. С. Karan и соавт. (2009) описали подострый менингоэнцефалит, вызванный ВГЧ-6, у 26-летнего пациента и сообщили о полном устранении симптомов при помощи комбинированной терапии валганцикловиром и внутривенно иммуноглобулином [32].

Побочные эффекты при иммуноглобулинотерапии (5%) значительно ниже, чем при применении глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов — часто назначаемых в качестве средств патогенетической терапии при герпесви-

русных инфекциях. Крайне необходимо развеять миф об опасности терапии препаратами антител [32]. Осложнения наблюдаются крайне редко в виде гриппоподобного синдрома. Устранить их можно путем замедления скорости инфузии препарата. Анафилаксия при правильном применении отмечается крайне редко, казуистически, почти исключительно у пациентов с тотальным дефицитом IgA.

Случаи передачи инфекций через препараты иммуноглобулинов не регистрируются с 1986 г., когда были внедрены новые технологии получения и очистки действующего вещества [24].

Отмечена эффективность тройной терапии (валацикловир + альфа-интерферон + иммуноглобулин) при реактивированной ВГЧ-6-инфекции с различными органными поражениями и герпесвирусной нейроинфекции, осложненной височной медианной эпилепсией [25].

Патогенетическая терапия

Патогенетическую терапию при герпесвирусных инфекциях необходимо проводить по общим правилам, однако следует избегать полипрагмазии и назначения иммуносупрессивных препаратов. Хотя есть много

 XVIII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ с международным участием «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ» III ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕОТЛОЖНАЯ ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ И ТРАВМАТОЛОГИЯ» IV ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ V ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР 13 – 15 февраля 2015 года г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд	22-я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2015» 13 – 15 февраля 2015 года г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд		
Уважаемые коллеги! Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе XVIII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», III Всероссийской конференции «Неотложная детская хирургия и травматология», IV Евразийского форума по редким болезням и V Форума детских медицинских сестер. Программа Конгресса включает вопросы организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы. В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов. На церемонии открытия Конгресса – 13 февраля 2015 года в 18:00 – будут подведены итоги: - конкурса «Детский врач года» (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям); - конкурса «Детская медицинская сестра года» (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям); - конкурса на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии (к участию приглашаются все желающие). На церемонии закрытия Конгресса – 15 февраля 2015 года – будут подведены итоги: - конкурса научных работ молодых ученых. Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 5 декабря 2014 г., тезисы для публикации – до 13 декабря 2014 г., заявки на участие в конкурсах «Детский врач года», «Детская медицинская сестра года» – до 16 декабря 2014 г., конкурсные работы на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии – до 25 декабря 2014 г., работы на конкурс научных работ молодых ученых – до 10 января 2015 г., регистрация участников школ – до 19 января 2015 г.	Параллельно с XVIII Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», III Всероссийской конференцией «Неотложная детская хирургия и травматология», IV Евразийским форумом по редким болезням и V Форумом детских медицинских сестер пройдет 22-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2015», на стендах которой будут представлены более 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 10 000 человек. Основные разделы выставки: <table border="0"> <tr> <td> - Лекарственные средства - Медицинское оборудование - Медтехника - Лабораторное оборудование и приборы - Медицинские инструменты - Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов </td> <td> - Витамины - Детское питание - Средства по уходу за детьми - Средства гигиены для женщин - Контрацептивы - Специализированные издания и литература </td> </tr> </table>	- Лекарственные средства - Медицинское оборудование - Медтехника - Лабораторное оборудование и приборы - Медицинские инструменты - Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов	- Витамины - Детское питание - Средства по уходу за детьми - Средства гигиены для женщин - Контрацептивы - Специализированные издания и литература
- Лекарственные средства - Медицинское оборудование - Медтехника - Лабораторное оборудование и приборы - Медицинские инструменты - Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов	- Витамины - Детское питание - Средства по уходу за детьми - Средства гигиены для женщин - Контрацептивы - Специализированные издания и литература		
Информацию по вопросам участия в Конгрессе, Форумах и выставке, школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65 и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru, www.kdcenter.ru, www.spr-journal.ru Адрес оргкомитета Конгресса: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Научный центр здоровья детей, e-mail: orgkomitet@nczd.ru	Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по телефонам: 8 (495) 631-14-12, 681-76-65 e-mail: zmir@sumail.ru		

сообщений о реактивации герпесвирусов во время применения глюкокортикоидов, эти препараты в низкой или средней дозе могут быть показаны в некоторых случаях герпесвирусных инфекций, а именно — при лимфопролиферативных синдромах, учитывая способность стероидов вызывать апоптоз лимфоцитов, при нейроинфекциях, учитывая их противоотечное воздействие, а также при диссеминированных инфекциях для купирования синдрома системного воспалительного ответа. Следует учитывать, что ламотриджин (противосудорожный препарат, применяемый в лечении при височной медианной эпилепсии) оказывает противовирусное воздействие по отношению к ВГЧ-6 *in vitro* [26], поэтому этот антиконвульсант может быть предпочтительнее при ВГЧ-6-нейроинфекции, сопровождающейся судорожным синдромом.

Альтернативная терапия

Акупунктура, фитотерапия, биорезонансная терапия, ультрафиолетовое и лазерное облучение крови на сегодняшний день не имеют надлежащей доказательной базы при герпесвирусных инфекциях, поэтому их применение не может считаться добросовестной клинической практикой. ■

Литература

- Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска // Социальные аспекты здоровья населения. 2008. № 1. Документ доступен по адресу: <http://vestnik.mednet.ru/>.
- Каражас Н. В., Малышев Н. А., Рыбалкина Т. Н., Калугина М. Ю., Бошняк Р. Е., Кистенева Л. Б., Чешик С. Г. Герпетические инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Методические рекомендации. М., 2007.
- Кускова Т. К., Белова Е. Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе // Лечащий Врач. 2004. № 5. С. 611.
- Murakami K. A study of the relationship between initial febrile seizures and human herpes virus 6, 7 infections // No To Hattatsu. 2004; 36 (3): 248–252.
- Ward K. N., Andrews N. J., Verity C. M. et al. Human herpesvirus-6 and 7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland // Arch. Dis. Child. 2005; 90 (6): 619–623.
- Никольский М. А., Радыш М. В. Роль вирусов герпеса человека 6 и 7-го типов в возникновении фебрильных судорог у детей // Вопросы диагностики и педиатрии. 2012. Т. 4. № 4, с. 46–48.
- Caserta M. T., McDermott M. P., Dewhurst S., Schnabel K., Carnahan J. A., Gilbert L., Lathan G., Lofthus G. K., Hall C. B. Human herpesvirus 6 (HHV6) DNA persistence and reactivation in healthy children // J Pediatr. 2004; 145 (4): 478–484.
- Principles and practice of pediatric infectious diseases edited by Sarah S. Long, Larry K. Pickering, Charles G. Prober Churchill Livingstone Inc. 1997, p. 1821.
- Калугина М. Ю., Каражас Н. В., Рыбалкина Т. Н., Бошняк Р. Е., Ермакова Т. М., Тебенёв А. В. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го // Детские инфекции. 2012. № 1. С. 60–63.
- Мелёхина Е. В., Чугунова О. Л., Каражас Н. В. Клинические формы инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, у детей старше одного года // Педиатрия и детская хирургия. Тезисы. 2012. Т. 3.
- Борисов Л. Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2001. 736 с.
- Исаков В. А., Сельков С. А., Мошетова Л. К., Чернакова Г. М. Современная терапия герпесвирусных инфекций. Руководство для врачей. СПб, 2004. 168 с.
- Pereira C. M., Gasparetto P. F., Corra M. E., Costa F. F., de Almeida O. P., Barjas-Castro M. L. Human herpesvirus 6 in oral fluids from healthy individuals // Arch Oral Biol. 2004; 49 (12): 1043–1046.
- Ashshi A. M., Klapper P. E., Cooper R. J. Detection of human cytomegalovirus, human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 in urine specimens by multiplex PCR // J Infect. 2003; 47 (1): 59–64.
- Исаков В. А., Борисова В. В., Исаков Д. В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей. СПб: Лань, 1999.
- Лобзин Ю. В., Пилипенко В. В., Одинак М. М., Вознюк И. А., Клур М. В. Герпетический (HSV I/II) энцефалит: алгоритмы диагностики и терапии // Инфекции и антимикробная терапия. 2005. Т. 07, № 4.
- Протас И. И., Хмара М. Е. Современные представления об этиологии и патогенезе герпетической инфекции центральной нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2002. № 2. С. 73–75.
- Бехалов В. А., Ловенецкий А. Н. Клиника, лечение и лабораторная диагностика герпесвирусных заболеваний человека: Руководство для врачей. М.: Ниармедик плюс, 1998.
- Хмара М. Е. Герпетическая инфекция ЦНС: клиноморфологические и патогенетические аспекты // Инфекции и антимикробная терапия. 2005. Т. 07, № 4.
- Ющук Н. Д., Степанченко А. В., Деконенко Е. П. Поражения нервной системы при герпетических инфекциях: учебное пособие. М.: Профиль. 2005. 96 с.
- Сорокина М. Н., Скрипченко Н. В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. М., 2004. С. 192–201.
- Веселова Е. И., Мелехина Е. В., Чугунова О. Л., Любезнова И. Г. Клинические особенности течения острых форм инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса 6-го типа у детей раннего возраста / Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». М., 2013. С. 18.
- Репина И. Б., Калугина М. Ю. Результаты обследования плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела на герпетические вирусы и вирус краснухи/Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». М., 2013. С. 57.
- Ершов Ф. И., Оспельникова Т. П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств // Инфекции и антимикробная терапия. М.: Медиа Медика, 2001. Т. 3. № 4. С. 100–104.
- Перминова Н. Г., Тимофеев И. В., Палецкая Т. Ф., Максютков А. З., Кожина Е. М. Вирус герпеса 6-го типа (HHV-6): современное состояние вопроса // Вестник РАМН. 1998. № 4. С. 21–24.
- Казмирук В. Е., Мальцев Д. В. Ретроспективный анализ применения препарата Гепримун-6 у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом герпеса 6-го типа. 2010.
- Naesens L., Bonnafous P., Agut H., De Clercq E. Antiviral activity of diverse classes of broad-acting agents and natural compounds in HV-6-infected lymphoblasts // J. Clin. Virol. 2006 37 (1): S69–S75.
- Kawano Y., Miyazaki T., Watanabe T. et al. HLA-mismatched CD34-selected stem cell transplant complicated by HHV-6 reactivation in the central nervous system // Bone Marrow Transplant. 2000, 25 (7): 787–790.
- Cardamakis E., Relakis K., Kotoulas I. G. et al. Treatment of recurrent genital herpes with interferon alpha-2 alpha // Gynecol. Obstet. Invest. 1998, 46 (1): 54–57.
- Wintergerst U., Belohradsky B. H. Acyclovir monotherapy versus acyclovir plus beta-interferon in focal viral encephalitis in children // Infection. 1992, 20 (4): 207–212.
- Wintergerst U., Kugler K., Harms F. et al. Therapy of focal viral encephalitis in children with acyclovir and recombinant beta-interferon — results of a placebo-controlled multicenter study // Eur. J. Med. Res. 2005, 10 (12): 527–531.
- Ablashi D. V., Berneman Z. N., Williams M. et al. Ampligen inhibits human herpesvirus-6 in vitro // In Vivo. 1994, 8 (4): 587–591.
- Karam C., Revuelta M., Macgowan D. Human herpesvirus 6 meningoradiculitis treated with intravenous immunoglobulin and valganciclovir // J. Neurovirol. 2009, 15 (1): 108–109.

URIAGE

EAU THERMALE



Гамма РОЗЕЛЬЯН С Термальной водой Урьяж

ЧУВСТВИТЕЛЬНАЯ КОЖА, СКЛОННАЯ К ПОКРАСНЕНИЮ КОЖА С РОЗАЦЕА
УМЕНЬШАЕТ ПОКРАСНЕНИЕ, УВЛАЖНЯЕТ, ЗАЩИЩАЕТ

СПРАШИВАЙТЕ В АПТЕКАХ

Официальный дистрибьютор в России: ООО «А-ФАРМ» www.afarm.ru

Инфекционные заболевания уrogenитального тракта у подростков и молодежи как фактор риска формирования нарушений репродуктивного здоровья

Ю. Н. Кузнецова¹, кандидат медицинских наук

Н. В. Зильберберг, доктор медицинских наук

Н. П. Евстигнеева, доктор медицинских наук

ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ, Екатеринбург

Резюме. Выявлена высокая частота инфицирования уrogenитального тракта патогенными и условно-патогенными микроорганизмами у подростков и организованной молодежи, обратившихся за специализированной дерматовенерологической медицинской помощью.

Ключевые слова: подростки, молодежь, инфекции, передаваемые половым путем, репродуктивное здоровье, условно-патогенные микроорганизмы, воспалительные заболевания уrogenитального тракта.

Abstract. A high frequency of urogenital and opportunistic infection was revealed in adolescents and young people who applied for special medical dermato-venereologic help.

Keywords: teens, young, sexually transmitted infections, reproductive health, opportunistic pathogens, inflammatory diseases of the urogenital tract.

Часть 1

В последние годы охрана репродуктивного здоровья подростков и молодежи приобрела особую важность в связи с тем, что состояние популяционного здоровья и развитие любого общества во многом характеризуется уровнем здоровья подростков, которые формируют его демографический резерв, культурный, интеллектуальный и профессионально-производственный потенциал [1], определяя не только медицинскую, но социальную значимость проблемы. Государство признает охрану здоровья детей и молодежи как одно из важнейших и необходимых условий физического и психического развития (Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»). Несмотря на наметившуюся в Российской Федерации (РФ) тенденцию к снижению заболеваемости

инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), ее показатели остаются на достаточно высоком уровне как у взрослого населения, так и у подростков и молодежи [2–5], в том числе за счет раннего начала половой жизни, употребления психоактивных веществ, promiscuitетного поведения, коммерческих отношений с половым партнером, пренебрежения методами профилактики ИППП и низкого уровня информированности по вопросам личной и половой гигиены, клинических проявлений, осложнений и методов профилактики ИППП [6–11]. Приоритет профилактики в сфере охраны здоровья обеспечивается путем осуществления мероприятий по предупреждению и раннему выявлению социально-значимых заболеваний (Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ). В связи с увеличением в последние годы доли учащейся молодежи и подростков из благополучных семей в структуре больных уrogenитальными инфекциями представляется перспективным изучение частоты инфицирования уrogenитального тракта

патогенными и условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) и определение клинико-лабораторных особенностей течения инфекционного процесса в различных возрастных группах.

Материалы и методы исследования

Клинико-лабораторные исследования проведены в ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ (директор доктор мед. наук, профессор Н. В. Кунгуров).

Для оценки распространенности ИППП у подростков и молодежи было проведено клинико-лабораторное обследование 475 женщин 15–24 лет, которые составили две группы. В первую группу вошли 105 пациенток в возрасте 15–17 лет, во вторую группу вошли 370 пациенток 18–24 лет. Различные возбудители ИППП и УПМ выявлены у 83 пациенток первой и 266 пациенток 18–24 лет второй группы.

Клиническое обследование включало сбор анамнеза в соответствии со стандартизированной анкетой, осмотр

¹ Контактная информация:
kjn@mail.ru

Таблица 1

Жалобы пациенток исследуемых групп				
Жалобы**	1-я группа, возраст 15–17 лет (n = 105)		2-я группа, возраст 18–24 года (n = 370)	
	Абс.	%	Абс.	%
Неприятный запах влагалищного отделяемого	10	9,5 ± 0,6	46	12,4 ± 0,3
Патологические выделения из половых путей	55	52,4 ± 1,0*	117	44,1 ± 0,5
Дизурия	8	7,6 ± 0,5	21	5,7 ± 0,2
Диспареуния	3	2,9 ± 0,3	14	3,8 ± 0,2
Зуд	13	12,4 ± 0,6	60	16,2 ± 0,4
Жжение	14	13,3 ± 0,7	48	13,0 ± 0,3
Высыпания на НПО	26	24,8 ± 0,8*	43	11,6 ± 0,3
Боль внизу живота	19	18,1 ± 0,7	54	14,6 ± 0,4
Нарушение менструального цикла	4	3,8 ± 0,4	16	4,3 ± 0,2
Болезненные менструации	3	2,9 ± 0,3	14	3,8 ± 0,2
Артралгии	0	0,0 ± 0,0	3	0,8 ± 0,1
Выкидыши	0	0,0 ± 0,0	2	0,5 ± 0,1
Отсутствие беременности	0	0,0 ± 0,0	3	0,8 ± 0,1
Увеличение лимфатических узлов	1	1,0 ± 0,2	3	0,8 ± 0,1
Контактное кровотечение после коитуса	1	1,0 ± 0,2	0	0,0 ± 0,0
ИППП у полового партнера	2	1,9 ± 0,3	6	1,6 ± 0,1
Отсутствуют	21	20,0 ± 0,78	112	30,3 ± 0,4

Примечание. * достоверные различия в двух независимых группах при $p < 0,05$; ** поливариантный признак; n — число пациенток.

наружных половых органов (НПО), влагалища и шейки матки, бимануальное обследование, диагностику инфекций, передаваемых половым путем, и бактериологическое исследование микрофлоры урогенитального тракта с определением количества и видов микроорганизмов и их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Материалом для бактериоскопического исследования нативных препаратов и препаратов, окрашенных метиленовым синим и по Граму, бактериологического и молекулярно-биологического исследования служило отделяемое цервикального канала, заднего свода влагалища и уретры.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) использовалась для выявления *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex* 1-го и 2-го типов, *Human Papilloma virus* 16-го, 18-го, 31-го, 33-го, 35-го, 39-го, 45-го, 51-го, 52-го, 56-го, 58-го, 59-го типов, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis* и *Neisseria gonorrhoeae*.

Идентификацию дрожжеподобных грибов рода *Candida* проводили с использованием Candiselect, для определения чувствительности к антимикотикам использовали фунгитест Bio-RAD.

Для идентификации *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* были использованы диагностические реагенты *in vitro* для микробиологических исследований (включая наборы MycoplasmaDuo, MycoplasmaSIR).

Таблица 2
Длительность существования симптомов у пациенток исследуемых групп до обращения за медицинской помощью

Длительность существования симптомов	1-я группа, n = 105		2-я группа, n = 370	
	Абс.	%	Абс.	%
До 2 недель	21	20,0*	38	10,3
До 2 месяцев	20	19,0*	39	10,5
2–4 месяца	15	14,3	56	15,1
Более 6 месяцев	28	26,7	121	32,7*
Симптомы отсутствуют	21	20,0	116	31,4*

Примечание. * достоверные различия в двух независимых группах при $p < 0,05$; n — число пациенток.

Результаты и обсуждение

Из числа обследованных подростков и молодых женщин 339 (71,4%) пациенток предъявляли различные жалобы со стороны урогенитального тракта, достоверно чаще в возрастной группе до 18 лет (81,0% и 68,6% соответственно, $p \leq 0,05$). Наиболее частыми жалобами были: наличие патологических выделений, зуд и жжение, боль внизу живота, различные высыпания в области НПО (табл. 1).

Достоверно чаще пациентки 15–17 лет предъявляли жалобы на выделения из половых путей (52,4% и 44,1% соответственно, $p \leq 0,05$) и высыпания в области НПО (24,8% и 11,6% соответственно, $p \leq 0,05$).

Пациентки 18–24 лет достоверно чаще обращались в медицинские учреждения для профилактического обследования (30,3% и 20,0% пациенток соответственно, $p \leq 0,05$).

Наиболее характерными были симптомы, специфичные для хронического течения воспалительных заболеваний урогенитального тракта (ВЗ УГТ):

выделения из половых путей без запаха (34,1%), «ноющие» боли внизу живота (15,4%) и нарушение менструального цикла (4,2%), которые пациентки не расценивали как признаки воспалительных заболеваний, что, вероятно, и обусловило большую длительность наличия симптомов у обследованных молодых женщин с последующей хронизацией и формированием необратимых нарушений репродуктивного здоровья.

Клинические симптомы со стороны урогенитального тракта у большинства пациенток (65,2%) существовали более двух месяцев. Однако 48,8% пациенток 15–17 лет обратились на прием в первые два месяца от момента появления симптомов, в то время как почти у половины пациенток более старшего возраста длительность симптомов составляла от 6 месяцев до нескольких лет (47,5%) (табл. 2).

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Таблица

Оценка местных методов лечения псориаза в соответствии с немецким и американским руководствами [16, 17]*

	Немецкое руководство	Американское руководство
Аналоги витамина D		
Уровень доказательности	1	1
Рекомендации	Настоятельно рекомендованы	A
Комментарий	Поддерживающая терапия, фиксированные комбинации с бетаметазоном для индукции, возможность применения различных комбинаций (с эфирами фумаровой кислоты, фототерапией, циклоспорином A)	Использование в комбинации с глюкокортикостероидами для получения дополнительной пользы
Глюкокортикостероиды		
Уровень доказательности	1	1
Рекомендации	Настоятельно рекомендованы	A
Комментарий	По крайней мере, умеренной активности; фиксированные комбинации с ацетилсалициловой кислотой; возможен широкий спектр комбинаций; следить за развитием стероидных побочных эффектов	Использовать в качестве монотерапии или в комбинации с другими средствами для местного лечения, УФ-излучением или лекарственными средствами для местного применения
Комбинация глюкокортикостероида и аналога витамина D		
Уровень доказательности	Отдельно не упомянута	1
Рекомендации	Отдельно не упомянута	A
Комментарий	В немецком руководстве данная комбинация отдельно не упомянута, однако указано, что эффективность этой комбинации очень высока	Данные, представленные в американском руководстве, касаются конкретной комбинации — кальципотриола с бетаметазоном. Аналоги витамина D могут оказывать кортикостероид-сберегающее действие. Серьезных нежелательных явлений, обусловленных применением лекарственных средств, включая стрии и угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, при применении комбинации в течение 52 недель по требованию не наблюдалось
Дитранол		
Уровень доказательности	2	3
Рекомендации	Рекомендован	C
Комментарий	Индукционная терапия в стационаре; комбинации с аналогами витамина D, фототерапия	Часто используется в качестве краткосрочной терапии. Стартовая концентрация — 1%, затем она повышается с течением времени
Ингибиторы кальциневрина		
Уровень доказательности	4	2
Рекомендации	Нейтральные	B
Комментарий	Использование вне утвержденных показаний, только на отдельных участках тела (лицо, гениталии, кожные складки)	Использование вне утвержденных показаний, только в области лица и кожных складок
Каменноугольный деготь		
Уровень доказательности	4	2
Рекомендации	Крайне не рекомендуется	B
Комментарий	Метод лечения устарел. Только после тщательной оценки терапевтической пользы и после неэффективного применения альтернативных терапевтических средств низкого риска; каменноугольный деготь в комбинации с УФ-В следует использовать только в случаях исключительно резистентного к лечению псориаза	

Примечание. Рекомендации американского руководства градируются следующим образом: A — основаны на последовательных, ориентированных на пациента доказательных данных надлежащего качества; B — основаны на непоследовательных, ориентированных на пациента доказательных данных ограниченного качества; C — основаны на консенсусе, мнении или клиническом наблюдении

* Дж. Мерфи, К. Райх. Современные методы лечения псориаза: местная терапия, согласно действующим руководствам // Лечащий Врач. 2013. № 5.

Некоторые характеристики средств местной терапии псориаза, согласно основанному на доказательных данных руководству Дерматологического общества [17]*

Примечание. * Рейтинговая оценка касается активных глюкокортикостероидов, также в составе комбинации с препаратами (аналоги витамина D + глюкокортикостероиды)

* Дж. Мерфи, К. Райх. Современные методы лечения псориаза: местная терапия, согласно действующим руководствам // Лечащий Врач. 2013. № 5.

Системные и местные побочные эффекты топических глюкокортикостероидов*

* Е. И. Юнусова. Экзема: дифференцированный подход к выбору наружной терапии // Лечащий Врач. 2013. № 5.

Методы применения топических глюкокортикостероидов*

* Е. И. Юнусова. Экзема: дифференцированный подход к выбору наружной терапии // Лечащий Врач. 2013. № 5.

Причины развития эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке

М. Ю. Щелканов*,¹, доктор биологических наук, профессор

N’F. Magassouba**, Ph. D.

М. Y. Boiro***, Ph. D.

В. В. Малеев, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

* ГБОУ ВПО ТГМУ МЗ РФ, Владивосток

** Госпиталь «Донка», Конакри, Гвинейская Республика

*** Гвинейский институт им. Л. Пастера, Киндия, Гвинейская Республика

**** ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Резюме. Работа, выполненная совместной группой российских и гвинейских специалистов, посвящена анализу возможных причин эпидемической ситуации с лихорадкой Эбола.

Ключевые слова: геморрагические лихорадки, лихорадка Эбола, *Mononegavirales*, *Filoviridae*, *Ebolavirus*, эболавирус Заир, эпидемия, природный очаг, рукокрылые, *Chiroptera*, крыланы, *Megachiroptera*.

Abstract. The work done by a joint group of Russian and Guinean specialists, is devoted to analysis of possible reasons for epidemic situation with Ebola fever.

Keywords: hemorrhagic fevers, Ebola fever, *Mononegavirales*, *Filoviridae*, *Ebolavirus*, *Ebolavirus Zaire*, epidemic, hot spot, cheiroptera, *Chiroptera*, *Pteropodidae*, *Megachiroptera*.

Текущая эпидемия в Западной Африке, официально объявленная Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organization, WHO) 23.03.2014, этиологически связана с эболавирусом Заир (ZEBOV — *Zaire ebolavirus*) [1, 2] и имеет целый ряд отличительных характеристик. Во-первых, неожиданной оказалась локализация эпидемии — Западная Африка (рис. 1), в то время как все известные до этого природные очаги возбудителя расположены в Центральной Африке, в пойме р. Конго. Во-вторых, беспрецедентен масштаб эпидемии: уже к лету 2014 г. она приобрела характер региональной. По состоянию на 25.10.2014 Всемирная организация здравоохранения приводит кумулятивные данные о 10 114 заболевших и 4912 умерших (летальность, таким образом, составила 48,6%) в 3 странах, территория которых находится в эпицентре эпидемии (рис. 2): Республике Сьерра-Леоне (1281/3896 ≈ 32,9%), Республике Либерия (2705/4665 ≈

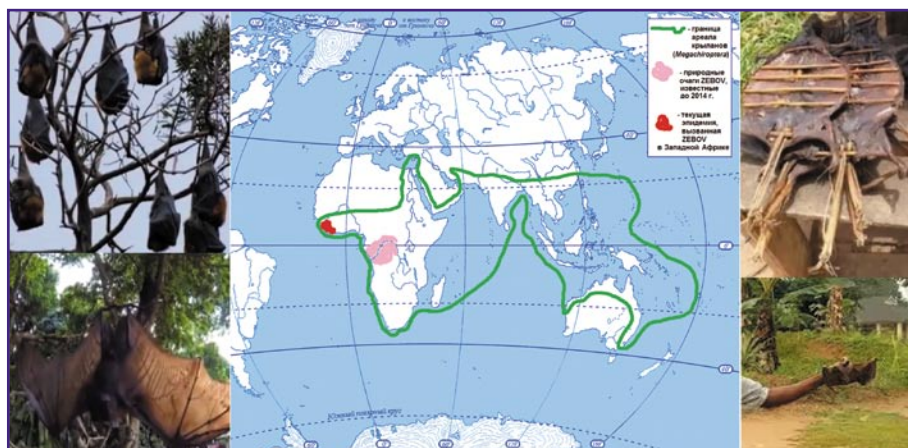


Рис. 1. Слева сверху: крыланы (*Megachiroptera*, *Pteropodidae*) на дневке. Слева внизу: вспугнутый крылан. Карта в центре: ареал крыланов (по [24, 25]), природные очаги эболавируса Заир (ZEBOV — *Zaire ebolavirus*), известные до 2014 г., и современная региональная эпидемия, вызванная ZEBOV, в Западной Африке. Справа сверху: завяленные крыланы. Справа внизу: пойманный молотоголовый крылан

58,0%), Гвинейской Республике (926/1553 ≈ 59,6%). За этот же период выявлены 28 завозных случаев заболевания с 10 (35,7%) летальными исходами в 5 странах: Нигерии (8/20 = 40,0%), США (1/4 = 25,0%), Сенегале (1/2 = 50,0%), Мали (0/1 = 0,0%), Испании (0/1 = 0,0%). В-третьих, эпидемия в Западной Африке охва-

тила города и крупные населенные пункты, в то время как в Центральной Африке чаще встречались эпидемии в лесных поселениях и деревнях.

Данная работа, выполненная совместной группой российских и гвинейских специалистов, посвящена анализу возможных причин сложившейся эпидемической ситуации.

¹ Контактная информация: adarob@mail.ru.

О работе экспертно-рекогносцировочной группы российских вирусологов в Гвинейской Республике

В августе 2014 г. в Гвинейскую Республику прибыла экспертно-рекогносцировочная группа российских ученых в составе: академик РАН, д.м.н. Малеев Виктор Васильевич (заместитель по научной работе директора ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора) и д.б.н. Щелканов Михаил Юрьевич (заведующий лабораторией экологии вирусов ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Минздрава России) (рис. 3–6).

В задачи группы входили: 1) обеспечение биологической безопасности Посольства Российской Федерации в Гвинейской Республике и Республике Сьерра-Леоне и российских граждан на территории Западной Африки; 2) научно-методическая поддержка местных специалистов; 3) сбор аналитической информации непосредственно в очаге эпидемии; 4) ознакомление с опытом гвинейских коллег по диагностике и лечению лихорадки Эбола; 5) установление контактов с представителями Всемирной организации здравоохранения и других международных организаций, осуществляющих деятельность по предотвращению распространения эпидемии; 6) установление контактов со специалистами Гвинейского Института им. Л. Пастера (г. Киндия); 7) проведение переговоров с Министерством здравоохранения Гвинейской Республики с целью определения масштабов помощи со стороны Российской Федерации, а также полу-



чения разрешения на работу российских специализированных противэпидемических бригад (СПЭБов). Получение приглашения российских СПЭБов имело большую научно-практическую ценность, в первую очередь, для Гвинейской Республики, которая, как и другие страны региона, охваченные эпидемией, остро нуждается в средствах современной молекулярной диагностики, а во-вторых, и для нашей страны, так как отечественные тест-системы имели возможность «пройти обкатку» в условиях реальной эпидемии. К слову сказать, тест-системы российского

производства зарекомендовали себя с самой лучшей стороны и строго соответствуют международным требованиям, но анализ их эффективности является предметом другой публикации.

Члены российской экспертно-рекогносцировочной группы проводили активные консультации с гвинейскими коллегами, учитывая их богатый опыт работы в эпицентре эпидемии. Особенно плодотворные научные отношения, естественно, складывались с выпускниками советских ВУЗов, которых в Гвинейской Республике много



Рис. 3. Академик РАН д.м.н. В. В. Малеев и д.б.н. М. Ю. Щелканов в обсервационном Центре госпиталя «Донка» (г. Конакри, Гвинейская Республика)



Рис. 4. Российская экспертно-рекогносцировочная группа среди сотрудников медицинского пункта КБК «РУСАЛ» (г. Дебел, Гвинейская Республика). В первом ряду справа — начальник медицинской службы в Гвинейской Республике КБК «РУСАЛ» Г. А. Ковалев



Рис. 5. После семинара в Гвинейском Институте им. Л. Пастера (г. Киндия, Гвинейская Республика). Слева направо: д.б.н. М. Ю. Щелканов, д-р М. Буаро, академик РАН, д.м.н. В. В. Малеев, д-р С. Каливогу



Рис. 6. Совещание после посещения госпиталя «Донка» (г. Конакри, Гвинейская Республика). Первый ряд: академик РАН, д.м.н. В. В. Малеев (слева) и д-р Н. Магассуба. Второй ряд: д.б.н. М. Ю. Щелканов (слева) и д-р Д. Джоб (справа)

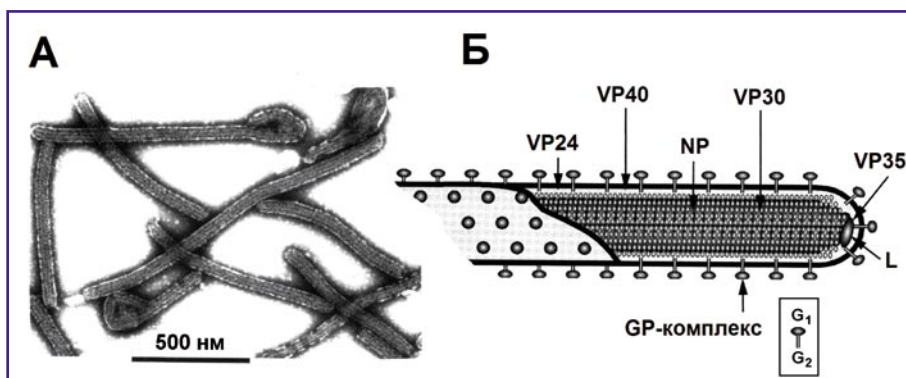


Рис. 7. Электронно-микроскопическая фотография (негативное контрастирование) (А) и расположение субъединиц вириона (см. подробности в тексте) (Б) эболавируса Заир (по [9])

и которые имеют сегодня большой политический вес. Двое из них — д-р Мамаду Буаро (директор Гвинейского Института им. Л. Пастера) (рис. 5) и д-р Нфали Магассуба (заведующий лабораторией молекулярной диагностики госпиталя «Донка») (рис. 6) — являются соавторами настоящей работы.

Таксономический статус эболавируса Заир

Лихорадка Эбола и ее этиологический агент получили свое название в честь реки Эбола (точнее — таково название верхнего течения реки Монгала, до впадения в нее реки Дуа), в пойме которой был в 1976 г. собран клинический материал, послуживший источником изоляции вируса [3–7].

Здесь же уместно обсудить правильную постановку ударения в термине «лихорадка Эбола», так как часто приходится сталкиваться с англо-американским вариантом «Эбола» и реже — с французским «Эбо́ла». При

выборе правильного ударения следует принять во внимание, что в среднем течении реки Конго (в том числе — по берегам Эболы) проживает народ бангала, который говорит на языке лингала (языковая семья банту), а в этом языке принято ставить ударение на предпоследний слог. Таким образом, правильно произносить «Эбо́ла».

В настоящее время термин «вирус Эбола» имеет историческое значение, а также используется в качестве допустимого научного сленга. В рамках современной терминологии этот устаревший термин остался в названии рода *Ebolavirus*, входящий в сем. *Filoviridae* отряда *Mononegavirales* (табл. 1) [8, 9]. Видовой состав рода *Ebolavirus* представлен в табл. 2.

Краткая справка по молекулярной биологии филовирюсов

Все филовирюсы имеют нитевидные вирионы ($M_r = 382$ МДа;

$\rho_{CsCl} = 1,32$ г/см³; $\rho_{Kt} = 1,14$ г/см³; $s_{20,w} \approx 1,40S$) (константа седиментации существенно зависит от длины частицы и от наличия топологических узлов), снабженные липидной оболочкой, длиной 600–800 нм и толщиной 50–80 нм. Само название семейства — *Filoviridae* — происходит от лат. *filum* (нить), что прекрасно отражает морфологию вириона (рис. 7А). Пик инфекционности приходится на частицы длиной 805 нм (*Ebolavirus*) и 665 (*Marburgvirus*). Внутреннюю часть вириона занимает нуклеокапсид, состоящий из вирусной РНК и 4 структурных белков: NP (78–83 кДа; нуклеопротеин), VP30 (29–32 кДа; кофактор вирусной полимеразы), VP35 (31–39 кДа; фосфорилированный белок) и L-белка (252–267 кДа; вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза). С липидной оболочкой ассоциированы GP-комплекс (74–75 кДа; поверхностный гликопротеин), VP24 (28–29 кДа) и VP40 (31–35 кДа). GP-комплекс образует внешние «шипы» вириона (см. рис. 7Б) и состоит из двух субъединиц: большой N-концевой GP₁ (гидрофильной) и малой C-концевой GP₂ (гидрофобной, трансмембранной), которые ковалентно связаны дисульфидными мостиками [9–11].

Геном филовирюсов представлен одноцепочечной РНК негативной полярности длиной порядка 19 тыс. нуклеотидных оснований (18959 — у ZEBOV) [9, 12, 13]. Структура генома стандартна для отряда *Mononegavirales* (см. [8]).

Клеточными рецепторами, с которыми связывается вирусный белок GP₁, являются специфические лектины — DC-SIGN (dendritic cell-specific

Таблица 1

Таксономическая структура отряда <i>Mononegavirales</i> (по [8, 15])				
Семейство	Подсемейство	Род	Хозяева	Прототипный вирус
<i>Bornaviridae</i>		<i>Bornavirus</i>	Млекопитающие, птицы	Вирус болезни Борна (BDV — <i>Borna disease virus</i>)
<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Paramyxovirinae</i>	<i>Avulavirus</i>	Птицы	Вирус болезни Ньюкасла (NDV — <i>Newcastle disease virus</i>)
		<i>Henipavirus</i>	Млекопитающие	Вирус Хендра (HeV — <i>Hendra virus</i>)
		<i>Morbillivirus</i>	Млекопитающие	Вирус кори (MeV — <i>measles virus</i>)
		<i>Respirovirus</i>	Млекопитающие	Вирус Сендай (SeV — <i>Sendai virus</i>)
		<i>Rubulavirus</i>	Млекопитающие	Вирус эпидемического паротита (MuV — <i>mumps virus</i>)
	<i>Pneumovirinae</i>	<i>Metapneumovirus</i>	Рыбы, пресмыкающиеся, птицы, млекопитающие	Метапневмовирус птиц (AMPV — <i>avian metapneumovirus</i>)
		<i>Pneumovirus</i>	Млекопитающие	Респираторно-синцитиальный вирус человека (HRSV — <i>human respiratory syncytial virus</i>)
<i>Rhabdoviridae</i>		<i>Cytorhabdovirus</i>	Двудольные покрытосеменные растения	Вирус желтого некроза салата-латука (LNVV — <i>lettuce necrotic yellow virus</i>)
		<i>Ephemerovirus</i>	Млекопитающие	Вирус эфемерной лихорадки крупного рогатого скота (BEFV — <i>bovine ephemeral fever virus</i>)
		<i>Lyssavirus</i>	Млекопитающие	Вирус бешенства (RABV — <i>rabies virus</i>)
		<i>Novirhabdovirus</i>	Рыбы	Вирус инфекционного некроза гематопозитической ткани (IHNV — <i>infectious haematopoietic necrosis virus</i>)
		<i>Nucleorhabdovirus</i>	Двудольные покрытосеменные растения	Вирус желтой карликовости картофеля (PYDV — <i>potato yellow dwarf virus</i>)
		<i>Vesiculovirus</i>	Млекопитающие, рыбы	Вирус везикулярного стоматита Индиана (VSIV — <i>vesicular stomatitis Indiana virus</i>)
<i>Filoviridae</i>		<i>Ebolavirus</i>	Млекопитающие	Эболавирус Заир (ZEBOV — <i>Zaire ebolavirus</i>)
		<i>Cuevavirus</i> *	Млекопитающие	Вирус Лловиу (LLOV — <i>Lloviu</i>)*
		<i>Marburgvirus</i>	Млекопитающие	Марбургвирус озера Виктория (LVMARV — <i>Lake Victoria marburgvirus</i>)

Примечание. * Род *Cuevavirus* (от исп. *Cueva* — пещера) — новый таксон в составе сем. *Filoviridae*, еще официально не утвержденный Международным комитетом по таксономии вирусов (ICVT — *International Committee on virus taxonomy*), представленный единственным прототипным вирусом LLOV (по названию пещеры в пров. Астурия на севере Испании, где были найдены мертвые насекомоядные летучие мыши рода *Myotis* (ночницы, или короткоухие летучие мыши), ставшие источником изоляции LLOV), непатогенный для человека [15].

ICAM-3-grabbing nonintegrin — неинтегриновые молекулы дендритных клеток, связывающие ICAM-3), L-SIGN (liver/lymph node-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin — неинтегриновые молекулы клеток печени/лимфатических узлов, связывающие ICAM-3), hMGL (human macrophage C-type lectin specific to galactose/N-acetylgalactosamine — С-лектин человеческих макрофагов, специфичный к галактозе/N-ацетилгалактозамину), FR- α (human folate receptor type α — человеческий фолатный рецептор α). Эти рецепторы содержатся на поверхности клеток миелоидного ряда (моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, гепатоцитов и эндотелиальных клеток), которые и являются основными клетками-мишенями, в цитоплазме которых и происходит репликация вируса [9, 12, 14].

Природная очаговость эболавируса Заир

Все известные филовирусы являются природноочаговыми. Что касается ZEBOV, то вплоть до 2014 г. его природные очаги были известны только

в Центральной Африке, в бассейне реки Конго (рис. 1, табл. 2).

В период 1978–1991 гг. на базе Гвинейского Института им. Л. Пастера (г. Киндия) (рис. 5) активно работала Российско-Гвинейская вирусологическая и микробиологическая лаборатория [19]. Сотрудниками этой лаборатории была описана эпидемическая вспышка геморрагической лихорадки, вспыхнувшей в марте-августе 1982 г. среди населения районов Вассу и Колахуре в долине реки Коленте (округ Мадина Ула) близ границы Гвинейской Республики и Республики Сьерра-Леоне. По имеющимся оценкам [20], заболеваемость составила 20% от всего местного населения, летальность превысила 30%. Этиологический агент заболевания в то время идентифицировать не удалось, а «...особенности клинического течения болезни в наибольшей степени напоминают описанную симптоматику вирусных геморрагических лихорадок Марбург и Эбола» (цитируется по [20, с. 69]). По-видимому, это было первое указание на существование природных очагов представителей

рода *Ebolavirus* на территории Северо-Гвинейской возвышенности, однако описанные наблюдения не получили в свое время должной оценки.

В 1994 г. в Западной Африке был изолирован эболавирус TAFV (табл. 2), но это нельзя было считать прямым указанием на существование там природных очагов ZEBOV.

В настоящее время известно, что природные очаги ZEBOV располагаются на территории лесистой части Северо-Гвинейской возвышенности, на стыке трех стран, в наибольшей степени вовлеченных в эпидемию лихорадки Эбола: Гвинейской Республики, Республики Сьерра-Леоне и Республики Либерия. Природным резервуаром ZEBOV являются крыланы (*Chiroptera*, *Megachiroptera*) — в первую очередь, молотоголовые крыланы (*Hypsignathus monstrosus*), эполетовый крылан Франке (*Epotops franqueti*) и ошейниковый крылан (*Myonycteris torquata*) [21–23]. Крыланы способны переносить инфекцию ZEBOV без клинических проявлений, выделяя вирус с биоло-

Таблица 2

Таксономическая структура рода *Ebolavirus* (*Mononegavirales*, *Filoviridae*) и характеристики описанных эпидемических вспышек, вызванных представителями этого рода (по [9, 16–18])

Год	Страна	Заболеваемость	Смертность	Летальность
Эболавирус Заир (ZEBOV — <i>Zaire ebolavirus</i>)				
1976	Демократическая Республика Конго *	318	280	88,1%
1977	Демократическая Республика Конго *	1	1	100,0%
1994	Габонская Республика	52	31	59,6%
1995	Демократическая Республика Конго *	315	254	80,6%
1996	Габонская Республика	91	66	72,5%
2001–2002	Габонская Республика	65	53	81,5%
2001–2002	Республика Конго **	59	44	74,6%
2003	Республика Конго **	178	157	88,2%
2005	Республика Конго **	12	10	83,3%
2007	Демократическая Республика Конго *	264	187	70,8%
2008	Демократическая Республика Конго *	32	14	43,8%
1976–2008	Три страны в Центральной Африке	1387	1097	79,1% (43,8–100,0%)
Вирус Судан (SUDV — <i>Sudan virus</i>)				
1976	Республика Судан	284	151	53,2%
1979	Республика Судан	34	22	64,7%
2000	Республика Уганда	425	224	52,7%
2004	Республика Судан	17	7	41,2%
2011	Республика Уганда	1	1	100,0%
2012	Республика Уганда	31	21	67,7%
1976–2012	Две страны в Центральной Африке	792	426	53,8% (41,2–100,0%)
Вирус Бундибуге (BDBV — <i>Bundibugyo virus</i>)				
2007	Республика Уганда	149	37	24,8%
2012	Демократическая Республика Конго *	57	29	50,9%
2007–2012	Две страны в Центральной Африке	206	66	32,0%
Вирус леса Тай (TAFV — <i>Tai forest ebolavirus</i>)				
1994	Республика Кот-д'Ивуар *** (Западная Африка)	1	0	0,0%
Вирус Рестон (RESTV — <i>Reston virus</i>)				
Не вызывает клинически выраженного заболевания у людей. Вызывает эпизоотии среди свиней в Юго-Восточной Азии и западной части Океании.				
Примечание. * В период 1971–1997 гг. Демократическая Республика Конго называлась Республикой Заир.				
** Не следует путать Республику Конго и Демократическую Республику Конго.				
*** До 1986 г. Республика Кот-д'Ивуар называлась Берег Слоновой Кости.				

Таблица 3

Характеристики различных типов эпидемий лихорадки Эбола

Тип эпидемии	Источник вируса	Переносчики вируса	Типичное население, вовлекаемое в эпидпроцесс	Характерная заболеваемость	Характерная летальность
Лесной	Крыланы	Больные животные охотничьего промысла — как правило, обезьяны или копытные	Жители лесных деревень	1–500	60–90% (в отсутствие лечения)
Деревенский	Крыланы	Употребляемые в пищу крыланы, контаминированные фрукты	Населенные пункты в окрестностях плантаций	1–500	60–90%
Городской	Больные люди	Больные люди	Крупные деревни и города	100–10000	60–90% (в отсутствие современной диагностики) 40–60% (при наличии современной диагностики)

гическими жидкостями — слюной, мочой, фекалиями, которые могут служить источником заражения других животных (включая человека).

Следует подчеркнуть, что крыланы — это не летучие мыши (*Chiroptera*, *Microchiroptera*), а отдельный подотряд рукокрылых (*Chiroptera*), представ-

ленный единственным семейством *Pteropodidae* (в котором 2 подсемейства, 42 рода, 173 вида), с примитивными чертами организации и крупными раз-

мерами тела (размах крыльев до 1,5 м; тушка величиной с небольшую таксу, что делает этих животных одним из излюбленных источников пищи местного населения — см. рис. 1). Одним из провоцирующих ошибки факторов является дословный перевод названия крыланов с английского языка (fruit bats или megabats). В то время как летучие мыши распространены очень широко, крыланы обитают только в тропической и субтропической зонах Восточного полушария (с небольшим врезом в западное полушарие как раз в Западной Африке) (рис. 1) [24, 25]. Крыланы — животные, предпочитающие питаться манго, бананами, папайей, авокадо, кокосами, гуавой. Поиск пищи они осуществляют с помощью зрения и развитого обоняния (эхолокация отсутствует).

Типы эпидемий лихорадки Эбола

Можно выделить три типа эпидемий/эпидемических вспышек лихорадки Эбола (табл. 3).

Лесной тип эпидемии имеет место в лесных деревнях, и именно этот тип чаще всего встречается в экваториальных и субэкваториальных лесах Центральной Африки. Крыланы, обитающие в верхних ярусах леса, редко становятся добычей охотников. Но от крыланов часто заражаются обезьяны, совершающие значительные вертикальные перемещения. Упавшие на землю контаминированные фрукты могут стать причиной заражения животных наземного экологического комплекса — например, копытных. Обезьяны и копытные животные болеют в клинически выраженной форме. Ослабленные животные с пониженной подвижностью становятся добычей охотников, которые заражаются в первую очередь. Если охотники находятся в нескольких днях пути от дома, они могут и не вернуться. Но в большинстве случаев охотники заносят инфекцию в лесные деревни. Последние обычно достаточно изолированы, поэтому эпидемия лихорадки Эбола, неподконтрольная местным знахарям, протекает с высокой летальностью (до 90%).

Деревенский тип эпидемии возникает в тех случаях, когда сельскохозяйственные плантации фруктов подступают вплотную к лесным массивам или даже вклиниваются в них. В этих случаях крыланы предпочитают совершать «набеги» на плантации, где могут,

во-первых, контаминировать фрукты, а во-вторых, сами становятся доступным объектом охоты. В результате эпидемические вспышки могут возникать в деревнях, расположенных в окрестностях плантаций.

Городской тип эпидемии — как следует из его названия — возникает в городах и крупных населенных пунктах с высокой плотностью населения. Здесь источником вируса являются больные люди. Возбудитель лихорадки Эбола передается здоровым людям контактным и контактно-бытовым путем через все биологические жидкости: кровь и ее продукты, мочу, кал, рвотные массы, слюну, слезы, пот. Особо следует отметить, что в сперме реконвалесцентов и в тканевых макрофагах выживших реконвалесцентов филловirus могут находиться до 90 суток после начала заболевания.

Причины беспрецедентных масштабов эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке

Следует выделить фундаментальные причины развития эпидемии Эбола в Западной Африке до беспрецедентных масштабов (ср. данные табл. 2 с современными показателями заболеваемости).

Во-первых, необходимо назвать существование природных очагов ZEBOV на территории лесистой части Северо-Гвинейской возвышенности. Именно этот регион является эпицентром эпидемии; именно оттуда эпидемия начала свое распространение (из провинции Нзерекоре Гвинейской Республики); контакт именно с этим регионом является причиной вовлеченности в эпидемию Гвинейской Республики, Республики Сьерра-Леоне и Республики Либерия.

Во-вторых, до 2014 г. отсутствовала достоверная научная информация о циркуляции ZEBOV в природных очагах Северо-Гвинейской возвышенности. Это имело самые печальные последствия — не удалось вовремя провести дифференциальную диагностику: первый пациент (двухлетний мальчик), положивший начало текущей эпидемии, умер в деревне Мельянду (префектура Гекеду провинции Нзерекоре Гвинейской Республики) еще 06.12.2013 [1]. По-видимому, это была эпидемическая вспышка деревенского типа. С самого начала ошибочно полагали, что это не лихорадка Эбола, а одна из многочисленных инфекций

со сходной симптоматикой — например, лихорадки Ласса, Чикунгунья, денге и т.п. Лишь несколько месяцев спустя лабораторные тесты надежно подтвердили, что этиологический агент эпидемии — ZEBOV. Так было упущено время — то самое время, когда эпидемию еще можно было взять под эффективный контроль. В отсутствие соответствующих противоэпидемических мероприятий эпидемия «вышла на оперативный простор», проникнув в крупные населенные пункты и превратившись в эпидемию городского типа (табл. 3).

В связи с «упущенным временем» уместно еще раз вернуться к данным российско-гвинейской вирусологической и микробиологической лаборатории [20], которые мы цитировали выше. Если бы так называемая «перестройка» не порушила научные связи между СССР и Гвинейской Республикой в конце 1980-х гг., то, учитывая развитие молекулярной диагностики за последние четверть века, к 2013 г. мы бы наверняка владели информацией о наличии природных очагов ZEBOV в Западной Африке, и катастрофического сценария развития ситуации можно было бы избежать.

В-третьих, ряд местных обычаев, широко представленных в Западной Африке, существенно способствуют распространению вирусов, передающихся контактным путем (в том числе и ZEBOV): совместное омование тела умершего всеми родственниками (а труп на пике виремии продолжает выделять вирус со всеми биологическими жидкостями), пышные многочеловеческие похороны, в процессе которых знавшие покойного люди должны обнять его и даже поцеловать (иначе, согласно поверьям, усопший сам придет попрощаться из горного мира), одежда покойного донашивается родственниками... Причем, что важно, искоренение указанных традиций встречается резкое противодействие со стороны традиционного западноафриканского общества. Справедливости ради необходимо отметить, что за последние месяцы правительствами стран Западной Африки и международными организациями проделана большая разъяснительная работа по ослаблению влияния традиционных обычаев населения на эпидемический процесс. Сделано много: стало лучше, чем было, но хуже, чем требуется.

В-четвертых, все перечисленные выше причины синергируют с колос-

сальной бедностью основной части населения Западной Африки и возникающими отсюда социально-экономическими проблемами. Детская смертность в Гвинейской Республике и без ZEBOV достигает уровня 118 на 1000 человек (это один из высочайших показателей в мире). Но самое главное, в регионе отсутствует система здравоохранения (ключевое слово — «система») и санитарно-эпидемиологического надзора (в нашем понимании этих терминов).

В заключение необходимо подчеркнуть, что в Российской Федерации не имеет место ни одна из перечисленных причин. На территории нашей страны отсутствуют (даже теоретически!) условия для формирования природных очагов ZEBOV. Разумеется, сохраняется отличная от нуля вероятность завозных случаев лихорадки Эбола. Однако это будут единичные спорадические случаи, локализованные в самом начале возможного распространения и не имеющие эпидемических последствий. При этом необходимо понимать, что даже самый тщательный досмотр на границе не сводит вероятность завозных случаев к нулю — пограничные досмотры необходимая, но недостаточная мера. Инфицированный человек в инкубационном периоде (2–21 день; чаще 4–7 суток), не имея клинически выраженной симптоматики, преодолевает любой досмотр и заболевает уже на новой территории. Сказанное относится и к другим завозным вирусным инфекциям [26, 27].

Лучшая в мире система обеспечения биологической безопасности государства, доставшаяся в наследство от СССР и не растерянная в «лихие девяностые» благодаря самоотверженному труду армии отечественных специалистов, даже при самом неблагоприятном сценарии развития ситуации является гарантией против развития эпидемии лихорадки Эбола в нашей стране по западноафриканскому сценарию. ■

Литература

- Baize S., Pannetier D., Oestereich L., Rieger T., Koivogui L., Magassouba N., Soropogui B., Sow M. S., Keita S., De Clerck H., Tiffany A., Dominguez G., Loua M., Traore A., Kolie M., Malano E. R., Heleze E., Bocquin A., Mely S., Raoul H., Caro V., Cadar D., Gabriel M., Pahlmann M., Tappe D., Schmidt-Chanasit J., Impouma B., Diallo A. K., Formenty P., Van Herp M., Gunther S. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea // *N. Engl. J. Med.* 2014. V. 371. № 15. P. 1418–1425.
- Gatherer D. The 2014 Ebola virus disease outbreak in West Africa // *J. Gen. Virol.* 2014. V. 95. Pt. 8. P. 1619–1624.
- Pattyn S., van der Groen G., Courteille G., Jacob W., Piot P. Isolation of Marburg-like virus from a case of haemorrhagic fever in Zaire // *Lancet.* 1977. V. 1. P. 573–574.
- Emond R. T., Evans B., Bowen E. T., Lloyd G. A case of Ebola virus infection // *Br. Med. J.* 1977. V. 2. P. 541–544.
- Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Report of an International Commission // *Bulletin of the World Health Organization.* 1978. V. 56. № 2. P. 271–293.
- After Marburg, Ebola // *Lancet.* 1977. № 1. P. 581–582.
- Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Report of a WHO/International study team // *Bulletin of the World Health Organization.* 1978. V. 56. № 2. P. 247–270.
- Львов Д. К., Шелканов М. Ю. Отряд Mononegavirales / В кн.: Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Ред. академик РАН Д. К. Львов. М.: МИА, 2013. С. 188–189.
- Львов Д. К., Шелканов М. Ю. Филовирусы (Filoviridae) / В кн.: Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Ред. академик РАН Д. К. Львов. М.: МИА, 2013. С. 202–205.
- Субботина Е. Л., Качко А. В., Ченурнов А. А. Свойства белков вируса Эбола // *Вопросы вирусологии.* 2006. Т. 52. № 1. С. 10–16.
- Geisbert T. W., Jahrling P. B. Use of immunoelectron microscopy to show Ebola virus during the 1989 United States epizootic // *J. Clin. Pathol.* 1990. V. 43. P. 813–816.
- Субботина Е. Л., Ченурнов А. А. Молекулярные механизмы репродукции вируса Эбола // *Вопросы вирусологии.* 2007. Т. 52. № 1. С. 10–16.
- Борисевич И. В., Маркин В. А., Фирсова И. В., Евсеев А. А., Хамитов Р. А., Максимов В. А. Эпидемиология, профилактика, клиника и лечение геморрагических лихорадок (Марбург, Эбола, Ласса и Боливийской) // *Вопросы вирусологии.* 2006. Т. 51. № 6. С. 4–10.
- Chan S. Y., Speck R. F., Ma M. C. et al. Distinct mechanisms of entry by envelope glycoproteins of Marburg and Ebola (Zaire) viruses // *J. Virol.* 2000. V. 74. № 10. P. 4933–4937.
- Negredo A., Palacios G., Vazquez-Moron S., Gonzalez F., Dopazo H., Molero F., Juste J., Quetglas J., Savji N., de la Cruz Martinez M., Herrera J. E., Pizarro M., Hutchison S. K., Echevarria J. E., Lipkin W. I., Tenorio A. Discovery of an ebolavirus-like filovirus in Europe // *PLoS Pathog.* 2011. V. 7. № 10. P. e1002304.
- WHO. Ebola virus disease. Fact sheet №103 (updated September 2014) // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/>.
- Miranda M. E., Miranda N. L. Reston ebolavirus in humans and animals in the Philippines: a review // *J. Infect. Dis.* 2011. V. 204. Suppl. 3. P. S757–760.
- Pan Y., Zhang W., Cui L., Hua X., Wang M., Zeng Q. Reston virus in domestic pigs in China // *Arch Virol.* 2014. V. 159. № 5. P. 1129–1132.
- Бутенко А. М. Изучение циркуляции арбовирусов в Гвинейской Республике // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 1996. № 2. С. 40–44.
- Сочинский В. А., Леонтьев Ю. А., Конде К., Бутенко А. М., Камара М., Фидаров Ф. М. Клинико-эпидемиологическое изучение острого заболевания, протекающего с геморрагическим синдромом, в округе Мадина Ула области Киндия (1982) / В сб.: Арбовирусы, паразитозы и бактериальные инфекции в Гвинейской Народной Революционной Республике. Конакри, 1983. С. 65–69.
- Leroy E. M., Kumulungui B., Pourrut X., Rouquet P., Hassanin A., Yaba P., Delicat A., Paweska J. T., Gonzalez J. P., Swanepoel R. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus // *Nature.* 2005. V. 438. P. 575–576.
- Pourrut X., Souris M., Towner J. S., Rollin P. E., Nichol S. T., Gonzalez J. P., Leroy E. Large serological survey showing cocirculation of Ebola and Marburg viruses in Gabonese bat populations, and a high seroprevalence of both viruses in *Rousettus aegyptiacus* // *BMC Infectious Diseases.* 2009. V. 9. P. e159.
- Pigott D. M., Golding N., Mylne A., Huang Z., Henry A. J., Weiss D. J., Brady O. J., Kraemer M. U., Smith D. L., Moyes C. L., Bhatt S., Gething P. W., Horby P. W., Bogoch I. I., Brownstein J. S., Mearns S. R., Tatem A. J., Khan K., Hay S. I. Mapping the zoonotic niche of Ebola virus disease in Africa // *Elife.* 2014. V. 3. P. e04395.
- Наумов Н. П., Карташев Н. Н. Зоология позвоночных. Часть 2. Пресмыкающиеся, птицы, млекопитающие. М.: Высшая школа, 1979. 272 с.
- Eick G. N., Jacobs D. S., Matthee C. A. A nuclear DNA phylogenetic perspective on the evolution of echolocation and historical biogeography of extant bats (chiroptera) // *Molecular Biology and Evolution.* 2005. V. 22. № 9. P. 1869–1886.
- Ларичев В. Ф., Сайфуллин М. А., Акишина Ю. А., Хуторецкая Н. В., Бутенко А. М. Завозные случаи арбовирусных инфекций в Российской Федерации // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2012. № 1. С. 35–38.
- Ларичев В. Ф., Сайфуллин М. А., Акишина Ю. А., Хуторецкая Н. В., Бутенко А. М. Случаи завоза арбовирусных инфекций в Россию/В сб.: Новые и возвращающиеся инфекции в системе биобезопасности Российской Федерации. Учебно-методическое пособие. М.: Изд-во Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 2014. С. 72–78.

Клинико-лабораторная характеристика больных гриппом среднетяжелого течения, вызванным разными типами/субтипами вируса в эпидсезоны 2009–2013 гг.

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

Н. О. Бокова, кандидат медицинских наук

К. Р. Дудина¹, доктор медицинских наук

О. О. Знойко, доктор медицинских наук, профессор

И. П. Балмасова, доктор медицинских наук

М. Г. Кулагина, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Проведен анализ клинико-лабораторной картины гриппа. Пневмония — одно из наиболее частых осложнений гриппа, и при гриппе А (H1N1)pdm09 фактором риска ее развития может служить наличие у пациента сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

Ключевые слова: грипп, А (H1N1)pdm09, осложнения, пневмония.

Abstract. Analysis of clinical and laboratory picture of influenza. Pneumonia is one of the most common complication of the flu, and influenza A (H1N1)pdm09 risk factor for its development may be the presence of the patient's concomitant diseases of the cardiovascular and endocrine systems.

Keywords: flu, A (H1N1)pdm09, complications, pneumonia.

Вирус гриппа является причиной периодического возникновения тяжелых эпидемий и пандемий в связи с высокой изменчивостью его антигенной структуры. Для человеческой популяции в современных условиях эпидемически значимыми являются два подтипа вируса гриппа А — H3N2 и H1N1, а также вирус гриппа В. По данным научных исследований большинство больных гриппозной инфекцией отмечается при среднетяжелой форме заболевания. Однако у определенной доли больных гриппом среднетяжелой формы развивается осложненное течение заболевания, что увеличивает продолжительность пребывания пациента в стационаре и период временной нетрудоспособности. В связи с этим целью данного исследования был сравнительный анализ клинико-лабораторной картины гриппа, вызванного разными типами/субтипами вируса, при среднетяжелой форме

Общая характеристика групп больных среднетяжелой формой гриппа, вызванного разными типами/субтипами вируса				
Характеристика групп		Тип/субтип вируса гриппа		
		А (H1N1)pdm09 n = 176	А (H3N2) n = 87	В n = 44
Пол	Мужчины	105/59,7%	45/51,7%	31/70,5%
	Женщины	71/40,3%	42/48,3%	13/29,5%
Возрастная группа	15–19 лет	22/12,5%	19/21,8%	15/34,1%
	20–29 лет	79/44,9%	19/21,8%	20/45,4%
	30–39 лет	29/16,5%	12/13,8%	4/9,1%
	40–49 лет	22/12,5%	8/9,2%	1/2,3%
	50–59 лет	15/8,5%	8/9,2%	-
	>60 лет	9/5,1%	21/24,1%	4/9,1%
Средний срок поступления в стационар		4,5 ± 0,4 дня болезни	2,8 ± 0,1 дня болезни	3,4 ± 0,2 дня болезни
Средний возраст		32,0 ± 1,3 года	40,4 ± 2,4 года	26,7 ± 2,3 года

заболевания, а также — осложненного и неосложненного течения гриппа.

Материалы и методы исследования

Обследовано 176 больных гриппом А (H1N1)pdm09, 87 больных гриппом

А (H3N2) и 44 больных гриппом В со среднетяжелой формой заболевания, поступавших в ИКБ № 1 ДЗ г. Москвы в 2009–2013 гг. Характеристика больных среднетяжелой формой гриппа, вызванного разными типами/субтипами вируса, представлена в табл. 1.

¹ Контактная информация:
dudinakr@mail.ru

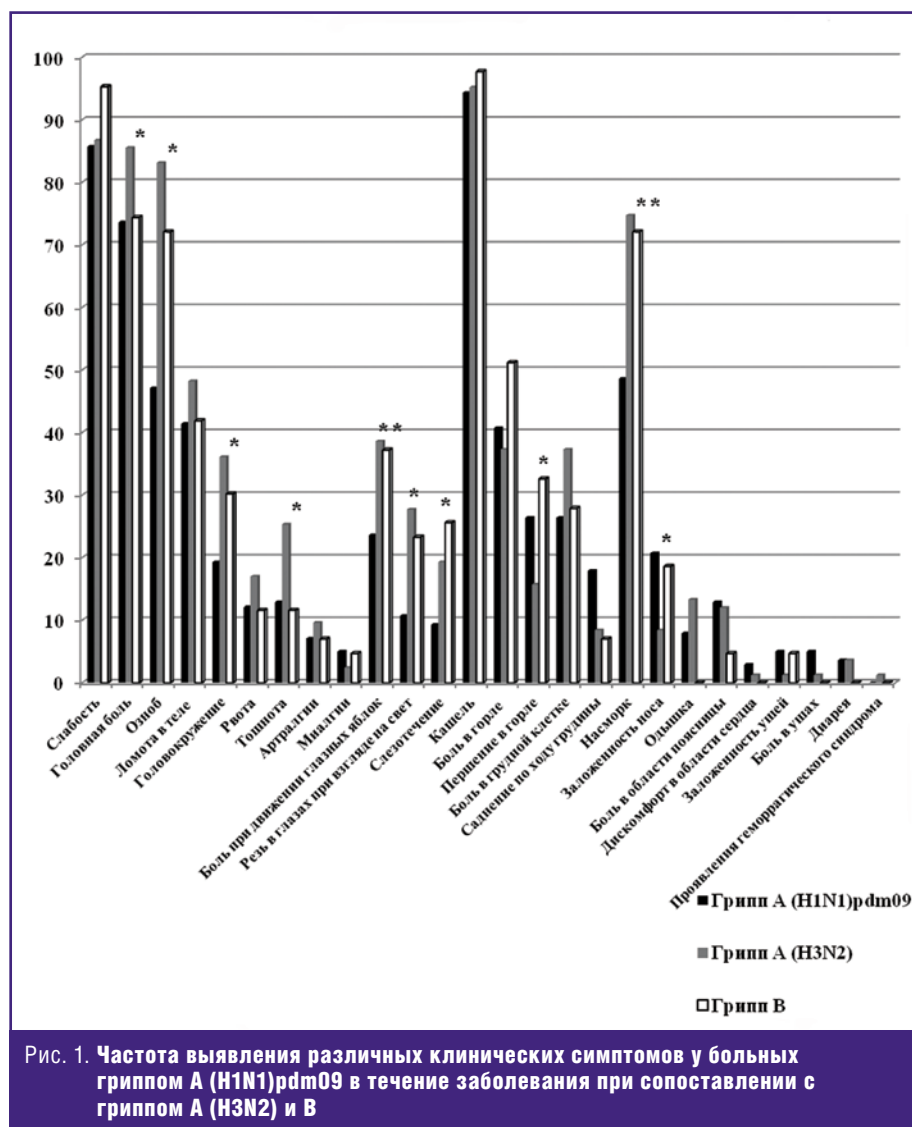


Рис. 1. Частота выявления различных клинических симптомов у больных гриппом А (H1N1)pdm09 в течение заболевания при сопоставлении с гриппом А (H3N2) и В

Все больные находились на стационарном лечении и получали этиотропную и патогенетическую терапию. Согласно временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А/Н1N1» (информационное письмо № 24–0/10/1–5039 от 25 августа 2009 г. (в редакции от 03 ноября 2009 г.)), больные, поступавшие в стационар в эпидсезон 2009–2010 гг. в состоянии средней тяжести с клинической картиной гриппа, получали одну из схем противовирусной терапии (монотерапия осельтамивиром (Тамифлю) или Ингавирином, либо комбинированная терапия Арбидолом в сочетании с Кагоцелом). В эпидсезоны 2010–2011, 2011–2012 и 2012–2013 гг. пациенты со среднетяжелой формой гриппа получали один из следующих противовирусных препаратов, согласно инструкции к их применению: осельтамивир

(Тамифлю), Ингавирин, Арбидол, Эргоферон или Кагоцел.

Для определения в клетках эпителия носоглотки больных генетического материала вирусов гриппа А (H3N2), гриппа А (H1N1)pdm09, гриппа В, применялся метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). При наличии кашля и/или лихорадки всем пациентам проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Результаты и их обсуждение

Группы больных гриппом, вызванным разными типами/субтипами вируса, при среднетяжелой форме заболевания были не совсем равнозначны по половозрастному составу. Так, если среди больных гриппом А, вызванным разными субтипами возбудителей, соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковым, то среди больных гриппом В преобладали мужчины. Во всех группах

больных гриппом были преимущественно лица молодого возраста: при гриппе А (H1N1)pdm09 и гриппе В — 15–29 лет (57,4% и 79,5% соответственно), при гриппе А (H3N2) — 15–39 лет (57,4%). Интересно, что только при гриппе А (H3N2) почти четверть пациентов была в возрасте старше 60 лет.

Сравнительный анализ клинической симптоматики гриппа, вызванного разными типами/субтипами вируса, представлен на рис. 1.

Основные клинические симптомы, характерные для гриппозной инфекции, встречались при инфицировании всеми субтипами. Однако, как видно из рис. 1, в группе больных А (H1N1)pdm09 головная боль и заложенность носа встречались достоверно чаще, чем в группе А (H3N2) ($p = 0,04$ и $p = 0,02$ соответственно). В то же время в группе больных гриппом А (H3N2) достоверно чаще регистрировались озноб, головокружение, тошнота, боль при движении глазных яблок, резь в глазах при взгляде на свет, слезотечение и насморк по сравнению с группой А (H1N1)pdm09 ($p < 0,05$). В группе больных гриппом В достоверно чаще отмечались озноб, резь в глазах при взгляде на свет, слезотечение и насморк по сравнению с группой А (H1N1)pdm09 ($p < 0,05$) и достоверно чаще встречалось першение в горле по сравнению с группой больных гриппом А (H3N2). Таким образом, проявления интоксикационного синдрома выявлялись достоверно чаще у больных гриппом А (H3N2) и В, по сравнению с больными гриппом А (H1N1)pdm09, у которых на первое место выступали симптомы катарального синдрома. Данное обстоятельство затрудняет дифференциальный диагноз гриппа А (H1N1)pdm09 с острыми респираторными заболеваниями другой этиологии.

Продолжительность основных клинических симптомов у больных гриппом А (H1N1)pdm09, А (H3N2) и В показаны на рис. 2.

На представленном рисунке видно, что во всех трех группах у больных гриппом из катаральных проявлений наиболее длительно сохранялся кашель ($7,3 \pm 0,4$, $6,2 \pm 0,3$ и $6,6 \pm 0,5$ соответственно), а из симптомов интоксикации самым продолжительным была слабость ($5,1 \pm 0,3$, $5,2 \pm 0,3$ и $5,4 \pm 0,3$ соответственно). Таким образом, средняя продолжительность основных клинических симптомов в группах больных гриппом А (H1N1)pdm09, А (H3N2) и В отличалась не более чем на 1 день.

Была проанализирована частота регистрации определенных диапазонов температуры тела в первый день заболевания ($< 37^{\circ}\text{C}$, $37\text{--}37,4^{\circ}\text{C}$, $37,5\text{--}37,9^{\circ}\text{C}$, $38\text{--}38,5^{\circ}\text{C}$, $38,6\text{--}39,0^{\circ}\text{C}$, $39,1\text{--}40^{\circ}\text{C}$, $> 40^{\circ}\text{C}$). У 70% пациентов больных гриппом, вызванным различными штаммами, температурная реакция регистрировалась в диапазоне $38,0\text{--}40,0^{\circ}\text{C}$, у 7% — более 40°C . Достоверных отличий по выраженности температурной реакции в первый день болезни у больных гриппом А (H1N1)pdm09, А (H3N2) и В выявлено не было, как и не установлено отличий по максимальным значениям температуры тела в течение заболевания.

Проанализировав наличие и длительность основных клинических симптомов, выраженность температурной реакции в первый день болезни, а также значения максимальной температуры тела в течение всего заболевания, можно сделать вывод, что при среднетяжелом течении гриппа на основании клинической картины невозможно заподозрить, каким типом или субтипом вируса вызван инфекционный процесс.

Особый интерес представлял вопрос о влиянии сопутствующей патологии на среднетяжелое течение гриппа, вызванного разными типами/субтипами вируса. В группе больных гриппом А (H1N1)pdm09 почти четверть пациентов имела сопутствующую патологию (42/176, 23,9%), при гриппе А (H3N2) и гриппе В процент таких больных был несколько меньшим (14/87, 16,1% и 3/44, 6,8% соответственно). Среди больных гриппом А (H1N1)pdm09 достоверно чаще преобладали сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой (ИБС, артериальная гипертензия) и эндокринной систем (сахарный диабет 2-го типа, ожирение 2–4 ст.), по сравнению с больными гриппом А (H3N2) (17/176, 9,7% и 7/87, 8% соответственно, $p = 0,048$). В трех группах больных гриппом по частоте выявления заболеваний ЛОР-органов (хронический ринит, хронический синусит, хронический тонзиллит, 1,1–2,8%), дыхательной системы (бронхиальная астма, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктатическая болезнь, 4,0–4,6%), желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь, 1,1–5,2%), мочевыделительной системы (хронический гломерулонефрит, хронический

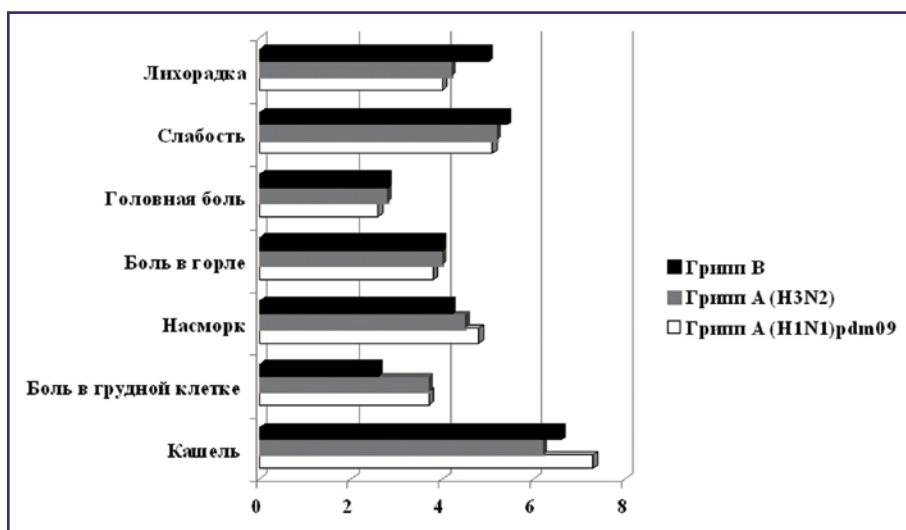


Рис. 2. Продолжительность симптомов у больных гриппом А (H1N1)pdm09, А (H3N2) и В

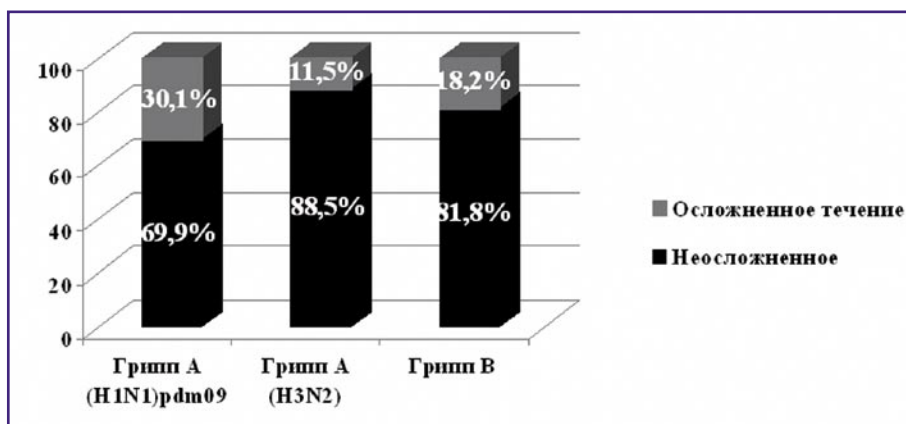


Рис. 3. Частота осложнений у больных среднетяжелой формой гриппа, вызванного разными типами/субтипами вируса

пиелонефрит, мочекаменная болезнь, 1,2–3,4%) достоверных различий не выявлено. При гриппе В сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы не отмечалась. Обращает на себя внимание тот факт, что патология эндокринной системы встречалась только при гриппе А (H1N1)pdm09, при этом среди всех пациентов с наличием каких-либо сопутствующих заболеваний она регистрировалась в 38,1% (16/42) случаев.

Из 17 больных гриппом А (H1N1)pdm09 с наличием патологии сердечно-сосудистой системы развитие осложнений наблюдалось почти у половины пациентов (47,1%). Аналогичная картина наблюдалась и у больных с патологией эндокринной системы, так, среди 16 пациентов частота развития осложнений достигла 43,8%. Полученные данные позволяют высказать предположение о том, что заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем являются факторами

риска осложненного течения гриппом А (H1N1)pdm09.

Учитывая данное обстоятельство, была проанализирована частота развития осложнений у больных гриппом среднетяжелого течения, вызванного разными типами/субтипами вируса. Соотношение общего числа осложнений, наблюдаемых в анализируемых группах больных гриппом, представлено на рис. 3.

Как следует из рисунка, в большинстве случаев в трех группах больных гриппом регистрировалось неосложненное течение заболевания. В то же время частота осложнений при гриппе А (H1N1)pdm09 в 1,6–2,6 раза превышала таковую при гриппе А (H3N2) и В.

Самым частым осложнением у больных среднетяжелой формой гриппа, вызванного А (H1N1)pdm09, А (H3N2) и В, была пневмония (36/53 — 67,9%, 4/10 — 40% и 1/8 — 12,5% соответственно), которая была диагностирована у больных при поступлении

Таблица 2

Информативность показателей клинического и биохимического анализов крови у больных гриппом А (H1N1)pdm09 при наличии и отсутствии пневмонии

Показатели		Больные без пневмонии n = 140	Больные с пневмонией n = 36	p
Гемограмма	Эритроциты, $10^3/\text{мл}^3$	4,6 (3,5–6,3)	4,7 (3,6–5,5)	0,200
	Гемоглобин, г/дл	144,8 (72,0–196,0)	142,0 (63,0–170,0)	0,484
	Тромбоциты, $10^3/\text{мл}^3$	193,1 (80,0–425,0)	196,8 (95,0–570,0)	0,124
	Сегментоядерные нейтрофилы, %	70,5 (22,0–93,0)	78,0 (48,0–88,0)	0,466
	Лимфоциты, %	18,1 (2,0–64,0)	16,8 (5,0–37,0)	0,069
Биохимический анализ	АСТ, мкмоль/л	35,1 (13,0–84,0)	44,9 (12,0–177,0)	0,256
	АЛТ, мкмоль/л	27,2 (10,0–88,0)	29,8 (10,0–92,0)	0,239
	Мочевина, ммоль/л	5,0 (2,7–11,0)	6,6 (2,8–10,7)	0,746
	Креатинин, ммоль/л	75,6 (48,0–111,0)	87,7 (58,0–171,0)	0,333
	Глюкоза, ммоль/л	5,3 (3,5–9,3)	6,9 (4,4–18,0)	0,691

Примечание. n — число больных в группе; p — вероятность различий между группами.

в стационар. Другими осложнениями были у исследуемых больных острый бронхит, острый синусит, обострение хронического бронхита, бронхиальной астмы, евстахиит, ангина, инфекция мочевыводящих путей. Достоверно чаще регистрируются осложнения при гриппе А (H1N1)pdm09, по сравнению с гриппом А (H3N2) и гриппом В.

Учитывая тот факт, что пневмония была наиболее часто встречающимся осложнением у больных гриппом А (H1N1)pdm09, в дальнейшем был проведен сравнительный анализ клинко-лабораторной картины у больных среднетяжелой формой пандемического гриппа, осложненного и не осложненного пневмонией.

Среди 176 больных среднетяжелой формой гриппа А (H1N1)pdm09 пневмония диагностирована у 36 (20,5%) пациентов, среди которых было 25 мужчин и 11 женщин. Средний возраст составил $40,7 \pm 2,3$ года. Пациенты с гриппом А (H1N1)pdm09, осложненным пневмонией, поступали на $6,1 \pm 0,6$ дня болезни (с 1-го по 18-й день). У всех больных наличие пневмонии было подтверждено при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, при этом в большинстве случаев регистрировалось одностороннее поражение легких (24/36; 66,7%), двухсторонний процесс отмечался у 33,3% (12/36) пациентов. Из 36 больных с пневмонией сопутствующая патология отмечалась у 15 человек (41,7%), при этом примерно у половины пациентов (53,3%) наблюдалось сочетание нескольких

заболеваний, относящихся как к одной, так и к разным системам органов. Как и для группы гриппа А (H1N1)pdm09 в целом, у этих больных преобладала сопутствующая патология сердечно-сосудистой (22,2%) и эндокринной (19,4%) систем.

Методом дискриминантного анализа устанавливалось информативное значение каждого из перечисленных факторов (пол, возраст, сопутствующая патология) на развитие пневмонии. Отдельно выявлялась диагностическая информативность клинических симптомов, показателей клинического и биохимического анализов крови. Степень такой информативности оценивалась по абсолютной величине стандартизированного канонического коэффициента дискриминантной функции. Как показал дискриминантный анализ, пол и возраст оказывали влияние на развитие пневмонии: у больных гриппом А (H1N1)pdm09 мужского пола пневмония развивалась чаще, чем у женщин, и это различие носило достоверный характер. Однако при сопоставлении с подгруппой больных без пневмонии это различие утрачивало достоверный характер ($F = 2,279$; $p = 0,124$) и не позволяет относить такой признак, как пол, к числу факторов риска развития пневмонии. Основные различия по соотношению возрастных групп у больных гриппом А (H1N1)pdm09 при наличии и отсутствии пневмоний касаются лиц моложе 50 лет. Однако при межгрупповом сравнении эти различия пере-

стают быть достоверными ($F = 0,488$; $p = 0,486$).

При анализе клинических симптомов не выявлено достоверных различий в их частоте, длительности и степени выраженности при среднетяжелой форме гриппа А (H1N1)pdm09 с наличием или отсутствием пневмонии. В связи с этим невозможно использовать клиническую симптоматику в качестве прогностического/диагностического критерия развития такого осложнения гриппа, как пневмония.

В табл. 2 представлены показатели клинического и биохимического анализов крови у больных гриппом А (H1N1)pdm09 при наличии и отсутствии пневмонии на момент поступления в стационар.

Как видно из таблицы, не выявлено клинически значимых различий в профилях лабораторных показателей при среднетяжелой форме гриппа А (H1N1)pdm09, осложненного и неосложненного пневмонией. Несмотря на то, что средние показатели общего анализа крови в группе больных с пневмонией находились в пределах нормы, у 11/36 (30,6%) больных регистрировался лейкоцитоз от $9,5$ до $20,9 \times 10^3/\text{мл}$; лейкопения 1-й степени тяжести (от $3,0$ до $3,8 \times 10^3/\text{мл}^3$) отмечалась у 3/36 (8,3%); тромбоцитопения 1-й степени тяжести (от 95 до $178 \times 10^3/\text{мл}^3$) регистрировалась у 20/36 (55,6%) пациентов. У 3 больных отмечалось сочетание лейкопении и тромбоцитопении. Лимфоцитоз, характерный для типичного течения

вирусной инфекции, не был выявлен ни у одного больного.

В группе больных гриппом А (H1N1)pdm09, гриппом А (H3N2), гриппом В, у которых заболевание протекало в среднетяжелой форме, преобладали лица в возрасте от 15 до 39 лет. Аналогичные данные были получены и другими авторами как в России, так и за рубежом [1–3]. Среди наблюдаемых групп больных со среднетяжелым течением гриппа преимущественно отмечались осложнения со стороны нижних отделов дыхательных путей. Наибольшая частота развития осложнений была выявлена у больных гриппом А (H1N1)pdm09 — 30,1% (53/176), из них в 67,9% случаев регистрировалась пневмония. Анализ клинко-лабораторной картины показал, что по клиническому симптомам грипп А (H1N1)pdm09 практически не отличается от заболеваний, вызванных как другими типами/субтипами вируса гриппа, так и от острых респираторных заболеваний другой этиологии, что согласуется с данными других авторов [4]. Кроме того, такой важный симптом пневмонии, как кашель, теряет свою диагностическую ценность при гриппе А (H1N1)pdm09,

поскольку у подавляющего большинства больных этот симптом присутствует вне зависимости от наличия/отсутствия пневмонии в сочетании с температурной реакцией организма.

Заключение

Сравнительный анализ клинко-лабораторной картины гриппа, вызванного разными типами/субтипами вируса, показал, что она сопоставима при среднетяжелой форме гриппа А (H1N1)pdm09, А (H3N2) и В. В то же время достоверно чаще регистрировались осложнения при гриппе А (H1N1)pdm09 по сравнению с гриппом А (H3N2) и гриппом В, причем в большинстве случаев выявлялась пневмония. На основе клинко-лабораторных данных при среднетяжелой форме гриппа А (H1N1)pdm09 не удалось выявить факторов, ассоциированных с развитием пневмонии на ранних этапах заболевания, в том числе и не оказывали влияния пол и возраст пациента. На основании клинических данных можно только предположить, что одним из факторов риска развития пневмонии при гриппе А (H1N1)pdm09 может служить наличие у пациента сопутствующих заболеваний

сердечно-сосудистой и эндокринной систем, в связи с чем данная категория пациентов, в первую очередь, нуждается в проведении профилактических мероприятий, в том числе вакцинации. ■

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-5855.2014.7).

Литература

1. Авдеев С. Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа А/H1N1 // Пульмонология. 2010. Приложение: грипп А/H1N1.
2. Киселев О. И., Цыбалова Л. М., Покровский В. И. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. М.: Медицинское информационное агентство, 2012., 496 с.
3. Jain S., Kamimoto L., Bramley A. M. et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009 // N Engl J Med. 2009; 361: 1935–1344.
4. Свистунова Н. В., Баранова И. П., Зыкова О. А., Федорова О. В. Сравнительный анализ клинических особенностей гриппа А (H1N1) и гриппа В у госпитализированных больных // Инфекционные болезни. 2013, т. 11, № 1, с. 27–32.

XIII КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОНИСТОВ РОССИИ «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» 11–13 декабря 2014 года

Российская академия Государственной службы при президенте РФ
Москва, проспект Вернадского, 84, 2 корпус

Организаторы:

Министерство здравоохранения РФ
Ассоциация педиатров-инфекционистов
Департамент здравоохранения г.Москвы
НП «Национальная Медицинская Палата»
Российская Академия Медицинских Наук
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» [РНИМУ] им.Н.И.Пирогова МЗ РФ
Союз педиатров России

Основные научные направления Конгресса:

1. Инфекционные заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта
2. Острые кишечные инфекции рота- и норовирусной этиологии
3. ВИЧ-инфекция у детей: эпидемиология, диагностика, лечение
4. Природно-очаговые инфекции
5. Лихорадка Западного Нила, новая среда обитания
6. Инфекционные заболевания центральной нервной системы
7. Инфекции семейства Herpesviridae
8. Стандарты оказания неотложной помощи детям с инфекционными заболеваниями
9. Инновационные методы диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней
10. Иммунореабилитация детей с инфекционными заболеваниями
11. Подготовка и повышение квалификации педиатров-инфекционистов
12. Иммунопрофилактика инфекционных болезней

В рамках Конгресса пройдет Школа клинического иммунолога, а также Конкурс молодых ученых в виде постерной сессии. В конкурсе могут принять участие лица до 35 лет.

Параллельно с заседанием Конгресса проводится Международная медицинская выставка современного медицинского оборудования, лекарственных препаратов и продуктов питания для детей.

По всем вопросам обращаться в организационный комитет Конгресса.

Контактные данные Организационного комитета
chinf-tezis@mail.ru

www.detinf.ru

Реклама

Профилактика и лечение инфекций с помощью бактериальных лизатов

Р. С. Фассахов, доктор медицинских наук, профессор

ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора, Казань

Резюме. Статья посвящена возможностям иммуномодулирующей терапии с использованием бактериальных лизатов в профилактике и лечении респираторных инфекций. Представлены данные об эффективности иммуномодулирующей терапии в педиатрической практике, а также у взрослых.

Ключевые слова: респираторные инфекции, иммуномодулирующая терапия, бактериальные лизаты.

Abstract. The article is devoted to the possibilities of immune-modulating therapy, using bacterial lysates in prevention and treatment of respiratory infections. The data on efficiency of immune-modulating therapy in pediatric practice, as well as in the adults, were presented.

Keywords: respiratory infections, immune-modulating therapy, bacterial lysates.

Респираторные инфекции традиционно занимают лидирующие позиции в общей картине заболеваемости как среди детей, так и взрослых. Терапевтические мероприятия при бактериальных инфекциях дыхательных путей (ДП) — это прежде всего антибиотики, в связи с неоправданно широким и нерациональным применением которых в последние десятилетия практическая медицина вынужденно сталкивается с такими серьезными проблемами, как растущая резистентность к возбудителям и рост разнообразных проявлений лекарственной аллергии. Традиционные подходы к профилактике инфекций ДП включают в себя вакцинацию (против гриппа среди вирусных инфекций и в настоящее время против пневмококка — среди бактериальных инфекций). В то же время спектр возбудителей существенно шире — это адено- и риновирусы, парагрипп и респираторно-синцитиальный вирус среди вирусных инфекций и *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и другие — среди бактериальных инфекций.

Совершенно очевидно, что спектр возбудителей инфекционных заболеваний дыхательных путей существенно шире имеющихся на сегодня возможностей для специфической иммунопрофилактики, в связи с чем проблема иммунокоррекции, направленной на повышение резистентности организма к широкому спектру инфекционных агентов, представляется несомненно актуальной.

Среди достаточно обширного списка препаратов с иммуномодулирующими свойствами особое место занимают иммуномодуляторы бактериального происхождения — так называемые бактериальные лизаты. Список зарегистрированных в России препаратов этой группы включает в себя препараты как местного (Имудон, ИРС 19, Рибомунил), так и системного (Бронхо-Ваксом, Бронхо-мунал и др.) действия. Отдельные препараты являются по сути дженериковыми, по составу повторяют швейцарский препарат Бронхо-Ваксом. Основополагающая доказательная база по эффективности и безопасности получена при использовании Бронхо-Ваксома. Но более важно то, что, к сожалению, для большинства препаратов из этой группы доказательная база по эффективности и безопасности не соответствует современным требованиям.

Наиболее изученным среди бактериальных лизатов на сегодня является препарат Бронхо-Ваксом (БВ), что связано с длитель-

ным временем использования (на рынке с 1979 г.), а также тем, что препарат зарегистрирован и применяется в 69 странах мира.

В состав БВ входят *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, среди которых *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* относятся к «частым» возбудителям и (выявляются в 30–50% случаев инфекций ДП), а *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus* — к «менее частым» (выявляются в 10–15% случаев).

В настоящему времени достаточно подробно исследованы механизмы иммуномодулирующего действия БВ, а в многочисленных многоцентровых плацебо-контролируемых клинических исследованиях получены убедительные данные о его эффективности в профилактике и лечении острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей как у детей, так и у взрослых.

Механизмы иммуномодулирующего эффекта БВ

Бактериальные иммуномодуляторы для системного применения (БВ в их числе), в отличие от вводимых парентерально вакцин, при пероральном приеме проходят естественным путем. Всасываясь в кишечнике, они стимулируют ассоциированную с желудочно-кишечным трактом лимфоидную ткань, с последующей стимуляцией иммунного ответа на уровне слизистых, в том числе дыхательных путей. Суммируя результаты многочисленных исследований *in vivo* и *in vitro* [1–8], иммуномодулирующее действие БВ связано с:

- активацией Th1-ответа, проявляющейся в повышении продукции интерферон-гамма;
- подавлением Th2-ответа (снижение продукции интерлейкина (ИЛ) ИЛ-4 и уровня IgE-антител);
- повышением активности макрофагов и моноцитов (повышение продукции ИЛ-6, ИЛ-11 и ИЛ-12);
- увеличением продукции антител (повышение уровней секреторного IgA, а также IgA, IgM и IgG (IgG4) в сыворотке крови);
- активацией фагоцитоза (повышение продукции NO, супероксид-аниона, экспрессии рецепторов адгезии);
- повышением активности NK клеток.

Эффективность БВ в профилактике и лечении острых и рецидивирующих инфекций ДП у детей

J. P. Collet и соавт. [9] изучали эффективность БВ как средства первичной профилактики инфекций верхних ДП у 423 органи-



зованных детей в возрасте старше 6 месяцев 3-месячный курс терапии снизил риск развития верхних ДП на 48%. J. Рауре [10] оценивали эффективность БВ у 116 детей и подростков в возрасте от 6 месяцев до 19 лет с рецидивирующими (не менее трех за предшествующие терапии 6 месяцев) инфекциями верхних ДП. Через 3 месяца от начала терапии частота инфекций дыхательных путей в группе БВ была на 30,5% ниже, чем в группе плацебо, а уже через 6 месяцев (3 месяца терапии и 3 месяца последующего наблюдения) частота инфекций ДП в группе получавших терапию БВ снизилась на 49% по сравнению с группой плацебо. Также стоит отметить, что в группе БВ % пациентов ни разу не перенесших респираторной инфекции за период наблюдения составил 39,5% (см. рис.). Авторы отметили лучшие результаты терапии у детей младше 6 лет.

В настоящее время исследования были продолжены уже на более высоком доказательном уровне. Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования в Мексике продемонстрировали снижение частоты инфекций верхних ДП на 52% и 38% по сравнению с принимавшими плацебо [11, 12]. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Германии и Швейцарии, оценивали эффективность БВ у 220 детей в возрасте от 3 до 8 лет, страдающих рецидивирующими инфекциями верхних ДП [13]. Пациенты получали препарат по следующей схеме: по 1 капсуле 1 раз в день в течение 1 месяца, затем 3 десятидневных курса БВ в течение 3-го, 4-го и 5-го месяцев исследования. Диагноз инфекций ДП ставили при наличии как минимум двух из перечисленных ниже проявлений: ринит, фарингит, кашель, боли в горле, лихорадка $\geq 38,5^\circ\text{C}$, или назначенных по поводу инфекций верхних ДП антибиотиков. Терапия БВ на 16% снижала ($p < 0,05$) количество рецидивов инфекций верхних ДП по сравнению с плацебо. Более выраженный терапевтический эффект отмечен среди больных с тремя и более рецидивами. Отмечена высокая сопоставимая с плацебо безопасность и хорошая переносимость препарата.

Анализ результатов исследований по эффективности иммуностимуляторов в профилактике инфекций ДП у детей, проведенный Кохрейновским институтом, включил в себя 34 плацебо-контролируемых исследования, 6 из которых были отнесены к категории А (4 из 6 — изучение БВ), и подтвердил профилактическую роль бактериальных лизатов в предупреждении инфекций ДП и показали, что БВ достоверно снижает частоту РИ у детей группы ЧБД на 36% в сравнении с плацебо [14].

Эффективность БВ в профилактике обострений ХОБЛ и других инфекций дыхательных путей у взрослых

Эффективность бактериальных лизатов у взрослых детально исследована в терапии хронического бронхита и хрониче-

ской обструктивной болезни легких (ХОБЛ), заболеваниях носа и пазух, а также в пилотных проектах среди групп риска.

Хронический бронхит

Рандомизированное клиническое исследование (РКИ), в котором участвовало 354 пожилых пациента, проживающих в пансионатах для престарелых, показало, что применение БВ привело к снижению инфекций нижних ДП на 28%, в том числе на 40% снизилось количество случаев острого бронхита. В течение 6 месяцев исследования у большинства больных в группе получавших терапию не регистрировалось заболеваний острым бронхитом, а также снизилось количество назначенных антибиотиков [15]. Сокращение сроков клинических проявлений и продолжительности лихорадки ($p < 0,001$) у больных острым бронхитом, получавших БВ, а также снижение потребности в антибиотиках ($p < 0,05$) отмечено и в РКИ Svorisces с соавт. [16]. Анализ иммунограмм показал сохранение повышенных показателей уровня сывороточного IgA и количества Т-лимфоцитов даже через 3 месяца после разрешения обострения, что было расценено авторами как проявление иммуномодулирующего эффекта БВ.

Положительный эффект БВ у больных хроническим бронхитом был подтвержден в исследовании M. Solè с соавт. [17]: у получавших БВ пациентов достоверно реже развивались обострения заболевания ($p = 0,014$), причем эффект был более выражен среди курящих пациентов с двумя и более обострениями хронического бронхита в анамнезе ($p < 0,001$).

Хроническая обструктивная болезнь легких

Применение БВ оказывало значимое положительное влияние и на тяжелые обострения ХОБЛ, существенно снижая как риск госпитализации (16,2% среди принимавших БВ по сравнению с 23,2%), так и продолжительность: общее количество дней госпитализации составило на протяжении 6 месяцев исследования 287 дней в группе получавших БВ по сравнению с 642 в группе получавших плацебо (количество участников исследования — 381 пациент с ХОБЛ) [19].

Результаты исследования эффективности БВ, доложенные на Конгрессе Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) в 2011 году, показали, что количество больных, перенесших 2 и более обострения, снизилось на 37% [20], а антибактериальная терапия требовалась значительно реже, чем в группе плацебо (37,0% и 63% соответственно, $p < 0,05$).

В последней редакции Международного согласительного документа по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) одним из основных направлений терапии является профилактика обострений, а современная классификация ХОБЛ включает в себя как компонент количество обострений за предыдущий год. Включение в терапевтические схемы больных ХОБЛ некоторых современных препаратов (в частности, рофлумиласта) показано только группам больных с частыми обострениями. Исходя из этого, представленные выше данные об эффективности БВ в профилактике обострений ХОБЛ представляют, на наш взгляд, особый интерес.

Хронический синусит

Назначение БВ больным с хроническим гнойным синуситом (284 пациента старше 16 лет) привело к достоверному снижению симптомов заболевания ($p < 0,001$) через 6 месяцев терапии, отмечено также достоверное уменьшение количества рецидивов заболевания среди получавших препарат по сравнению с плацебо ($p < 0,01$) [21].

Результаты этого и других исследований по использованию БВ при инфекциях верхних ДП позволили включить препарат в Европейские рекомендации по лечению риносинусита и полипоза носа, European position paper on rhinosinusitis

(EPOS) 2012 года: «Бронхо-Ваксом — единственный иммуномодулятор, который рекомендован в качестве дополнения к стандартной терапии хронического риносинусита, не сопровождающегося полипами» (уровень доказательности A) [22].

Клинические исследования в группах риска

Среди групп пациентов, для которых иммуномодулирующая терапия является жизненно необходимой, — больные с иммунодефицитными состояниями. Присоединение респираторных инфекций на фоне серьезного основного заболевания представляет существенный риск для этих пациентов. В связи с этим возможность профилактики инфекций ДП с помощью бактериальных лизатов представляется весьма перспективной. Результаты первых пилотных проектов в этом направлении представлены ниже.

Одной из серьезных проблем современной медицинской науки является ВИЧ-инфекция. Наряду с традиционными для этой патологии проявлениями (туберкулез, пневмоцистная пневмония и др.) отмечена более высокая частота встречаемости ХОБЛ [23], а также повышенная частота сезонных инфекций ДП. Пилотное исследование с включало 130 ВИЧ-положительных пациентов в возрасте 35–77 лет с высоким риском инфекций ДП, включая ХОБЛ, синусит, синусит + отит и их комбинации, находившихся на антиретровирусной терапии. Сравнивались показатели заболеваемости у тех же пациентов до и после терапии, продолжительность исследования оставила 6 лет.

Выявлено существенное снижение частоты респираторных инфекций, а также затрат на антибиотики (количество курсов которых снизилось с 297 до 55), а также количества госпитализаций, связанных с обострениями инфекций ДП (с 23 до 6) на фоне увеличения числа CD4⁺ Т-лимфоцитов [24].

Эффективность БВ в профилактике респираторных инфекций была подтверждена и в пилотных исследованиях среди других групп риска: пациентов, находящихся на гемодиализе [25], и у больных с аутоиммунным нефротическим синдромом, получающих иммуносупрессивную терапию [26].

Заключение

Инфекции верхних дыхательных путей являются актуальной проблемой как у детей, так и среди взрослых пациентов, в том числе среди больных с ХОБЛ и других групп риска. Перспективным подходом к профилактике и терапии инфекций ДП является применение бактериальных лизатов. БВ как представитель этой группы препаратов обладает наиболее обширной доказательной базой, что позволяет рекомендовать его в качестве иммуномодулирующего препарата как во взрослой, так и детской практике. ■

Литература

- Emmerich B., Emslander H. P., Milatovic D., Hallek M., Pachmann K. Effects of a bacterial extract on local immunity of the lung in patients with chronic bronchitis // *Lung*. 1990; 168: 726–731.
- Puigdollers J. M., Serna G. R., Hernandez del Rey I., Barruffet M. T., Torroella J. J. Immunoglobulin production in man stimulated by an orally administered bacterial lysate // *Respiration*. 1980; 40: 142–149.
- Bessler W. G. The bacterial extract Broncho-Vaxom protects against respiratory infections — in vivo and in vitro studies. In: *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education* (A. Méndez-Vilas, Ed.), 2013.
- Mauel J., Van Pham T., Kreis B., Bauer J. Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages // *Int. J. Immunopharmacol.* 1989; 11: 637–645.
- Bowman L. M., Holt P. G. Selective enhancement of systemic Th1 immunity in immunologically immature rats with an orally administered

- bacterial extract // *Infect. Immun.* 2001; 69: 3719–3727.
- Zelle-Rieser C., Ramoner R., Bartsch G., Thurnher M. A clinically approved oral vaccine against pneumotropic bacteria induces the terminal maturation of CD83+immunostimulatory dendritic cells // *Immunol. Lett.* 2001; 76: 63–67.
- Duchow J., Marchant A., Delville J. P., Schandene L., Goldman M. Upregulation of adhesion molecules induced by Broncho-Vaxom® on phagocytic cells // *Int J Immunopharmacol.* 1992; 14: 761–766.
- Mauel J., Van Pham T., Kreis B., Bauer J. Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine Macrophages // *Int J Immunopharmacol.* 1989; 11: 637–645.
- Collet J. P., Ducruet T., Kramer M. S. et al. Stimulation of non-specific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers // *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12: 648–652.
- Paupe J. Immunotherapy with an oral bacterial extract (OM-85 BV) for upper respiratory infections // *Respiration*. 1991; 58: 150–154.
- Jara-Pérez J., Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial // *Clin Ther.* 2000; 22: 748–759.
- Gutiérrez-Tarango M. D., Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months // *Chest*. 2001; 119: 1742–1748.
- Schaad U. B., Mütterlein R., Goffin H. On behalf of the BV-child study group. Immunostimulation with OM-85 in children with acute recurrent infections of the upper respiratory tract // *Chest*. 2002; 122: 2042–2049.
- Del-Rio-Navarro B. E., Espinosa-Rosales F. J., Flénady V., Sienna-Monge J. J. L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review) // *The Cochrane Library*. 2011, Issue 6.
- Orcel B., Delclaux B., Baud M. et al. Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis // *Eur Respir J.* 1994, 7 (3): 446–452.
- Cvorisec B., Ustari M., Pardon R., Palecek I., Stipic-Markovic A., Zimic B. Oral immunotherapy of chronic bronchitis: a double-blind placebo-controlled multicentre study // *Respiration*. 1989, 55 (3): 129–135.
- Solèr M., Mütterlein R., Cozma G. Swiss-German OM-85 Study Group: Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease // *Respiration*. 2007, 74: 26–32.
- Debbas N., Derenne J. P. Preventive effects of an immunostimulating product on recurrent infections of chronic bronchitis in the elderly // *Lung*. 1990. 168 (Suppl): 737–740.
- Collett J. P., Shapiro P., Ernst P. et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant // *Am J Respir Crit Care Med.* 1997, 156 (6): 1719–1724.
- Tang H., Fang Z., Xiu Q. On behalf of the Broncho-Vaxom Study Group (Shanghai, China): Efficacy and safety of bacterial lysates in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation, ERS Annual Congress. 2011. Abstract 3358.
- Heintz B. et al. Clinical efficacy of OM-85 in adult patients with chronic purulent sinusitis: a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study // *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1989; 27: 530–534.
- Fokkens W. J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. a summary for otorhinolaryngologists // *Rhinology* 2012; 50: 1–12.
- Crothers K. Chronic obstructive pulmonary disease in patients who have HIV infection // *Clin Chest Med.* 2007; 28: 575–587.
- Amedeo Capetti et al. Four years of immunization with OM-85 BV to prevent respiratory infections in HIV+ patients *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013, 9: 9, 1849–1851.
- Tielemans C. et al. Efficacy of oral immunotherapy on respiratory infections in hemodialysis patients: a double-blind, placebo-controlled study // *Clin Nephrol.* 1999; 51: 153–160.
- Zhang M. et al. Prevention of infection in immunosuppressive patients with autoimmune nephrosis by using an immunostimulating bacterial lysate Broncho-vaxom // *Hum Vacc Immunother.* 2012; 8: 1802–1807.

Особенности тяжелого течения гриппа А (H1N1)pdm09 с различными исходами

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

Н. О. Бокова*, кандидат медицинских наук

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

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

Г. Н. Кареткина*, кандидат медицинских наук

И. П. Балмасова*, доктор медицинских наук

Е. И. Келли**

Н. А. Малышев**, доктор медицинских наук, профессор

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

** ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ, Москва

Резюме. Установлено, что мужской пол и наличие микст-инфекции с другими возбудителями острого респираторного заболевания являются факторами риска тяжелого течения гриппа А (H1N1)pdm09, а сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем являются факторами риска развития летального исхода.

Ключевые слова: грипп А (H1N1)pdm09, тяжелая форма, факторы риска, летальный исход.

Abstract. It was established that the male sex and the presence of mixed infections with other pathogens of acute respiratory disease are risk factors of severe influenza A (H1N1)pdm09, and related cardiovascular and endocrine systems are risk factors for fatal outcome in severe form of the disease.

Keywords: influenza A (H1N1)pdm09, severe form, risk factors, fatal outcome.

В большинстве случаев грипп А (H1N1)pdm09 протекает в среднетяжелой форме. Однако у лиц, относящихся к группам риска, заболевание может протекать тяжело, с развитием осложнений. К группам риска тяжелого течения заболевания относятся: беременные женщины, особенно в III триместре беременности, женщины, находящиеся в послеродовом периоде (в течение первых двух недель), возраст (менее двух лет и старше 65 лет), пациенты с избыточной массой тела (индекс массы тела ≥ 35), а также с наличием сопутствующей хронической патологии (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, неврологические и онкологические заболевания, болезни крови, хроническая алкогольная интоксикация) [1]. Помимо

сопутствующей патологии, некоторые авторы включали в группу риска пациентов с заболеваниями мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта, крови, реципиентов трансплантата почки и костного мозга [2–4]. Тяжелое течение гриппа А (H1N1)pdm09 с летальным исходом в 2009 г. наблюдалось в 0,4% от всех заболевших в мире, в то время как во время пандемии 1918–1920 гг. — в 2,4% случаев [5, 6], что, по всей видимости, было обусловлено развитием вторичной бактериальной пневмонии, осложнившей течение гриппа в 1918–1920 гг. на фоне отсутствия антибактериальной терапии. По данным литературы, у 49–72% больных гриппом А (H1N1)pdm09, поступивших в отделения реанимации и интенсивной терапии, был диагностирован острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [7, 8], летальность при котором составляла от 17% до 46% [9].

Материалы и методы исследования

Среди наблюдаемых нами 392 больных в эпидсезоны с 2009 по 2013 гг.

тяжелое течение, в том числе с летальным исходом, отмечалось при гриппе А (H1N1)pdm09 и не регистрировалось при гриппе А (H3N2) и гриппе В. В связи с чем была проанализирована клинико-лабораторная картина у больных тяжелой формой гриппа А (H1N1)pdm09 с различными исходами. Наличие беременности было критерием исключения из исследования.

В исследование включено 47 больных тяжелой формой гриппа А (H1N1)pdm09, находившихся на лечении в различных стационарах г. Москвы в разные эпидсезоны. Группа сравнения была представлена пациентами со среднетяжелой формой гриппа А (H1N1)pdm09 (n = 176). Тяжелая форма гриппа А (H1N1)pdm09, закончившаяся выздоровлением, отмечалась у 14 из 47 больных (29,8%), среди которых было 9 мужчин и 5 женщин. Средний возраст составил $39 \pm 3,1$ года. Пациенты поступали на $4,6 \pm 0,6$ дня болезни (со 2-го по 9-й день). Своевременно этиотропную терапию (осельтамивир, Ингавирин; Арбидол в сочетании с Кагоцелом) гриппа получили только 2 (14,3%), пациента, кото-

¹ Контактная информация:
dudinakr@mail.ru

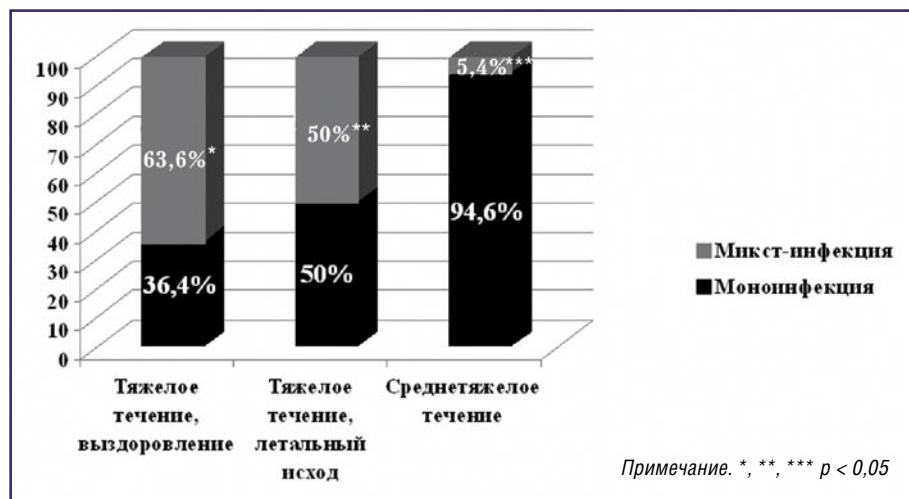


Рис. 1. Частота микст-инфекции при гриппе А (H1N1)pdm09 разной степени тяжести и с разными исходами

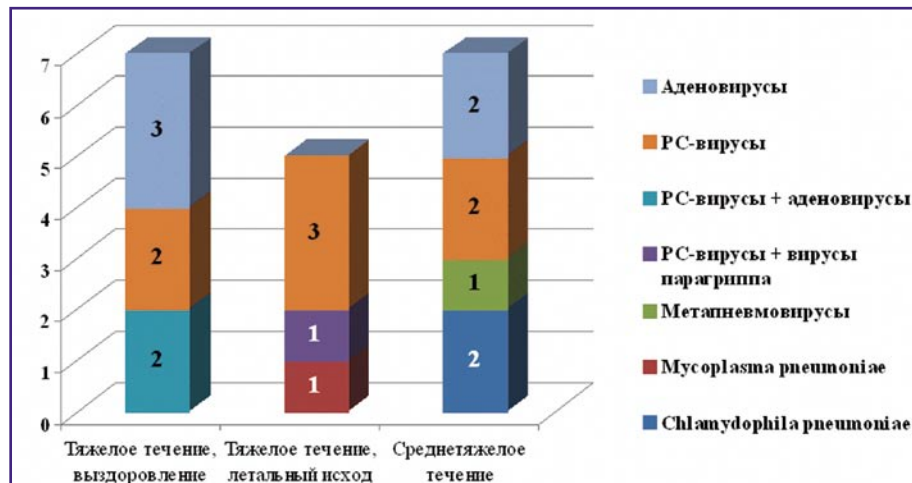


Рис. 2. Спектр возбудителей ОРЗ, выявленный у больных гриппом А (H1N1)pdm09, разной степени тяжести и с разными исходами



Рис. 3. Фоновые и сопутствующие заболевания, декомпенсация которых явилась непосредственной причиной смерти у больных гриппом А (H1N1)pdm09

лации легких (ИВЛ) потребовалось 4/14 (28,6%) пациентам. Средняя продолжительность ИВЛ составила $3,0 \pm 2,7$ дня (от 3 до 10 дней).

Помимо указанных 14 пациентов, в исследование было включено 33 больных с тяжелой формой гриппа А (H1N1)pdm09 с летальным исходом. Среди них было 23 мужчины и 10 женщин, средний возраст — $45,2 \pm 2,6$ года. Пациенты поступали в среднем на $5,6 \pm 0,5$ дня болезни (с 1 по 14), при этом поступление до трех суток от начала заболевания отмечалось в 21,4% (3/14) случаев. Средний койко-день составил $8,6 \pm 1,3$ дня. Больные поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии с 1-го по 36-й день болезни. Проведение ИВЛ потребовалось всем пациентам (в среднем, на $8,6 \pm 1,1$ дня болезни). В большинстве (96,6%) случаев имело место позднее назначение этиотропного лечения (с 4-го дня заболевания и позже).

Таким образом, по половозрастным признакам, срокам поступления в стационар, срокам назначения противовирусной терапии группы больных тяжелой формой гриппа А (H1N1)pdm09 с выздоровлением и летальным исходом мало различались между собой.

Диагноз гриппа А (H1N1)pdm09 у всех больных был подтвержден методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). При дополнительном обследовании методами иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) у ряда пациентов была выявлена микст-инфекция с другими возбудителями острого респираторного заболевания (ОРЗ). Частота ее выявления у больных с различным течением и исходами заболевания представлена на рис. 1.

В целом среди больных с тяжелым течением гриппа микст-инфекция с другими возбудителями ОРЗ выявлялась достоверно чаще, по сравнению со среднетяжелой формой данного заболевания (57,1% и 5,54% соответственно, $p < 0,05$). Как видно на рис. 1, частота встречаемости микст-инфекции у больных тяжелой формой гриппа А (H1N1)pdm09 в двух группах с различными исходами также была достоверно выше, чем при среднетяжелом течении заболевания ($p < 0,05$), тем не менее этот фактор не влиял на исход заболевания. Таким образом, можно предположить, что наличие микст-инфекции с другими возбудителями

рым она была назначена до 48 часов реанимации и интенсивной терапии от начала заболевания. В отделении проведение искусственной вентили-

ОРЗ является фактором риска тяжело-го течения гриппа А (H1N1)pdm09.

Микст-инфекция вируса гриппа А (H1N1)pdm09 с другими возбудителями ОРЗ при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания, в том числе и с летальным исходом, представлена на рис. 2.

Как видно на рис. 2, в структуре микст-инфекции регистрировались различные сочетания вируса гриппа А (H1N1)pdm09 с другими возбудителями ОРЗ, которые не различались в зависимости от формы течения заболевания и его исхода. В то же время частота встречаемости микст-инфекции вируса гриппа с респираторно-синцитиальным вирусом (РС-вирусом) выше при тяжелой форме заболевания, однако различия не достоверны (28,6% и 41,7% соответственно, $p > 0,05$).

Сопутствующая патология регистрировалась у подавляющего большинства больных тяжелой формой гриппа А (H1N1)pdm09: в 78,6% (11/14) случаев у пациентов с благоприятным исходом и в 97% (32/33) случаях среди умерших пациентов ($p = 0,0387$). При этом заболевание сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, синдром аритмогенной дисплазии правого желудочка с липоматозом стромы) и эндокринной (сахарный диабет 2-го типа, ожирение) систем достоверно чаще встречались у пациентов с летальным исходом. Кроме того, у части больных фоновым заболеванием была хроническая алкогольная интоксикация (выздоровление — 28,6% (4/14), летальный исход — 30,3% (10/33), $p = 0,4456$).

Результат анализа сопутствующей патологии различных систем и органов больных тяжелой формой гриппа с различными исходами показал, что заболевания сердечно-сосудистой (выздоровление — 21,4% (3/14), летальный исход — 51,5% (17/33), $p = 0,044$) и эндокринной (выздоровление — 28,6% (4/14), летальный исход — 60,6% (20/33), $p = 0,001$) систем являются фактором риска не только тяжелого течения, но и летального исхода при гриппе А (H1N1)pdm09.

Непосредственной причиной смерти у больных тяжелой формой гриппа А (H1N1)pdm09 в 30,3% (10/33) случаев явилась острая дыхательная недостаточность (ДН), в 24,2% (8/33) — отек головного мозга с дислокацией ствола, а почти у половины (45,6%) пациентов к летальному исходу привели фоновая и декомпенсация сопутствующей

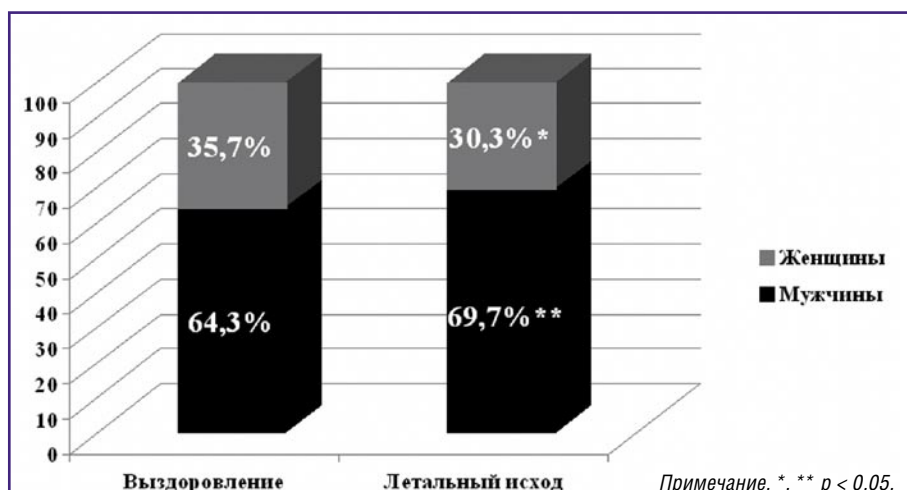


Рис. 4. Распределение по полу больных тяжелой формой гриппа А (H1N1)pdm09 с выздоровлением и летальным исходом

патологии, среди которых преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (рис. 3).

Из 14 больных с тяжелым течением гриппа, завершившегося выздоровлением, у 8 (57,1%) при поступлении в стационар была диагностирована пневмония. При этом у 3 пациентов она была диагностирована до 3-го дня болезни, а у 5 пациентов — в период с 6-го по 9-й дни болезни. Таким образом, тяжесть состояния больных гриппом в основном была обусловлена быстротой развития и тяжестью пневмонии и ДН II–III степени.

У 6 больных пневмонии при поступлении не было, и она не развилась в дальнейшем, а тяжесть состояния при поступлении была обусловлена одним из следующих синдромов:

- отеком головного мозга (2/14, 14,3%);
- развитием острой дыхательной недостаточности II степени в связи с брон-

хообструкцией на фоне отека слизистой верхнего и среднего отделов дыхательных путей (3/14, 21,4%), из них двое пациентов поступили с астматическим статусом на фоне бронхиальной астмы;

- в одном случае — развитием смешанной острой дыхательной недостаточности и сердечно-сосудистой недостаточности с признаками миокардита по данным электрокардиографии.

У больных с тяжелым течением гриппа, завершившегося летальным исходом, среди осложнений преобладала пневмония. У 29 из них пневмония диагностирована при поступлении в стационар, при этом у 7 человек диагноз поставлен до 3-го дня болезни, а у 22 — в период с 4-го по 14-й дни болезни. Тяжесть состояния больных гриппом А (H1N1)pdm09 в основном обусловлена быстротой развития, тяжестью пнев-

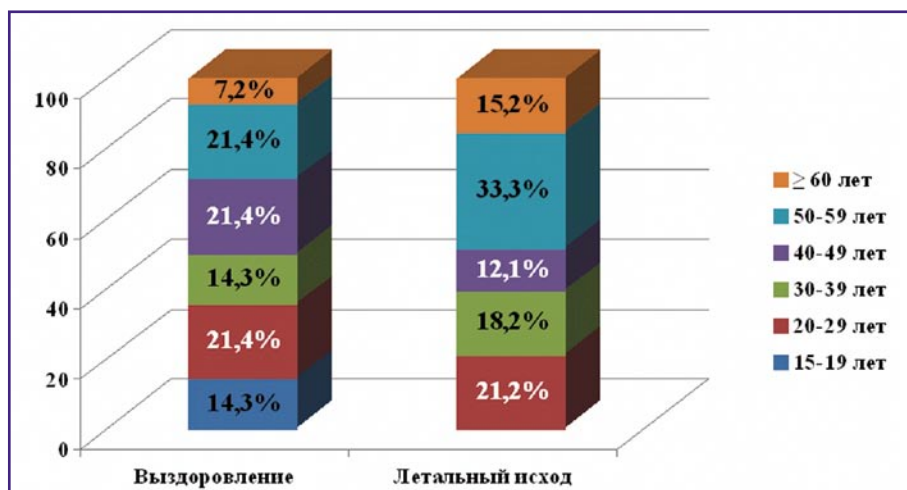


Рис. 5. Распределение по возрасту больных тяжелой формой гриппа А (H1N1)pdm09 с выздоровлением и летальным исходом

Таблица

Частота некоторых клинических симптомов у больных тяжелой формой гриппа А (H1N1)pdm09 в зависимости от исхода заболевания

Симптом	Выздоровление, n/14, %*	Летальный исход, n/33, %*	p
Лихорадка	14/14 (100)	33/33 (100)	Н/п
Слабость	14/14 (100)	33/33 (100)	Н/п
Кашель	13/14 (92,9)	26/33 (78,8)	0,2405
Одышка	9/14 (64,3)	20/33 (60,6)	0,8124
Кровохарканье	2/14 (14,3)	4/33 (12,1)	0,8389

Примечание. * $p < 0,05$.

монии и ДН II–III ст. У 4 пациентов пневмония не была диагностирована при поступлении, и в дальнейшем она не была выявлена рентгенологически, хотя у двух больных были признаки ДН. Однако при патоморфологическом исследовании пневмония была выявлена во всех 4 случаях.

Для оценки влияния различных факторов на тяжесть течения гриппа был проведен предварительный отбор информативных признаков с помощью дискриминантного анализа, в структуру которого был заложен принцип разграничения тяжелой формы гриппа А (H1N1)pdm09 с выздоровлением и летальным исходом, а в качестве анализируемых категорий показателей входили половозрастные данные пациентов, некоторые клинические симптомы, определяющие тяжесть течения гриппа, данные общего и биохимического анализов крови. Различия между группами больных тяжелой формой гриппа А (H1N1)pdm09 с выздоровлением и летальным исходом выявлялись только по половозрастным признакам. Различные лабораторные показатели, несмотря на наличие определенных отклонений от нормы, не позволяли четко прогнозировать исход заболевания. Что касается половозрастных различий, то они представлены на рис. 4 и 5.

Как видно на рис. 4, среди больных с летальным исходом доля мужчин достоверно выше, по сравнению с женщинами ($p < 0,05$), однако анализ обеих групп с использованием однофакторного дисперсионного метода (ONE WAY ANOVA) показал, что этих различий недостаточно, чтобы использовать признак различий по полу в качестве фактора риска летального исхода ($F = 0,278$; $p = 0,608$).

На рис. 5 при проведении сопоставления больных по возрасту видно, что среди больных с летальным исходом полностью отсутствует возрастная категория моложе 20 лет,

между тем категория старше 50 лет представлена в большей степени. Тем не менее, с позиций дисперсионного анализа этих возрастных отклонений, как и различий по полу, оказалось недостаточно, чтобы относить возраст старше 50 лет к факторам риска летального исхода у больных гриппом А (H1N1)pdm09.

Далее было проанализировано прогностическое значение основных клинических проявлений гриппа А (H1N1)pdm09. В клинической картине у больных тяжелой формой гриппа А (H1N1)pdm09 было 4 доминирующих симптома: лихорадка, слабость, кашель и одышка (табл.).

Как видно из табл., достоверных различий в частоте встречаемости основных клинических симптомов у больных тяжелой формой гриппа А (H1N1)pdm09 в зависимости от исхода заболевания выявлено не было. Интересно, что симптомы поражения легких регистрировались несколько чаще у больных с благоприятным исходом заболевания. Между тем появление у пациента одышки всегда является тревожным признаком, обуславливающим необходимость проводить дифференциальную диагностику между целым рядом состояний, которые могли привести к ее возникновению. Интересно, что при поступлении в стационар у пациентов с благоприятным исходом достоверно чаще отмечалась ДН II степени ($p = 0,01$), по сравнению с умершими больными, в то время как у последних достоверно чаще отмечалось ее отсутствие ($p = 0,01$). Исходя из полученных данных становится очевидным, что далеко не всегда врач может оценить вероятность тяжелого течения заболевания, основываясь только на клинических данных.

Таким образом, проведенный анализ показал, что наличие микстинфекции (преимущественно, РС-вирусная инфекция) является

фактором риска тяжелого течения гриппа А (H1N1)pdm09, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем (сахарный диабет, ожирение) являются факторами риска развития летального исхода при тяжелой форме данного заболевания. Среди больных с летальным исходом гриппа А (H1N1)pdm09 доля мужчин была достоверно выше по сравнению с женщинами. Непосредственной причиной смерти у 46,7% больных тяжелой формой гриппа А (H1N1)pdm09 явилась фоновая и декомпенсация сопутствующей патологии. Достоверных клинико-лабораторных различий в группе больных тяжелой формой гриппа А (H1N1)pdm09 с различными исходами не выявлялось. ■

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-5855.2014.7).

Литература

1. <http://www.who.int>.
2. Gilsdorf A., Poggensee G. Influenza A(H1N1)v in Germany: the first 10,000 cases // Euro Surveill. 2009; 14: issue 34.
3. Louie J. K., Acosta M., Samuel M. C. et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A(H1N1) // Clin Infect Dis. 2011, Feb 1; 52 (3): 301–312. doi: 10.1093/cid/ciq152.
4. Mukhopadhy S., Philip A. T., Stoppacher R. Pathologic Findings in Novel Influenza A(H1N1) Virus («Swine Flu») Infection // Am J Clin Pathol. 2010; 133: 380–387.
5. Черняев А.Л., Поминальная В.М., Самсонова М.В. Пандемия гриппа А/H1N1 2009 года: эпидемиология, клиника, патологическая анатомия // Пульмонология 2010. Приложение: грипп А/H1N1.
6. Климова Е.А., Ющук Н.Д., Кареткина Г.Н. и др. Исходы тяжелого течения пандемического гриппа А/H1N1/2009 // Терапевтический архив. 2010. Т. 82, № 11. С. 15–18.
7. Kumar A., Zarychanski R., Pinto R. et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada // JAMA. 2009; 302: 1872–1879.
8. The ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand // N Engl J Med. 2009; 361: 1925–1934.
9. Авдеев С.Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа А/H1N1 // Пульмонология. 2010. Приложение: грипп А/H1N1.

Препараты Лайфферон и Реаферон-ЕС в лечении хронического вирусного гепатита С

Е. И. Петрова*, К. И. Чуйкова*, С. Н. Таргонский**, О. Н. Мухина**, М. Г. Шарыпова**

* ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ, Томск, ** ЗАО «Вектор-Медика», Новосибирск

Высокой практической значимостью обладают работы по изучению сравнительной эффективности схемы золотого стандарта лечения гепатита С препаратами интерферона альфа и рибавирина. Препарат Лайфферон, благодаря отсутствию в его составе человеческого альбумина, обладает низкой иммуногенностью и лучшим профилем безопасности.

Материалы и методы исследования

На базе кафедры инфекционных болезней факультета повышения квалификации Сибирского государственного факультета (СибГМУ) под наблюдением находился 41 пациент ХВГ С в возрасте от 23 до 52 лет: основная группа ($n = 21$) получала Лайфферон, группа сравнения ($n = 20$) — Реаферон-ЕС. Препараты вводились внутримышечно по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в сочетании с рибавирином (Рибавег) — 1000–1200 мг/сутки в течение 48 недель.

В основной группе 1-й генотип HCV встречался в 52% случаев, не 1-й генотип — в 48%, в группе сравнения — в 55% и 45% случаев соответственно. Низкая степень активности ХВГ С подтверждена у 86% больных, получающих Лайфферон, умеренная — у 14%, а в группе сравнения 70% и 25% соответственно и в 5% — выраженная степень активности. При статической скинтиграфии печени у 38% и 30% соответственно были видимые признаки фиброза печени.

Результаты и их обсуждение

После первых инъекций препаратов, независимо от группы исследования, наблюдали развитие гриппоподобного синдрома, длительность его в группе принимавших Реаферон-ЕС (67%) была выше ($p < 0,005$), чем в основной группе больных (16%).

Через 12 недель терапии в основной группе отмечалось снижение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) до нормальных значений ($p < 0,05$), в группе сравнения активность АЛТ снизилась в 2 раза ($p < 0,05$), а АСТ в 2,4 раза ($p < 0,05$), различия в группах не достоверны ($p > 0,05$). Нормализацию биохимической активности регистрировали в 80,9% и 80% случаев соответственно, что является одним из ранних критериев эффективности противовирусной терапии при ХВГ С.

Анализ активности сывороточного интерферона α (ИФН- α) показал, что на 15-й день уровень активности ИФН- α в группе сравнения снижался в большей степени ($p < 0,05$). Так, через 6 часов после введения препаратов в основной группе уровень противовирусной активности ИФН- α снижался в 1,5 раза от его максимальных значений, а в группе получавших Реаферон-ЕС — в 2,3 раза соответственно.

В конце 12-й недели противовирусной терапии у 14 больных (70%) основной группы и у 14 больных (70%) группы сравнения зарегистрирован отрицательный результат теста полимеразной цепной реакции (PCR-HCV-RNA). Для пациентов с не 1-м генотипом HCV ранний вирусологический ответ (РВО) составил 100% в обеих группах исследований.

Через 48 недель (из числа ответивших на лечение с РВО) вирусологический ответ был получен у 92% больных в основной группе и у 85% в группе сравнения. Биохимический ответ на этом этапе наблюдения был получен у всех ответивших на лечение больных.

Устойчивый вирусологический ответ (УВО) через 24 недели после завершения терапии регистрировали у 83% больных, получавших Лайфферон, и у 69% больных, получавших Реаферон-ЕС. Среди пациентов из основной группы с 1-м генотипом вируса гепатита С УВО наблюдался у 60%, не 1-го генотипа — у 100%; среди пациентов группы сравнения с 1-м и не 1-м генотипами — у 50% и 86% соответственно.

Выводы

При сравнительном изучении препаратов Лайфферон и Реаферон-ЕС в комбинации с Рибавегом значимых различий по эффективности не установлено, при назначении препарата Лайфферон в целом переносимость терапии и частота нежелательных лекарственных реакций была несколько лучше, чем при назначении Реаферон-ЕС. Таким образом, назначение препаратов Лайфферон, Реаферон-ЕС является эффективным методом лечения ХГС, обеспечивая высокую частоту (69–83%) формирования УВО. ■

Новый взгляд на «Золотой стандарт» лечения гепатита С*

Включение в схему лечения перорального липосомального «Реоферон-ЕС-Липинт®» позволяет увеличить эффективность терапии за счет повышения суммарной дозы интерферона, не усиливая при этом побочные эффекты.*

► **Низкая токсичность**
Мембрана липосомы защищает рибавирин от воздействия внутренней среды организма и не позволяет токсичному препарату превысить допустимую концентрацию в биологических жидкостях организма.

► **Адресная доставка**
Липосомальная форма рибавирина позволяет обеспечить высокую концентрацию препарата в печени при одновременно низкой концентрации в крови.
*- подтверждено результатами доклинических и клинических исследований.

► **Лучшая переносимость**
При клинических испытаниях пациенты отмечали меньшее количество побочных эффектов по сравнению с обычным рибавирином, в том числе не указывали на развитие половой дисфункции.*

► **Сокращение сроков формирования вирусологического ответа***

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ К ПРЕПАРАТУ
Рег. уд.: ЛП-000634, ЛСР-000011 ЗАО «Вектор-Медика» На правах рекламы

www.vector-medica.ru

Парвовирусная инфекция В19

Ю. Б. Белан¹, доктор медицинских наук, профессор

М. В. Старикович, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. Парвовирус В19 широко распространен в популяции, ассоциируется с рядом заболеваний, у беременных — с развитием спонтанных аборт, неиммунной водянки, внутриутробной гибели плода. Рассмотрены пути передачи инфекции, клинические проявления, методы диагностики и терапии, меры профилактики, направленные на предотвращение внутриутробного инфицирования плода.

Ключевые слова: парвовирус В19, инфекционная эритема, миокардит, гепатит, неиммунная водянка плода.

Abstract. Parvovirus B19 is widely spread in population and it is associated with a number of diseases. With pregnant women it is associated with development of spontaneous abortion, nonimmune hydrops fetalis, pre-natal fetal death. The ways of contagion, clinical manifestations, methods of diagnostics and therapy aimed on prevention of intrauterine infection are analyzed in the article.

Keywords: parvovirus B19, fifth disease, myocarditis, hepatitis, nonimmune hydrops fetalis.

В 1975 г. Yvonne Cossart, при исследовании сыворотки доноров в образце № 19 линии В, выявила парвовирус-подобные частицы, получившие название «Parvovirus В19» [1]. Парвовирус В19 (эритровирус В19) — содержит одноцепочечную ДНК, безоболочечный термостабильный вирус, имеющий форму двадцатигранника, диаметр 20–25 нм, принадлежит к роду Erythrovirus, семейству Parvoviridae (рис. 1). Выделяют три генотипа: генотип 1 распространен повсеместно; генотип 2 встречается довольно редко в Европе, Бразилии, Вьетнаме, Северной Америке; генотип 3 преимущественно регистрируется в западной Африке, спорадические случаи зарегистрированы во Франции, Великобритании, Бразилии и Азии; в Южной Африке регистрируются все три генотипа [2–4].

Геном парвовируса В19 кодирует: два капсидных протеина VP1 и VP2; неструктурный протеин NS-1; малые неструктурные протеины 11-Da, 9-Da и 7,5-kDa. Протеин NS-1 является транскриптором вирусного Р6 промотора экспрессии WAF1/CIP1 гена, продукт которого p21WAF ингибирует циклин-Cdk комплексы, блокируя клеточный цикл в G1-фазу, также NS-1 нарушает функцию E2 F-семейства транскрипционных факторов, блокируя клеточный цикл в G2/M-фазы, что обеспечивает репликацию вирусной ДНК [5–7]. Протеин VP2 обладает способностью к самосборке вирусного капсида в отсутствии вирусной ДНК, с образованием частиц, сходных по антигенным и иммуногенным свойствам с вирионом [8]. Протеин VP1 содержит подобную фосфолипазе A2 область (VP1 u), отвечающую за инвазию вируса в ядро инфицированной клетки [9]. 11-Da протеин играет важную роль в репликации вирусной ДНК и апоптозе инфицированных клеток [10].

Клеточным рецептором для парвовируса В19 является Р-антиген, расположенный на клетках трофобласта, костного мозга, печени, почек, легких, синовиальной оболочки, эпителии, эндотелии, миоцитах, лим-

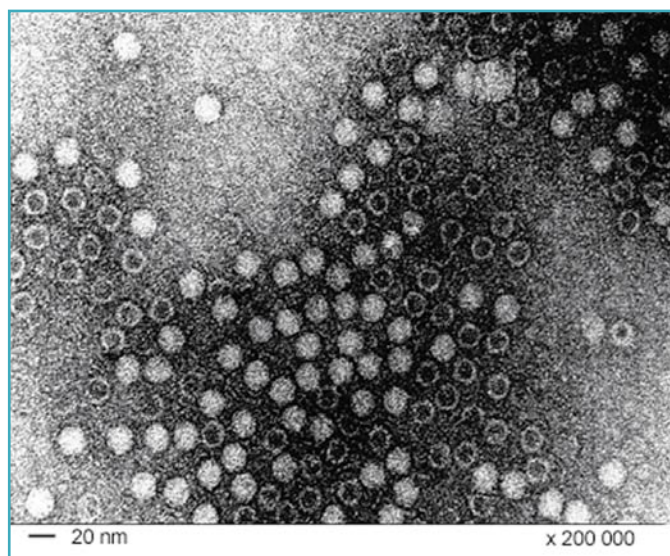


Рис. 1. Парвовирус В19 (А. Servant-Delmas и соавт., 2010)

фоидной ткани [11, 12]. Люди, у которых отсутствует Р-антиген (1 на 200 000 человек), не восприимчивы к парвовирусной инфекции [13]. Жизненный цикл парвовируса В19 состоит из следующих этапов: связывание с Р-антигеном; интернализация — проникновение внутрь клетки с помощью $\alpha 5 \beta 1$ -интегринов; переход в ядро клетки, репликация ДНК; транскрипция, сборка капсида; упаковка генома в капсид, лизис клетки-хозяина и выход вирионов [14]. Основные компоненты клеточного и гуморального иммунного ответа на парвовирус В19 представлены на рис. 2 [15].

Парвовирус В19 широко распространен в популяции людей, более чем 80% взрослого населения являются серопозитивными, частота выявления IgG к парвовирусу у детей первых десяти лет жизни составляет от 2% до 21% (рис. 3). В 25–68% случаев парвовирусная инфекция В19 протекает бессимптомно [16]. Во время беременности к парвовирусной инфекции восприимчивы 1–5% женщин, в период подъема

¹ Контактная информация: byb0407@mail.ru

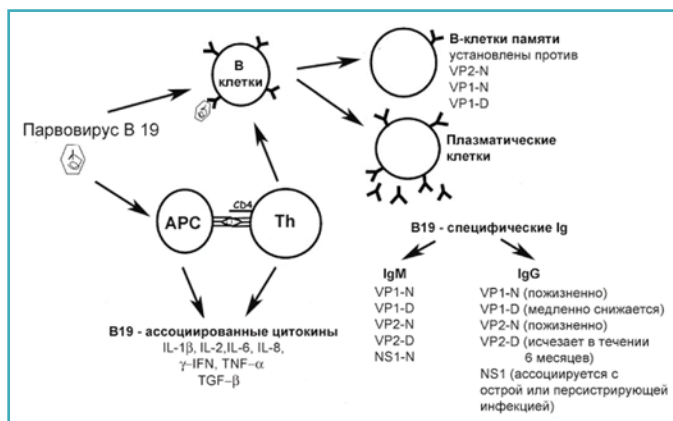


Рис. 2. Иммунный ответ при парвовирусной инфекции (IL — интерлейкин, IFN — интерферон, TNF — фактор некроза опухоли, TGF — трансформирующий фактор роста)

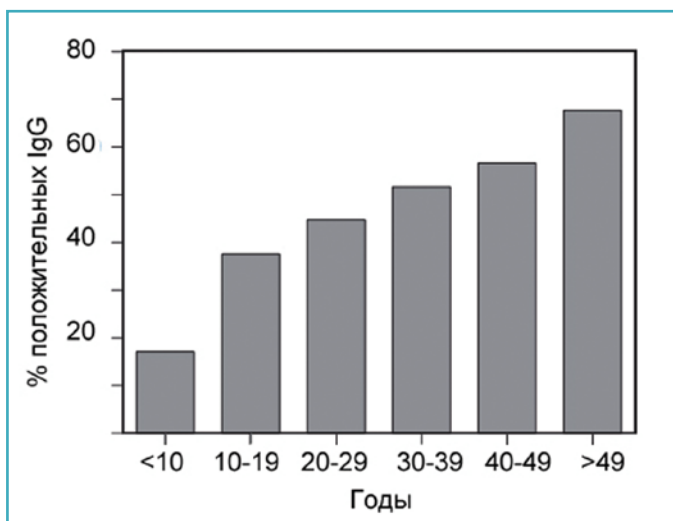


Рис. 3. Частота выявления IgG к парвовирусу в зависимости от возраста (S. P. Adler, W. Koch, 1989)

заболеваемости до 3–34%, у 50% женщин парвовирусная инфекция протекает бессимптомно [17, 18]. Максимальный уровень Р-антигена на ворсинах трофобласта регистрируется в первом и втором триместре беременности, что определяет трансплацентарную передачу вируса с развитием спонтанных аборт, неиммунной водянки, внутриутробной гибели плода [19, 20].

Основной путь передачи парвовирусной инфекции В19 — воздушно-капельный, также возможны трансплацентарный, трансфузионный, трансплантационный пути заражения [21–23]. Характерна зимне-весенняя сезонность, с максимальным подъемом заболеваемости в весенние месяцы. Эпидемические подъемы заболеваемости парвовирусной инфекцией наблюдаются каждые 3–6 лет. Инкубационный период в среднем составляет от 4 до 14 дней (максимальный до 21 дня), вирусемия развивается приблизительно через 7 дней после инокуляции вируса и продолжается в течение 4–7 суток [24]. Патофизиологические компоненты парвовирусной инфекции В19 представлены на рис. 4.

Парвовирус В19 ассоциируется с разнообразными заболеваниями, развитие которых сопряжено с особенностями иммунологического и гематологического статуса человека (таблица).

Инфекционная эритема

Инфекционная эритема — наиболее распространенная клиническая форма парвовирусной инфекции В19 у детей. Начинается с неспецифических симптомов — лихорадка, недомогание, озноб, миалгии, которые продолжаются в течение 2–5 суток. Затем присоединяется патогномный симптом «отшлепанных» щек — яркая эритема кожи в области щек, а также пятнисто-папулезная сыпь на туловище и конечностях, быстро трансформирующаяся в «кружевную» сыпь, зуд не беспокоит (рис. 5). Экзантема при парвовирусной инфекции может сохраняться до 2–3 недель, разрешается самостоятельно, иногда отмечается усиление сыпи после «горячей» ванны или воздействия УФ-лучей [25].

Пятнисто-папулезная эритема с синдромом «перчаток и носков»

Данная форма парвовирусной инфекции В19 характеризуется: острым началом заболевания с повышения температуры, недомогания, головной боли, снижения аппетита, артралгий; отеком кистей и стоп с одновременным появлением на коже пятнисто-папулезной эритемы, в ряде случаев с геморрагическим компонентом, в виде «перчаток и носков» (рис. 6); в полости рта на слизистой твердого и мягкого неба, языке, губах могут формироваться эрозии [26–28]. Продолжительность заболевания составляет 1–2 недели, разрешаются симптомы самостоятельно.

Синдром полиартропатии

Синдром полиартропатии наблюдается у 75% взрослых с инфекционной эритемой, чаще у женщин средних лет. В процесс вовлекаются пястно-фаланговые, лучезапястные, локтевые, коленные, голеностопные суставы. Обычно наблюдается симметричное поражение суставов. Синдром полиартропатии клинически напоминает ревматоидный артрит, может персистировать в течение 3 месяцев, повторяться несколько раз в течение года [29].

Транзиторный апластический криз

Транзиторный апластический криз развивается при парвовирусной инфекции В19 у пациентов с наследственным

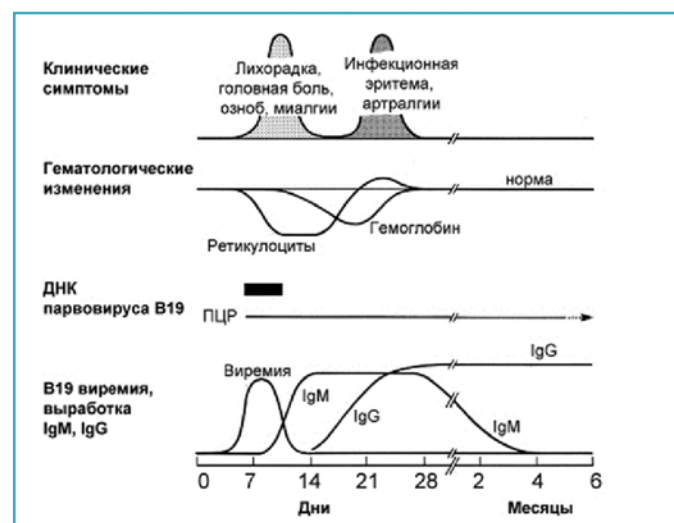


Рис. 4. Патогенетические аспекты парвовирусной инфекции В19 (E. D. Heegaard, K. E. Brown, 2002)



Рис. 5. Инфекционная эритема: симптом «отшлепанных» щек и «кружевной» сыпи (собственные наблюдения, 2010)

микросфероцитозом, серповидно-клеточной и железодо-фицитной анемией, талассемией. Характеризуется не только парциальной гипоплазией эритроидного ростка, но и раз-витием тромбоцитопении, нейтропении и даже панцитопе-нии [30, 31].

Поражение ЦНС

Неврологическая манифестация парвовирусной инфек-ции B19 сопровождается развитием: энцефалита, менин-гоэнцефалита, судорожного синдрома, перифериче-ских невропатий, синдрома запястного канала [32].

Поражение печени

Парвовирус B19 может вызывать острый гепатит, фуль-минантную печеночную недостаточностью, хронический гепатит, гепатит-ассоциированную апластическую анемию, гепатит с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом [33]. При биопсии печени выявляется гепатоцеллюлярный и каналику-лярный холестаз, апоптоз и некроз гепатоцитов [34, 35].

Кардит

Энтеровирусы и аденовирусы до недавнего времени счи-тались основными причинами вирусных кардитов, одна-ко с внедрением метода полимеразной цепной реакции

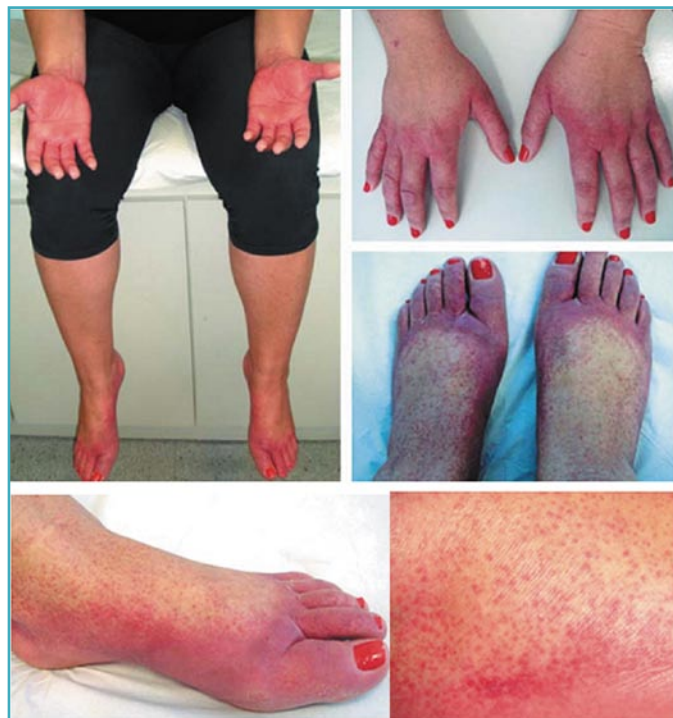


Рис. 6. Пятнисто-папулезная эритема с геморрагическим компонентом в виде синдрома «перчаток и носков» при парвовирусной инфекции B19 (G. T. Heckler, M. M. K. Dal Ri, H. L. Almeida Jr., 2012)

с гибридизационно-флюоресцентной детекцией, при про-ведении эндомиокардиальной биопсии все чаще стали регистрироваться парвовирус B19 и вирус герпеса 6-го типа [36]. Многочисленные копии вирусного генома пар-вовируса B19 определяются в эндотелии интрамиокарди-альных артериол, капилляров и посткапиллярных венул, инициируя синтез фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2, интерферо-на гамма (ИФН- γ), рецепторов ИЛ-2 [37]. Прямое цито-

Таблица

Клинические проявления парвовирусной инфекции B19

Заболевание	Острое или хроническое течение	Возраст пациента/соматический статус
Инфекционная эритема	Острое	Дети
Пятнисто-папулезная эритема с синдромом «перчаток и носков»	Острое	Дети, подростки и взрослые
Синдром полиартропатии	Острое или хроническое	Взрослые
Транзиторный апластический криз	Острое	Пациенты с усиленным эритропоезом
Неиммунная водянка плода	Острое	Плод (< 20 недель гестации)
Врожденная анемия (анемия Даймонда–Блекфена)	Хроническое	Плод (> 20 недель гестации)
Персистирующая анемия	Хроническое	Иммунокомпроментированные лица
Энцефалит	Острое	Врожденная инфекция, здоровые дети и взрослые, иммунокомпроментированные лица
Миокардит	Острое или хроническое	Врожденная инфекция, здоровые дети и взрослые, иммунокомпроментированные лица
Дилатационная кардиомиопатия	Хроническое	Врожденная инфекция, здоровые дети и взрослые, иммунокомпроментированные лица
Гепатит	Острое или хроническое	Врожденная инфекция, здоровые дети и взрослые, иммунокомпроментированные лица
Гемофагоцитарный синдром	Хроническое	Здоровые или иммунокомпроментированные лица
Тромбоцитопеническая пурпура	Хроническое	Здоровые дети и взрослые
Бессимптомное течение парвовирусной инфекции B19 наблюдается у 25–68% детей и взрослых.		



Рис. 7. Неиммунная водянка плода при парвовирусной инфекции В19 (J. Smith, 2008)

патическое действие парвовируса, апоптоз, активация врожденного и адаптивного иммунного ответа приводят к эндотелиальной дисфункции с последующим вентрикулярным ремоделированием и развитием дилатационной кардиомиопатии [38–40].

Неиммунная водянка плода

Неиммунная водянка плода может развиваться при поражении парвовирусом В19 плода с гестационным возрастом 13–20 недель. Сопровождается анемией, гипоксией, гепатитом (непосредственное повреждение гепатоцитов вирусом и опосредованное — за счет отложения гемосидерина), кардитом, с формированием печеночной и сердечной недостаточности. При проведении ультразвукового исследования плода выявляется: кардиомегалия, отек грудной клетки, асцит, выпот жидкости в плевральные полости и перикард, отек плаценты [41]. При своевременной диагностике и проведении гемотрансфузии плоду внутриутробно, благоприятный исход возможен в 83% случаев [42].

Врожденная парвовирусная инфекция В19

В первые месяцы жизни ребенка врожденная парвовирусная инфекция манифестирует развитием анемии Даймонда–Блекфена, гидроцефалии, полимикрогирии, кардита, гепатита [43, 44].

Диагностика парвовирусной инфекции В19

Гематологические изменения чаще носят преходящий характер в виде анемии, ретикулоцитопении или полного отсутствия ретикулоцитов, нейтропении, эозинофилии, моноцитоза, тромбоцитопении. Возможно повышение печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы), С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов.

Методы диагностики парвовирусной инфекции В19:

- Полимеразная цепная реакция (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® Parvovirus B19-FL» (сыворотка, ликвор, пунктат костного мозга, биоптат кожи и т.д.) — определение ДНК парвовируса.
- Иммуноферментный анализ (ИФА) «Parvovirus B19 IgM/Parvovirus B19 IgG» (сыворотка крови) — IgM в сыворотке крови пациента обнаруживаются одновременно с появлением симптомов заболевания (на 12–14 день после заражения), их уровень достигает максимума на 30-й день, затем снижается в течение 2–3 месяцев.

Через 5–7 дней от момента клинических проявлений парвовирусной инфекции появляются IgG, которые сохраняются в течение нескольких лет.

- Парвовирус В19 иммуноблот IgM/IgG «RIDA® Blot Parvovirus B19» (сыворотка крови).
- Учитывая способность парвовируса В19 к изоляции в тропных структурах (костный мозг, трофобласты) отрицательный результат ПЦР крови на парвовирус В19 еще не означает отсутствие инфицирования, а должен рассматриваться как возможно ложноотрицательный. Для большей диагностической информативности следует проводить ПЦР различных материалов и в сочетании с иммуноблотом IgM/IgG.

В случае, если у беременной женщины регистрируются симптомы парвовирусной инфекции В19 (инфекционная эритема, артропатии) или она была в контакте с больным данной инфекцией, рекомендовано проведение ПЦР и/или ИФА сыворотки крови. При выявлении IgM к парвовирусу или положительном результате ПЦР необходимо УЗИ плода каждые 2 недели. При наличии УЗ-признаков неиммунной водянки плода показано проведение кордоцентеза или амниоцентеза (ПЦР крови плода или амниотической жидкости на парвовирус В19) [45]. При положительных данных на парвовирус В19 и ультразвуковых признаках поражения плода ставится вопрос о прерывании беременности.

Терапия парвовирусной инфекции В19

В настоящее время специфической этиотропной терапии парвовирусной инфекции не существует. В зависимости от клинической формы парвовирусной инфекции В19 проводится посиндромная терапия (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероидные препараты, трансфузия эритроцитной массы и т.д.). При поражении нервной системы, кардите, гепатите — внутривенный человеческий иммуноглобулин. Наиболее эффективны препараты иммуноглобулина, полученные от большого числа доноров: Октагам, Интраглобин, Пентаглобин.

Профилактика парвовирусной инфекции В19

Эффективной профилактики парвовирусной инфекции в настоящее время не существует. Ведется разработка безопасной и иммуногенной вакцины против парвовирусной инфекции В19 [46].

Основные меры профилактики направлены на предотвращение внутриутробного инфицирования плода: введение скрининга до планируемой беременности и во время беременности на наличие IgG к парвовирусу В19; информирование серонегативной беременной женщины о существовании парвовирусной инфекции В19, а также о необходимости ограничения контакта с детьми, особенно с типичными проявлениями парвовирусной инфекции [47].

В заключение необходимо отметить, что в нашей стране не ведется статистика заболеваемости парвовирусной инфекцией В19, а также нет точных данных о случаях врожденной парвовирусной инфекции. Наш опыт свидетельствует, что в ряде случаев, при клинических проявлениях врожденной инфекции, парвовирус В19 может ассоциироваться в частности с герпесвирусами, что существенно затрудняет как диагностику, так и лечение данных пациентов. Учитывая это, следует признать рациональным включение обследования на парвовирус

В19 новорожденных детей при подозрении на врожденную инфекцию. ■

Литература

- Cossart Y. E., Field A. M., Cant B. et al. Parvovirus-like particles in human sera // Lancet. 1975; 1: 72–73.
- Servant A., Laperche S., Lallemand F. et al. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes // Journal of Virology. 2002; 76 (18): 9124–9134.
- Candotti D., Etiz N., Parsyan A., Allain J.-P. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples // J Virol. 2004; 78: 12169–12178.
- Corcoran C., Hardie D., Yeats J., Smuts H. Genetic variants of human parvovirus B19 in South Africa: cocirculation of three genotypes and identification of a novel subtype of genotype 1 // J Clin Microbiol. 2010; 48: 137–142.
- Zhi N., Mills I. P., Lu J. et al. Molecular and functional analyses of a human parvovirus B19 infectious clone demonstrates essential roles for NS1, VP1, and the 11-kilodalton protein in virus replication and infectivity // J. Virol. 2006; 80: 5941–5950.
- Nakashima A., Morita E., Saito S., Sugamura K. Human Parvovirus B19 nonstructural protein transactivates the p21/WAF1 through Sp1 // Virology. 2004; 329 (2): 493–504.
- Wan Z., Zhi N., Wong S. et al. Human parvovirus B19 causes cell cycle arrest of human erythroid progenitors via deregulation of the E2 F family of transcription factors // J. Clin. Invest. 2010; 120: 3530–3544.
- Kaufmann B., Chipman P. R., Kostyuchenko V. A. et al. Visualization of the externalized VP2 N termini of infectious human parvovirus B19 // J. Virol. 2008; 82: 7306–7312.
- Zadori Z., Szelei J., Lacoste M. C. et al. A viral phospholipase A2 is required for parvovirus infectivity // Dev. Cell. 2001; 1: 291–302.
- Chen A. Y. et al. The small 11 kDa non-structural protein of human parvovirus B19 plays a key role in inducing apoptosis during B19 virus infection of primary erythroid progenitor cells // Blood. 2010; 115: 1070–1080.
- Brown K. E., Anderson S. M., Young N. S. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus // Science. 1993; 262: 114–117.
- Cooling L. L., Koerner T. A., Naides S. J. Multiple glycosphingolipids determine the tissue tropism of parvovirus B19 // J Infect Dis. 1995; 172: 1198–1205.
- Brown K. E., Hibbs J. R., Gallinella G. et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen) // NEJM. 1994; 330: 1192–1196.
- Servant-Delmas A., Lefrere J. J., Morinet F. et al. Advances in human B19 erythrovirus biology // J Virol. 2010; 84: 9658–9665.
- Corcoran A., Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host–pathogen interactions of parvovirus B19 // Journal of Medical Microbiology. 2004; 53: 459–475.
- Noyola D. E., Lourdes Padilla-Ruiz M., Guadalupe Obregón-Ramos M. et al. Parvovirus B19 infection in medical students during a hospital outbreak // J Med Microbiol. 2004; 53: 141–146.
- Feldman D. M., Timms D., Borgida A. F. Toxoplasmosis, parvovirus, and cytomegalovirus in pregnancy // Clin Lab Med. 2010; 30 (3): 709–720.
- Tolfvenstam T., Broliden K. Parvovirus B19 infection // Semin Fetal Neonatal Med. 2009; 14 (4): 218–221.
- Jordan J. A., DeLoia J. A. Globoside expression within the human placenta // Placenta. 1999; 20: 103–108.
- Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. Prospective study of human parvovirus infection in pregnancy // Br Med J. 1990; 300: 1166–1170.
- Jordan J., Tiangco B., Kiss J., Koch W. Human parvovirus B19: prevalence of viral DNA in volunteer blood donors and clinical outcomes of transfusion recipients // Vox Sang. 1998; 75: 97–102.
- Cohen B. J., Beard S., Knowles W. A. et al. Chronic anemia due to parvovirus B19 infection in a bone marrow transplant patient after platelet transfusion // Transfusion. 1997; 37: 947–952.
- Lamont R. F., Sobel J., Vaisbuch E. et al. Parvovirus B19 infection in human pregnancy // BJOG. 2011; 118 (2): 175–186.
- Van Beers-Tas M. H., Heidema J. Review: Pathogenesis of parvovirus infections in children // Virol Mycol. 2013; 2 (1): 110.
- Anderson L. J. Role of parvovirus B19 in human disease // Pediatr. Infect. Dis. 1987; 6: 711–718.
- Valentin M. N., Cohen P. J. Pediatric Parvovirus B19: spectrum of clinical manifestations // Cutis. 2013; 92: 179–184.
- Pavlovic M. D. Papular-purpuric «gloves and socks» syndrome caused by parvovirus B19 // Vojnosanit Pregl. 2003; 60 (2): 223–225.
- Heckler G. T., Dal Ri N. M. K., Almeida H. L. Jr. Case for diagnosis // An Bras Dermatol. 2012; 87 (5): 793–794.
- Kumano K. Various clinical symptoms in human parvovirus B19 infection // Japanese Journal of Clinical Immunology. 2008; 31 (6): 448–453.
- Muir K., Todd W. T., Watson W. H., Fitzsimons E. Viral-associated haemophagocytosis with parvovirus-B19-related pancytopenia // Lancet. 1992; 339: 1139–1140.
- Saareinen U. M., Chorba T. L., Tattersall P. et al. Human parvovirus B19-induced epidemic acute red cell aplasia in patients with hereditary hemolytic anemia // Blood. 1986; 67: 1411–1417.
- Douvoyannis M., Litman N., Goldman D. L. Neurologic manifestations associated with Parvovirus B19 Infection // CID. 2009; 48 (15): 1713–1723.
- Bihari Ch., Rastogi A., Saxena P. et al. Parvovirus B19 associated hepatitis // Hindawi Publishing Corporation // Hepatitis Research and Treatment. 2013; Article ID 472027: 1–9.
- Poole B. D., Karetnyi Y. V., Naides S. J. Parvovirus B19-induced apoptosis of hepatocytes // Journal of virology. 2004; 78 (14): 7775–7783.
- Hataaka A., Klein J., He R. et al. Acute hepatitis as a manifestation of parvovirus B19 infection // Journal of Clinical Microbiology. 2011; 49 (9): 3422–3424.
- Kindermann I., Barth C., Mahfoud F. et al. Update on Myocarditis // Journal of the American College of Cardiology. 2012; 59 (9): 779–792.
- Klingel K., Selinka H.-C., Sauter M. et al. Molecular mechanisms in enterovirus and parvovirus B19 associated myocarditis and inflammatory cardiomyopathy // European Heart Journal. 2002; 4 (1): 108–112.
- Schultheiss H.-P., Kuhl U., Cooper L. T. The management of myocarditis // European Heart Journal. 2011; doi: 10.1093: 1–13.
- Caforio A. L. P., Bottaro S., Iliceto S. Dilated cardiomyopathy (DCM) and myocarditis: classification, clinical and autoimmune features // Applied Cardiopulmonary Pathophysiology. 2012; 16: 82–95.
- Santos Tavares P., Rocon-Albuquerque R., Leite-Moreira A. F. Innate immune receptor activation in viral myocarditis: pathophysiologic implications // Rev Port Cardiol. 2010; 29 (01): 57–78.
- Smith J. Human parvovirus B19: a literature review and case study // Infant. 2008; 4 (5): 101–104.
- Ergaz Z., Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy // Reproductive Toxicology. 2006; 21: 421–435.
- Giorgio E., Antonietta De Oronzo M., Iozza I. Parvovirus B19 during pregnancy: a review // Journal of Prenatal Medicine. 2010; 4 (4): 63–66.
- Schulert G. S., Walsh W. F., Weitkamp J. H. Polymicrogyria and congenital Parvovirus B19 infection // Am J Perinatol Rep. 2011; 1: 105–110.
- Dieck D., Schild R. L., Hansmann M., Eis-Hubinger A. M. Prenatal diagnosis of congenital parvovirus B19 infections: value of serological and PCR techniques in maternal and fetal serum // Prenatal Diagnosis. 1999; 19: 1119–1123.
- Bernstein D. I., Sahly H., Keitel W. A. et al. Safety and immunogenicity of a candidate Parvovirus B19 vaccine // Vaccine. 2011; 29 (43): 7357–7363.
- Pickering L. K., Baker C. J., Kimberlin D. W. et al. Parvovirus B19. Report of the Committee on Infectious Diseases // American Academy of Pediatrics. 2009: 491–494.

Патогенетическое обоснование и дифференцированное назначение иммунодепрессивной терапии детей, страдающих атопическим дерматитом

Н. В. Кунгуров, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Зильберберг, доктор медицинских наук

Ю. В. Кениксфест¹, доктор медицинских наук

М. М. Кохан, доктор медицинских наук, профессор

Н. К. Лечик, кандидат медицинских наук

Е. И. Стукова

ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ, Екатеринбург

Резюме. Рассмотрены подходы к комплексной терапии детей, больных различными клиническими вариантами атопического дерматита. Изучены возможности использования иммунодепрессивного препарата.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, индекс SCORAD, иммунологические параметры, терапия.

Abstract. Approaches to complex therapy of children suffering from different clinical variations of atopic dermatitis were considered. Possibilities of application of immunosuppressive preparation were studied.

Keywords: atopic dermatitis, children, SCORAD index, immunologic parameters, therapy.

Научно обоснованные подходы к коррекции иммунных нарушений у детей, больных атопическим дерматитом (АД) и имеющих другие атопические состояния, предусматривают активное воздействие на иммунную систему в зависимости от нарушений в том или ином ее звене, с использованием как иммунодепрессивных, так и иммуномодулирующих средств [1–4]. Иммунодепрессанты действуют преимущественно на активированные Т-клетки, подавляют высвобождение лимфокинов и тем самым сдерживают иммунозависимые патологические процессы [5, 6].

Комплексная терапия детей, больных тяжелыми формами АД, осуществляется с применением системных кортикостероидных гормонов, иммунодепрессанта — циклоспорина А и других иммуносуппрессирующих препаратов, селективной ультрафиоле-

товой терапии [1, 7, 8]. В отечественных клинических рекомендациях по лечению больных АД также подчеркивается патогенетическая обоснованность применения иммунодепрессантов при среднетяжелых и тяжелых клинических формах АД [8].

Иммунодепрессанты действуют преимущественно на активированные Т-клетки, подавляют высвобождение лимфокинов и тем самым сдерживают иммунозависимые патологические процессы [9]. При их назначении необходим постоянный контроль врача, имеющего опыт применения подобной терапии, и лабораторный мониторинг. Недостатками применения иммунодепрессантов (циклоспорин А) являются: необходимость применения длительных курсов лечения, а иногда и поддерживающей терапии; значительные нежелательные лекарственные реакции, возникающие у части пациентов в первые 4–8 недель лечения; быстрые рецидивы после отмены препарата, а также высокая стоимость лечения [10, 11].

В РФ к группе иммунодепрессантов относится отечественный препарат

Тимодепрессин[®], имеющий показания для использования в терапии хронических дерматозов, в том числе АД.

Тимодепрессин[®] является синтетическим пептидным препаратом, состоящим из D-аминокислот (глутаминовой кислоты и триптофана). Обладает иммунодепрессивным действием, ингибирует реакции гуморального и клеточного иммунитета. На клеточном уровне Тимодепрессин[®] оказывает подавляющее действие на абсолютное содержание лимфоцитов периферической крови, вызывая при этом пропорциональное снижение как Т-хелперов, так и Т-супрессоров. Проведенные исследования по изучению механизмов лечебного действия препарата Тимодепрессин[®] показали, что под его воздействием происходит быстрая стабилизация клеточной рецепции Т-лимфоцитов периферической крови к интерлейкину (ИЛ) 2 и HLA-DR, нормализация дисфункционального состояния гуморального звена иммунитета, характеризующаяся снижением концентрации В-лимфоцитов, уменьшением про-

¹ Контактная информация:
keniksfest@mail.ru

Таблица

Динамика индексов тяжести течения атопического дерматита

Показатель	Группа детей, получавших Тимодепрессин®, n = 40		Группа детей, получивших традиционное лечение, n = 40	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
SCORAD	55,8 ± 22,4	16,6 ± 2,1*	56,2 ± 23,49	31,3 ± 2,9*
A, %	13,8 ± 1,2	0,9 ± 0,23*	14,8 ± 4,9	4,7 ± 2,6*
B, баллы	9,4 ± 1,89	0,7 ± 0,36*	9,7 ± 0,6	5,1 ± 0,85*
C, баллы	9,4 ± 1,15	0,3 ± 0,29*	13,6 ± 0,8	2,5 ± 0,8*
EASI	36,1 ± 4,8	2,5 ± 1,2*	32,8 ± 3,22	8,1 ± 1,8*

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к показателям до лечения; n — число пациентов; A — площадь поражения кожи, %; B — интенсивность симптомов; C — субъективные составляющие.

дукции сывороточных иммуноглобулинов. В процессе применения препарата Тимодепрессин® наблюдалась также стабилизация цитокинопосредованных межклеточных взаимодействий, выражавшаяся в нормализации спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 [11, 12]. В соответствии с инструкцией к применению при АД препарат Тимодепрессин® вводят внутримышечно по 1–2 мл раствора ежедневно в течение 7–14 дней, курс лечения может быть продлен после 2-дневного перерыва. Длительность курса и их количество определяются клинико-морфологическими особенностями заболевания. Учитывая приведенные данные о многообразии клинико-морфологических форм АД и о разнонаправленных иммунологических девиациях, выявленных у детей, больных АД, представляется актуальной и значимой разработка дифференцированных схем для назначения иммунодепрессивной терапии в различных клинических ситуациях.

Материалы и методы

Отечественный селективный иммунодепрессант — препарат Тимодепрессин® — назначался группе детей с АД (n = 40) в возрасте 11–17 лет с диссеминированным кожным процессом средней и тяжелой степени. Среди пациентов выделены группа детей с гиперергическими проявлениями процесса (с явлениями отека, экссудации, мокнутия, частыми рецидивами заболевания, быстрой динамикой развития обострения) и пациенты с пролиферативными проявлениями заболевания, в клинических манифестациях которых преобладали высыпания в виде группирующихся папул, бляшек, выражен-

ной лихенификации, инфильтрации, сухости кожи, гиперкератоза, фиксировались осложнения в виде эпизодов транзиторной эритродермии, лимфаденопатии. У всех детей отсутствовали пиогенные осложнения, а кожный процесс был резистентным к базовым методам лечения. Группу сравнения составили 40 детей соответствующего возраста, больных АД, получавших стандартную терапию — дезинтоксикационную, антигистаминную, топические глюкокортикостероиды (ГКС). Оценка клинических и лабораторных данных проводилась перед назначением препарата Тимодепрессин® и после окончания терапии.

Для комплексной оценки тяжести клинических проявлений рассчитывался стандартизированный индекс SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis), среднее значение которого в данной группе больных до начала терапии составило $55,8 \pm 22,4$, и индекс EASI (Eczema Area and Severity Index), среднее значение которого до начала лечения — $36,1 \pm 4,8$ (табл.). В группе сравнения среднее значение индекса SCORAD было сопоставимо с основной группой и составило $56,2 \pm 23,49$ баллов.

С целью дифференцированного назначения препарата Тимодепрессин®, 40 детей с АД были разделены на подгруппы:

- подгруппа 1 — 10 пациентов с уровнем индекса SCORAD до 30 баллов (среднее значение SCORAD $27,7 \pm 1,42$);
- подгруппа 2 — 15 пациентов с уровнем индекса SCORAD более 30 баллов ($67,47 \pm 10,39$);
- подгруппа 3 — 10 пациентов с уровнем индекса SCORAD $48,8 \pm 11,61$, у которых выявлена сопутствующая патология респираторной сферы

(атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит);

- подгруппа 4 — 5 пациентов с пролиферативным вариантом течения АД, показатель индекса SCORAD у которых составлял $91,4 \pm 4,16$.

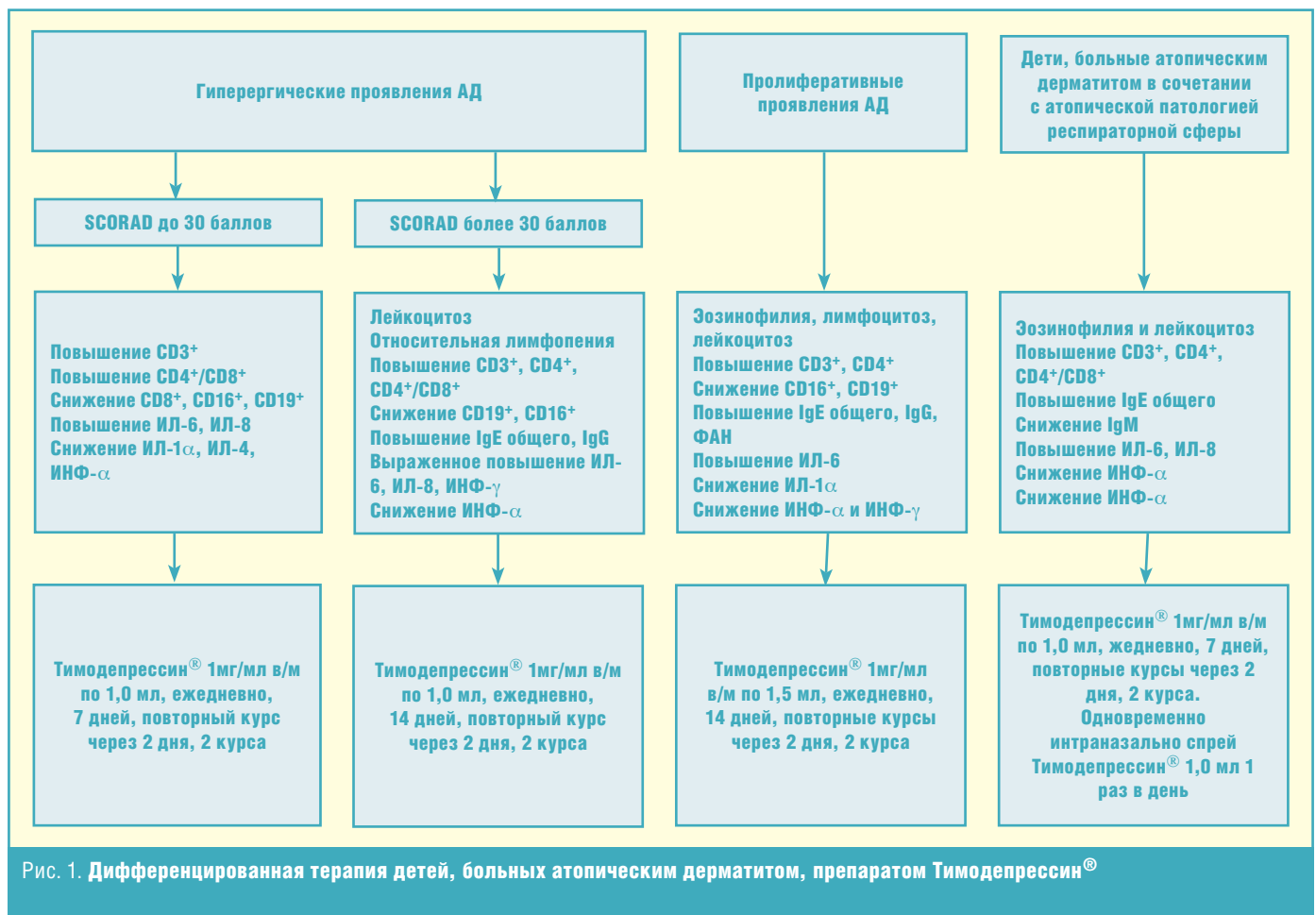
Всем пациентам до начала и после окончания терапии проводились следующие лабораторные исследования: гемограмма с определением уровня лейкоцитов, абсолютного и относительного числа лимфоцитов, эозинофилов периферической крови; иммунологическое исследование с фенотипированием циркулирующих лимфоцитов периферической крови (CD3, CD4, CD8, CD19), определением содержания иммуноглобулинов классов A, M, G, E и цитокинов (ИЛ-1α, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферон альфа (ИНФ-α) и ИНФ-γ в сыворотке крови).

Результаты и обсуждение

У 10 детей с гиперергическими проявлениями АД и уровнем индекса SCORAD до 30 баллов, при проведении иммунологического обследования до начала терапии, были выявлены следующие отклонения показателей иммунной системы: повышение CD3⁺ лимфоцитов и индекса CD4⁺/CD8⁺, снижение CD8⁺, CD16⁺ и CD19⁺ лимфоцитов, повышение иммуноглобулина (Ig) G, ИЛ-6, ИЛ-8 при снижении уровня ИНФ-α, ИЛ-4 и ИЛ-1α. Данной группе пациентов Тимодепрессин® 1 мг/мл назначался внутримышечно по 1,0 мл раствора ежедневно в течение 7 дней. Перерыв между курсами составлял 2 дня, затем проводился второй курс терапии в той же дозе в течение 7 дней.

У 15 детей с гиперергическими проявлениями АД и индексом SCORAD более 30 баллов были установлены следующие отклонения иммунологических параметров: лейкоцитоз, повышение CD3⁺, CD4⁺ лимфоцитов, индекса CD4⁺/CD8⁺, фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), снижение CD16⁺ и CD19⁺ лимфоцитов, повышение IgG и IgE общего, ИНФ-γ, ИЛ-6, ИЛ-8 и снижение ИНФ-α. Данной группе пациентов Тимодепрессин® 1 мг/мл назначался внутримышечно по 1,0 мл раствора ежедневно в течение 14 дней. Перерыв между курсами составлял 2 дня, затем проводился второй курс терапии препаратом Тимодепрессин® в той же дозировке 14 дней.

У 5 пациентов с установленным пролиферативным вариантом клиниче-



ских манифестаций АД выявлялись следующие отклонения при иммунологическом обследовании: лейкоцитоз, лимфоцитоз и эозинофилия, повышение CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов, ФАН, снижение CD16⁺ и CD19⁺ лимфоцитов, повышение IgG и IgE общего, снижение ИЛ-4, ИЛ-1 α, ИНФ-γ, ИНФ-α, повышение уровня ИЛ-6. Данной группе пациентов Тимопрессин® 1 мг/мл назначался внутримышечно по 1,5 мл раствора ежедневно в течение 14 дней. Проводилось два курса терапии с перерывом между курсами 2 дня.

У 10 детей с гиперергическим или пролиферативным вариантом течения АД в сочетании с респираторными проявлениями атопии до назначения терапии были выявлены следующие изменения иммунологических параметров: лейкоцитоз, эозинофилия, повышение CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов, индекса CD4⁺/CD8⁺, снижение уровня IgM, при повышении IgE общего, повышение уровня ИЛ-6, ИЛ-8 и снижение ИНФ-α. Данной группе пациентов назначалась комбинированная терапия, сочетающая внутримышечное и интраназальное применение препарата Тимопрессин®. Препарат

в дозе 1 мг/мл назначался внутримышечно по 1,0 мл ежедневно в течение 7 дней и одновременно интраназально один раз в сутки в виде спрея с последующим 2-дневным перерывом между курсами, всего 2 курса терапии.

После проведенной терапии у детей и подростков с гиперергическим вариантом течения АД и уровнем SCORAD до 30 баллов отмечено снижение уровня CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов, индекса CD4⁺/CD8⁺, нормализация циткинового состава крови — повышение уровня ИЛ-1α, ИЛ-4 и снижение уровня ИЛ-8. У пациентов с гиперергическим вариантом течения заболевания и уровнем SCORAD более 30 баллов, на фоне терапии отмечалось снижение уровня CD3⁺ лимфоцитов. В группе детей с пролиферативным вариантом течения АД после проведенной терапии определялось повышение уровня CD16⁺ и CD19⁺ лимфоцитов, снижение уровня лейкоцитов и эозинофилов периферической крови, нормализация уровня ИЛ-1α и ИЛ-8. В группе пациентов с гиперергическим или пролиферативным вариантом течения АД в сочетании с респираторными проявлениями атопии после проведенного

лечения выявлена нормализация показателей уровня лейкоцитов, эозинофилов и ИНФ-α.

На основании обобщения клинического опыта и оценки эффективности терапии при различных клинкоморфологических формах АД нами разработан алгоритм назначения препарата Тимопрессин® детям, больным АД (рис. 1).

При проведении анализа динамики основных клинических проявлений, оцениваемых с помощью индекса SCORAD, установлено, что после проведенного курса терапии у детей с гиперергическим вариантом течения АД отмечено снижение индекса в 4,0 раза, у пациентов с пролиферативным вариантом — в 3,6 раза, а у пациентов с АД и респираторными проявлениями атопии — в 2,7 раза.

На рис 2 и 3 представлена динамика клинических проявлений АД у 14-летнего пациента, получившего в составе комплексной терапии 2 курса инъекций препарата Тимопрессин®.

Дальнейшее наблюдение за пациентами в течение 17 месяцев показало у 95,0% отсутствие обострений кожного процесса, требующих меди-



Рис. 2. Пациент А., 14 лет, до начала терапии препаратом Тимодепрессин®



Рис. 3. Пациент А., 14 лет, после второго курса терапии препаратом Тимодепрессин®

каментозной коррекции. За время наблюдения осложнений и нежелательных лекарственных реакций применения препарата Тимодепрессин® отмечено не было, в то время как в группе сравнения в среднем через 6 месяцев, в связи с тяжестью обострений, потребовалось повторное лечение в условиях специализированного стационара.

Выводы

1. Формирование клинических особенностей течения АД у детей

сопровождается отклонениями в клеточных и гуморальных компартментах системных иммунных реакций, различными вариантами направленности и количеством показателей.

2. Дифференцированное, последовательное назначение отечественного иммунодепрессивного препарата Тимодепрессин® отличается безопасностью, высокой эффективностью, отсутствием развития осложнений, в том числе пиогенных, у детей, больных АД.

3. Применение алгоритма дифференцированного назначения отечественного иммунодепрессивного препарата Тимодепрессин® оптимизирует лечение детей, больных различными клиническими вариантами АД, увеличивает продолжительность ремиссии кожного процесса. ■

Литература

1. Аллергология и иммунология / Под ред. А. А. Баранова и Р. М. Хаитова. 2-е изд., испр. и доп. М.: Союз педиатров России, 2010. 248 с.
2. Кунгуров Н. В., Торопова Н. П., Кениксфест Ю. В., Кохан М. М. и др. Современные подходы к организации специализированной помощи детям, больным хроническими дерматозами. Курган: Изд-во «Зауралье», 2009. 212 с.
3. Белых О. А., Кохан М. М., Кениксфест Ю. В. Исследование различных популяций лимфоцитов периферической крови у больных хроническими дерматозами // Уральский медицинский журнал. 2011. № 8 (86). С. 50–53.
4. Кениксфест Ю. В., Кунгуров Н. В., Кохан М. М., Сазонов С. В. Атопический дерматит: иммуноморфологические особенности кожи у больных с различными вариантами клинического течения // Практическая медицина. 2009. № 05 (37). С. 56–59.
5. Boguniewicz M., Leung D. Y. M. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation // Immunol Rev. 2011; 242: 233–246.
6. Eyre R., Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm // Allergy. 2013; 68: 974–982.
7. Reitamo S., Luger T., Steinhoff M. Textbook of atopic dermatitis. Informa, 2008. 569 p.
8. Кубанова А. А. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 320 с.
9. Hijnen D. J., ten Berge O., Timmer-de Mik L., Bruijnzeel-Koomen C. A., de Bruin-Weller M. S. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis // J. Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Jan; 21 (1): 85–89.
10. Мойер М. Новейшие достижения в лечении кожных болезней: топические и системные иммуномодуляторы // Росс. журнал кож. и вен. болезней. 2008. № 4. С. 49–54.
11. Сидоренко О. А., Короткий Н. Г. Эффективность иммуносупрессивной терапии атопического дерматита у детей // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008. № 4. С. 65–67.
12. Сапунова С. Г. Морфологическое, иммунологическое и клиничко-лабораторное обоснование применения тимодепрессина в комплексной терапии атопического дерматита. Автореф. дис. на соиск. учен. степ. к.м.н. Новосибирск. 2004. 18 с.

ГАММА-D-ГЛУТАМИЛ-D-ТРИПТОФАН

ТИМОДЕПРЕССИН®

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИММУНОСУПРЕССОР
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ¹

РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ
У ДЕТЕЙ С 2Х ЛЕТ³

ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ
БЕЗОПАСНОСТИ²

СТОЙКИЙ ЭФФЕКТ²

ПСОРИАЗ
АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ
ЭКЗЕМА
ПУЗЫРЧАТКА
РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

ТИМОДЕПРЕССИН®

СТЕРИЛЬНО

Раствор для
внутримышечного
введения 1 мг/мл
5 ампул по 1 мл

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

ДОСТУПНАЯ ЦЕНА⁴

Две формы выпуска:
ампулы

спрей



1* - "Препарат Тимодепрессин" в лечении миеломной болезни" / Бударин А.М. и др. Лечащий врач. 2006; N1; 2* - Новые технологии дифференцированного применения Тимодепрессина® в терапии больных псориазом и атопическим дерматитом. Лечебные и правовые аспекты: пособие для врачей / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Н.Н. Филимонова, Ю.В. Кеникфест, Е.В. Гришаева. — Екатеринбург, 2012; 3* - инструкция по медицинскому применению; 4* - IMS¹ 13. Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство. Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения; спрей назальный дозированный. Показания к применению: хронические рецидивирующие дерматозы (псориаз, пузырчатка, атопический дерматит, экзема, симптоматическое лечение Т-клеточных лимфом кожи). Аутоиммунная патология соединительной ткани (ревматоидный артрит и другие аутоиммунные заболевания соединительной ткани. Вторичный ревматоидный синдром на фоне лимфатических и других опухолей). Гематологические заболевания (аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, двух- и трехклеточные цитопении, в том числе вторичные на фоне лимфоцитарных лимфом и хронического лимфолейкоза). Цитостатическая химио- и лучевая терапия для защиты и сохранения стволовых клеток и ускорения выхода из гранулоцитопении. Профилактика отторжения трансплантата при пересадке органов и тканей. Пересадка костного мозга для предотвращения отторжения трансплантата. Противопоказания: беременность, лактация, неконтролируемая артериальная гипертензия, инфекционные и вирусные заболевания в острой фазе, индивидуальная непереносимость препарата. Побочное действие: после второго курса лечения Тимодеп्रेसином® возможно транзиторное снижение количества лейкоцитов с сохранением лейкоцитарной формулы периферической крови. Срок годности: раствор - 3 года; спрей — 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту врача. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению (от 18.10.12; 01.11.12). Информация для специалистов здравоохранения, 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>

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Дифференцированный подход к выбору растворимых кальциевых препаратов второго поколения

О. А. Громова*,¹, доктор медицинских наук, профессор

И. Ю. Торшин**, кандидат химических наук

А. В. Пронин*

Е. Ю. Егорова*, кандидат медицинских наук

А. Ю. Волков***

* ГБОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ, Иваново

** РСЦ Международного института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

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

Резюме. Результаты фундаментальных и клинических исследований показывают, что роли кальция в организме вовсе не ограничены поддержкой структуры костей. Препараты кальция (часто в сочетании с витамином D) используются для профилактики остеопороза, остеопении, переломов, повышения устойчивости к онкологическим заболеваниям, устранения судорог, аритмий и других спастических реакций, нормализации артериального давления, профилактики атеросклероза и в эстетической медицине. Соответственно, возникает необходимость использования таких препаратов для профилактики дефицита кальция, которые могли бы использоваться широким кругом пациентов — мужчинами, женщинами, беременными, кормящими, детьми с трех лет и подростками. Препараты кальция представлены неорганическими (1-е поколение) и органическими солями кальция (2-е поколение), растворимыми и нерастворимыми в воде формами. Неоспоримые преимущества препаратов 2-го поколения заключаются в высокой эффективности (включая высокую биодоступность и ее независимость от кислотности желудочного сока) и безопасности (сниженный риск уролитиаза, канкрофилии кишечника и запоров). Растворимые препараты кальция на основе цитрата и лактата не снижают кислотности желудка и, соответственно, оказывают благоприятное влияние на всасываемость других микронутриентов. В настоящей работе рассмотрены перспективы применения растворимых препаратов на основе цитрата кальция.

Ключевые слова: кальций, растворимость, биодоступность, цитрат кальция, лактат кальция, эффективность и безопасность.

Abstract. The results of basic and clinical studies indicate that the role of calcium in the body is not limited only to support of the bone structure (prevention of osteoporosis, osteopenia, fractures, often in combination with vitamin D). Calcium is also used for the increase resistance to cancer, eliminating seizures, arrhythmias, normalization of blood pressure, prevention of atherosclerosis and in aesthetic medicine. Accordingly, there is need for the use of such calcium preparations as to prevent calcium deficiency and which could be used by a wide range of patients — men, women, pregnant, nursing, children from 3 years of age and adolescents. Calcium presented by inorganic (1st generation) and organic calcium salts (second generation), soluble and insoluble forms. Undeniable advantages of the preparations of 2nd generation are high efficiency (including high bioavailability and its independence on the acidity of gastric juice) as well as safety (reduced risk of kidney stones, cancrophilia and constipation). Soluble calcium supplements on the basis of citrate and lactate do not reduce the acidity of the stomach and, therefore, have a beneficial effect on the absorption of other micronutrients. In this paper we consider the prospects for the use of soluble calcium preparations on the basis of calcium citrate.

Keywords: calcium, solubility, bioavailability, calcium citrate, calcium lactate, efficacy and safety.

Недостаточная обеспеченность организма ионами кальция является фактором риска ряда хронических патологий, включая нарушения метаболизма костей, функционирования мышц, эндотелия, иммунной и сердечно-сосудистой систем. По данным Всемирной организации здравоохранения, содержание каль-

ция в питьевой воде является одним из фундаментальных факторов, определяющих состояние здоровья человека на уровне популяций [1].

Однако питьевая вода в подавляющем большинстве географических регионов содержит количество кальция, заведомо недостаточное для компенсации суточной потребности организма (1000 мг/сут для взрослых). Кроме того, доступная большинству людей питьевая вода проходит многократные циклы очистки от органических примесей и токсичных «тяжелых»

металлов — свинца, ртути, кадмия. В ходе очистки и без того невысокое содержание кальция существенно снижается. По этой причине возникает необходимость насыщать питьевую воду необходимыми для здоровья макро- и микроэлементами, прежде всего кальцием, с использованием специальных препаратов.

С фармакологической точки зрения, поступление кальция в организм в виде водного раствора имеет ряд существенных преимуществ. Во-первых, кальций уже находится в растворен-

¹ Контактная информация:
unesco.gromova@gmail.com

Таблица

Рекомендуемые нормы потребления кальция (мг/сут) в России, странах ЕС и США [3]

Возраст	РФ	Страны ЕС	США
0–3 мес	400	250–600	400
4–6 мес	500	250–600	400
7–9 мес	600	400–650	600
10–12 мес	600	400–650	600
1–3 года	800	400–800	800
4–6 лет	900–1000	400–800	800
7–10 лет	1100	600–1200	800
11–17 лет	1200	700–1200	1200
25–50 лет	1000	500–1200	800
Беременные	1100–1500	800–1450	1200
Кормящие	1200	900–1550	1200

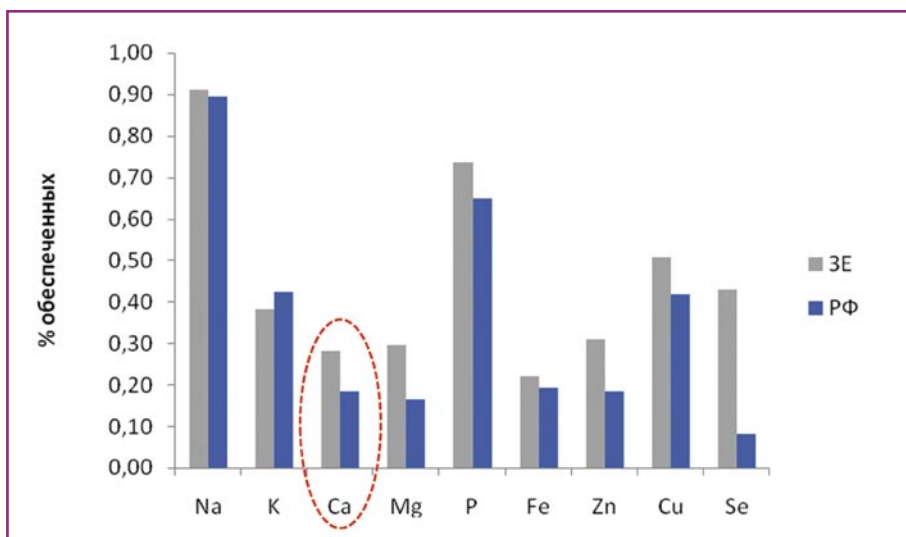


Рис. 1. Обеспеченность отдельными макро- и микронутриентами жителей Западной Европы и россиян по опросникам диеты. Указан процент пациентов, потреблявших нутриенты в количествах не менее соответствующего РСП [21]

ном состоянии (в отличие, скажем, от таблеток нерастворимого карбоната кальция). Во-вторых, в водном растворе отсутствуют лиганды, мешающие усвоению кальция (например, в пищевых продуктах присутствует значительное количество фитиновой кислоты, переводящей ионы кальция в нерастворимую и низкоусвояемую форму). В-третьих, поступление воды с ионами кальция в растворе препарата способствует решению проблемы недостаточного потребления жидкости (взрослый человек должен выпивать не менее 2–2,5 л/сут чистой питьевой воды). В-четвертых, водный раствор кальция может быть обогащен специальными синергидными микронутриентами, улучшающими фармакокинетику и фармакодинамику кальция.

В настоящей работе обсуждаются особенности препаратов кальция,

которые обязательно надо учитывать при их назначении, чтобы применение было максимально эффективным и безопасным. Последовательно рассмотрены результаты исследований обеспеченности кальцием различных популяций, особенности фармакологии различных препаратов кальция и целевое назначение растворимых препаратов органического кальция. Приведены данные клинико-эпидемиологических исследований и доказательной медицины.

Обеспеченность кальцием различных популяций

Рекомендуемое в РФ суточное потребление (РСП) кальция составляет в среднем 1000 мг/сут для взрослых, для лиц старше 60 лет — 1200 мг/сут. Физиологическая потребность для

детей — от 400 до 1200 мг/сут [2]. РСП в других странах лежат в сравнимых интервалах значений (табл., рис. 1).

Проведенные в разных странах клинико-эпидемиологические исследования показывают, что среднесуточное потребление кальция среди различных слоев населения составляет 500–1000 мг/сут и редко превышает РСП.

Таким образом, имеющиеся клинико-эпидемиологические данные показывают, что потребление кальция недостаточно. Нормализация потребления кальция может осуществляться как за счет изменения состава потребляемой диеты, так и с использованием специальных препаратов кальция.

Клиническая фармакология препаратов кальция на основе неорганических и органических солей

Компенсация дефицита кальция может осуществляться как за счет изменения состава потребляемой диеты, так и с использованием специальных препаратов кальция.

Существенной проблемой для проведения наиболее эффективной и безопасной компенсации диетарного дефицита кальция является выбор фармакологической субстанции (соли кальция) и фармацевтической формы кальция (таблетки, драже, раствор для питья). В настоящем разделе приведены пролегомены для дифференцированного подхода к выбору безопасных и эффективных препаратов кальция.

Усвоение кальция из препаратов зависит от таких факторов, как 1) субстанция кальция, 2) доза кальция, 3) режим приема, 4) pH желудочного сока и, конечно же, 5) совместный прием с другими препаратами. В соответствии с субстанцией, выделяют неорганические (1-е поколение) и органические (2-е поколение) препараты кальция. Подавляющее большинство препаратов кальция 1-го поколения представлены карбонатом кальция, который нерастворим в воде и требует определенного диапазона кислотности среды (pH) для усвоения. Органические препараты кальция (2-е поколение) лучше растворяются в воде, существенно меньше зависят от pH желудочного сока и характеризуются более высокой биодоступностью, чем таблетированные формы [4].

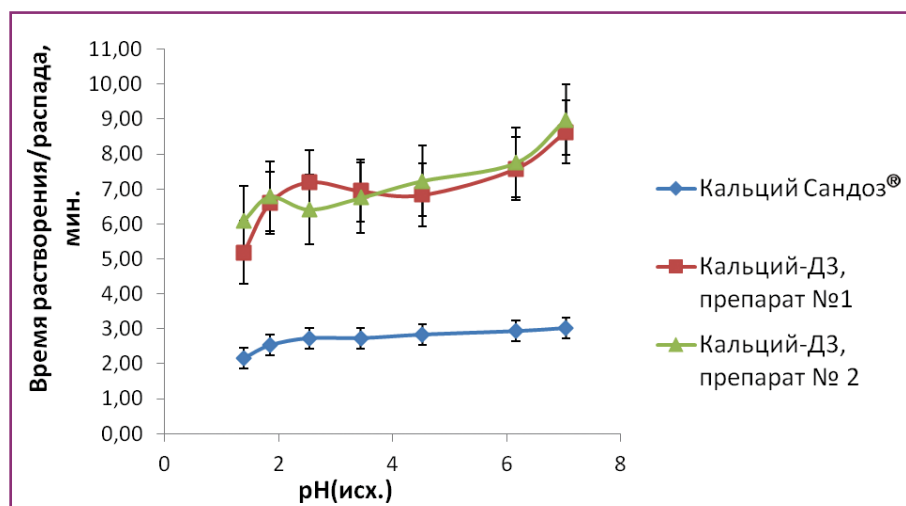


Рис. 2. Время растворения/распада (в минутах) таблеток препаратов кальция 1-го и 2-го поколения

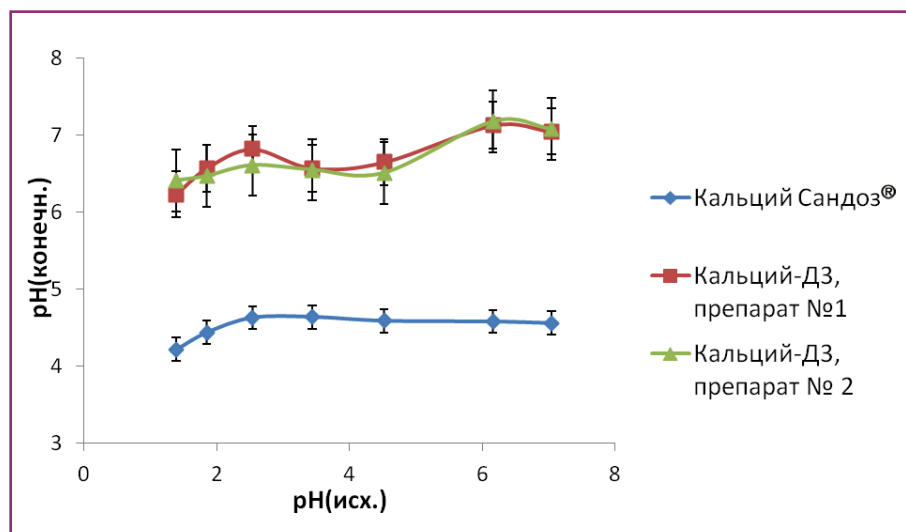
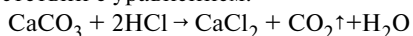


Рис. 3. Конечный pH при растворении препаратов кальция

Неорганические соли кальция

Карбонат кальция

Карбонат кальция — наиболее распространенная одна из самых дешевых форм кальция, которая широко используется в медицине в качестве антацида [5]. Антациды действуют на поверхности слизистой желудка, нейтрализуя соляную кислоту желудочного сока (HCl). При нейтрализации соляной кислоты часть антацида на основе карбоната кальция растворяется в соответствии с уравнением:



Образующийся хлорид кальция всасывается эпителиоцитами желудка и поступает в кровь. Большая же часть карбоната кальция остается нерастворенной и продвигается с кишечным транзитом в толстый кишечник. Поэтому усвоение карбоната кальция в значительной

степени зависит от кислотности желудка (лучшее усвоение наблюдается при более низких pH [6]) — ведь карбонат кальция нерастворим в воде и его усвоение в организме происходит исключительно за счет взаимодействия с HCl желудочного сока. Значимое усвоение кальция из карбоната кальция следует ожидать только у пациентов с повышенной кислотностью желудка.

Органические соли кальция

Лактат кальция

Лактат кальция — характерный компонент зрелых сыров. Лактат кальция может усваиваться при различных значениях pH, и эту форму кальция можно принимать вне зависимости от приема пищи. Лактат кальция успешно нивелирует недостаточные эффекты воздействия эстрогенсодержащих препа-

ратов на минеральную плотность костной ткани [7]. Однако прием только препаратов лактата кальция не может обеспечить полное удовлетворение кальциевой потребности.

Глюконат кальция

Глюконат кальция используется как топическое средство или в виде раствора для инъекций [8, 9]. При определенном методе лечения глюконат кальция способен физиологически стимулировать высвобождение активной формы молекулы кальцитонина из парафолликулярных С-клеток [10], характеризуется отчетливым позитивным воздействием на функцию почек, проявляя сосудорасширяющие и натрийуретические свойства [11]. Также глюконат кальция является эффективной и безопасной пероральной формой кальция для повышения плотности костной массы у недоношенных новорожденных [12].

Цитрат кальция

Цитрат кальция является исключительной по своей эффективности и безопасности формой кальция. Во-первых, цитрат кальция полностью растворяется в воде. Во-вторых, кальций из цитрата усваивается независимо от приема пищи или кислотности желудочного сока. Химические свойства цитрата кальция делают его препаратом первого выбора у пациентов с пониженной кислотностью желудочного сока, а также у пожилых больных и пациентов, употребляющих антациды и ингибиторы протонной помпы. В-третьих, цитрат-анион сам по себе имеет собственно физиологическое значение, являясь основным субстратом центрального энергетического цикла каждой клетки — цикла Кребса. В-четвертых, цитрат-анион способствует снижению риска образования камней в почках и, более того, способствует растворению почечных камней [13].

Результаты сравнения растворимости нескольких препаратов кальция 1-го и 2-го поколений в широком диапазоне pH (от 1 до 7) показали, что таблетки препаратов 1-го поколения на основе карбоната кальция распадаются в течение 7–9 мин и полностью не растворяются даже при низких значениях pH (т. е. высокой кислотности) [14]. Напротив, исследованный препарат 2-го поколения (карбонат кальция в смеси с лимонной кислотой и лактоглюконатом кальция) полностью растворяется в течение 2–3 мин, образуя прозрачный раствор цитрата

кальция, не содержащий осадка. Время полного растворения препарата 2-го поколения также несколько повышалось с ростом pH (т. е. падением кислотности), хотя не столь выражено ($pH = 1,39 - 2$ мин 10 с, $pH = 7,04 - 3$ мин, т. е. менее чем на 1 мин, $p < 0,002$ (рис. 2).

Как было отмечено выше, важным фактором в усвоении препаратов на основе карбоната кальция является кислотность желудочного сока. В состав желудочного сока входят соляная кислота (обеспечивающая низкие значения pH), ферменты желудочного сока пепсин, гастрин, слизь, минералы (хлориды калия, аммония и натрия, сульфаты, фосфаты) и др. Существенным отличием препаратов 1-го поколения на основе карбоната кальция является то, что они практически полностью (вплоть до значений $pH = 7$) нейтрализуют соляную кислоту при моделировании pH желудочного сока. В то же время препарат на основе цитрата кальция образует слабый кислый раствор с весьма стабильным значением $pH = 4,52 \pm 0,15$ при любых исходных pH (т. е. может усваиваться как при высокой, так и при нормальной и пониженной кислотности желудка). Препарат 2-го поколения на основе цитрата кальция образовывал слабый кислый раствор со значениями pH, лежащими в весьма узком диапазоне — $pH = 4,52 \pm 0,15$ (рис. 3) [14].

Расчеты показали, что даже при $pH < 2,0$ в раствор переходит не более 50% от карбоната кальция из таблеток препаратов 1-го поколения, причем растворимость таблетки резко падает с возрастанием pH (т. е. с падением кислотности желудочного сока). Из препарата 2-го поколения все 100% кальция переходят в раствор, что способствует существенному увеличению всасываемости кальция в организме (рис. 4) [14].

О целевом назначении растворимых препаратов органического кальция

Имеющиеся данные фундаментальных исследований и доказательной медицины показали ряд отчетливых преимуществ использования лактата, глюконата и цитрата кальция. Внедрение препаратов на основе вышеперечисленных органических солей соответствует основному принципу клинической фармакологии — максимальная эффективность и максимальная безопасность. Этому принципу соответствует растворимый препарат кальция на основе органических солей

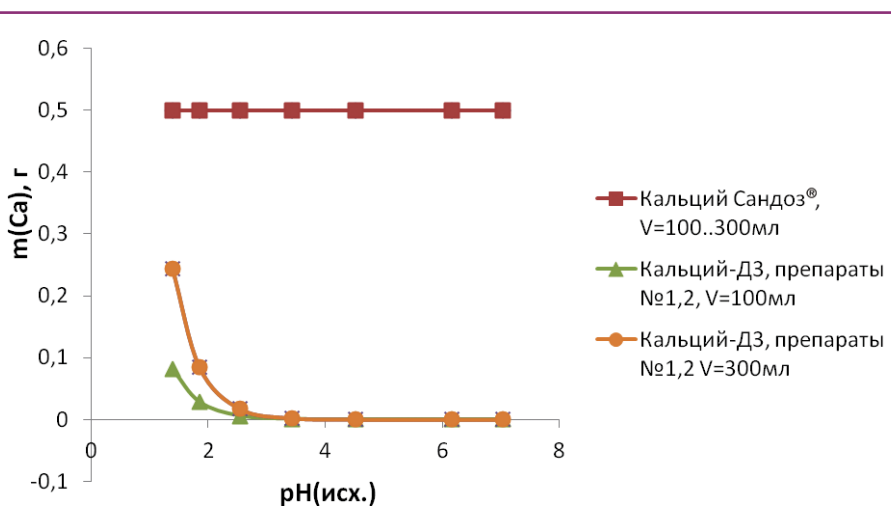


Рис. 4. Количество кальция, переходящее в раствор из карбоната кальция при растворении таблеток с 500 мг элементарного Ca/табл. в V (раств.) = 300 мл

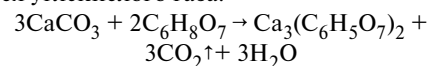


Рис. 5. Вклад раствора Кальций Сандоз® в суточный питьевой рацион

Кальций Сандоз® Форте и биологически активные добавки (БАД) Кальций Д3 Сандоз® Остео и Кальций Сандоз® Бьюти. Они выпускаются в форме таблеток (500 или 1000 мг элементарного кальция и 600 мг для Кальций Д3 Сандоз® Остео) для приготовления водного раствора, который и получает пациент. Прием этих средств также, отчасти, будет способствовать компенсации недостаточного потребления питьевой воды (рис. 5).

Кальций Сандоз® Форте содержит три соли кальция (кальция лактат, кальция глюконат и кальция карбонат). В 1 таблетке с 500 мг кальция содержится эквимолярная смесь кальция лактата и кальция глюконата в количестве 1132 мг, кальция карбоната 875 мг (суммарно 500 мг элементарного

кальция) и 1662 мг лимонной кислоты. Следует подчеркнуть, что таблетки препарата используются для приготовления раствора для питья, который и употребляет пациент. Во время приготовления водного раствора происходит химическое взаимодействие карбоната кальция с лимонной кислотой с образованием цитрата кальция и улетучиванием из раствора образующегося углекислого газа:



При растворении таблетки препарата в воде в полученном растворе оказываются катионы кальция в окружении анионов органических кислот (лактата, глюконата и цитрата), которые стабилизируют ионы кальция в растворе и обеспечивают хорошую био-

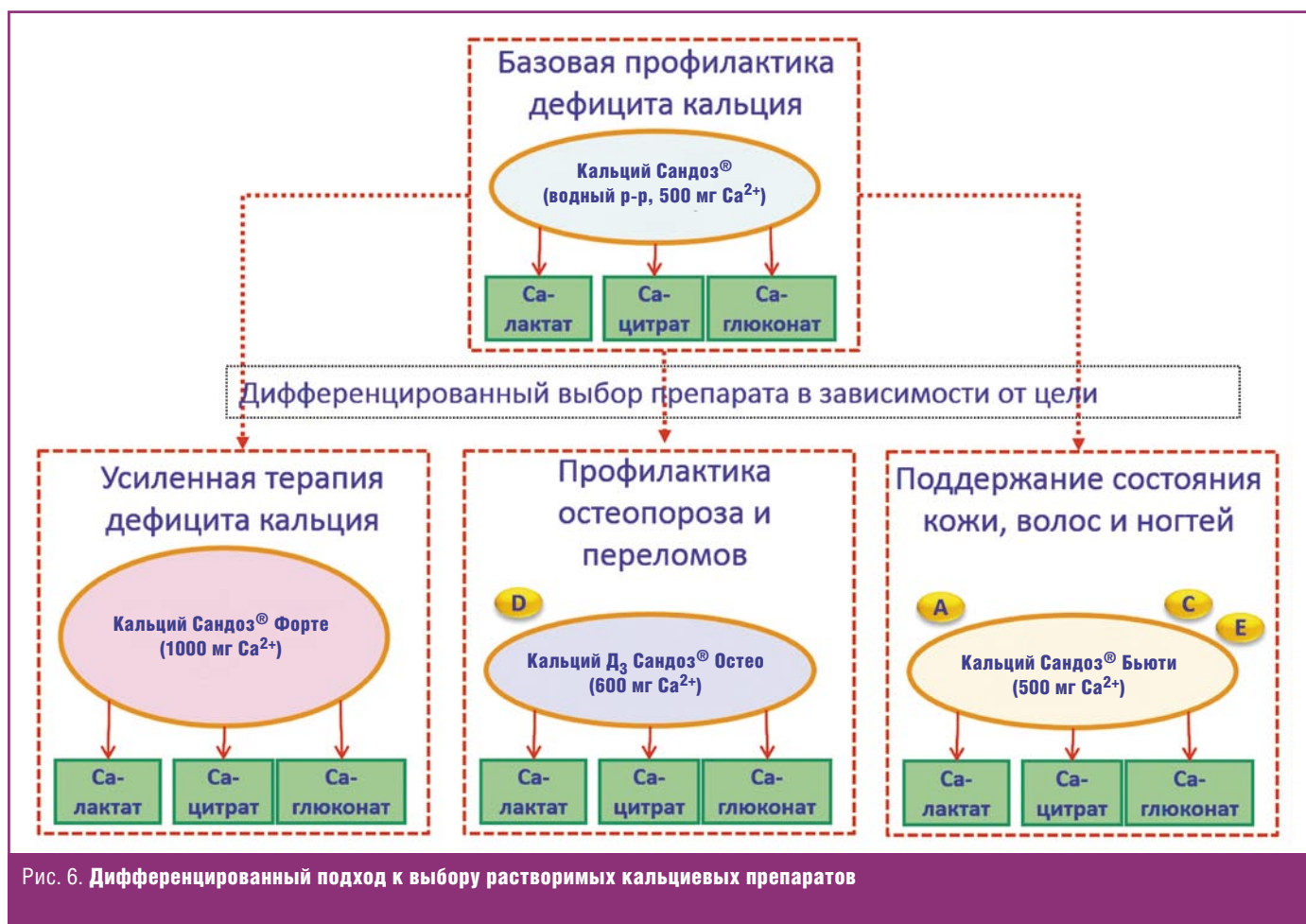


Рис. 6. Дифференцированный подход к выбору растворимых кальциевых препаратов

доступность ионизированной формы кальция. По этой причине Кальций Сандоз® Форте является препаратом выбора для профилактики дефицита кальция.

Кальций D₃ Сандоз® Остео содержит 600 мг/табл. элементного кальция в форме цитрата, лактата и глюконата, 400 МЕ/табл. витамина D и предназначен для снижения риска развития остеопороза, в том числе для повышения минеральной плотности кости и снижения риска переломов, связанных с дефицитом кальция; для поддержания нормального уровня кальция и витамина D с целью снижения риска развития остеопороза в пре- и постменопаузальный период. Как известно, факторами риска развития остеопороза и остеопоротических переломов являются пол (женский), возраст (старше 65 лет), индекс массы тела меньше или равно 20 кг/м², дефицит эстрогенов, малоподвижный образ жизни и диета с дефицитом кальция и витамина D [15].

Синергия свойств компонентов Кальций D₃ Сандоз® Остео, предлагающего как потребление высокоусвояемых органических солей кальция, так

и витамина D, позволяет принимать его для компенсации дефицита кальция, и состояний, связанных с дефицитом этого элемента: для повышения минеральной плотности кости и снижения риска развития остеопороза в пре- и постменопаузальный период.

Цитрат кальция (1200 мг/сут) в сочетании с витамином D (800 мг/сут) снижает риск развития переломов [16]. Метаанализ включал 17 плацебо-контролируемых исследований (n = 52625) и показал, что сочетание солей кальция с витамином D сокращает риск переломов всех типов на 13% [17]. Сравнительный метаанализ 15 клинических исследований, в которых проводилось сравнение биодоступности карбоната кальция и цитрата кальция, суммарно включил 184 пациента и показал лучшую биодоступность цитрата кальция. В соответствии с результатами метаанализа, абсорбция кальция из цитрата кальция была достоверно выше, чем из карбоната кальция: на 20% в среднем по выборке, на 24% в категории «А», на 27% при приеме на пустой желудок и на 22% при приеме во время еды [18].

Цитрат-анион и сам по себе способствует нормализации метаболизма кости. Рандомизированное исследование пожилых пациентов без остеопороза (n = 201, 65 лет и старше) показало, что долговременный прием цитрата калия (4,5 г/сут в течение 2 лет) способствовал наращиванию минеральной плотности кости (в среднем на 1,7 ± 1,5%, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,0–2,3, p < 0,001), причем этот эффект относится, по всей видимости, именно к действию цитрата аниона [19].

Кроме всего прочего, цитрат кальция в сочетании с витамином D оказывает благотворное влияние на сохранность зубов. В исследовании группы из 145 пожилых лиц в возрасте 65 лет и старше пациенты были рандомизированы либо на получение цитрата кальция в количестве 500 мг/сут или 1000 мг/сут (в расчете на элементарный кальций) и витамина D (700 МЕ/сут) в рамках 2-летней программы профилактики остеопороза. Среди пациентов, получавших кальций в количестве 500 мг/сут, за 2 года наблюдений была отмечена потеря по крайней мере одного зуба у 40 из 68 участников (59%).

В то же время только у 33 из 77 пациентов (40%), получавших кальций в дозе 1000 мг/сут. была отмечена потеря зуба. Таким образом, прием цитрата кальция в сочетании с витамином D снижал риск потери зубов на 50% (ОШ 0,5, 95% ДИ 0,2–0,9) [20].

Закключение

Коррекция дефицита кальция имеет непреходящее значение для поддержания здоровья. Восполнение диетарного дефицита кальция для профилактики нарушений метаболизма костной ткани, кожи, волос может быть предпринято с использованием различных солей кальция. Существенное различие между неорганическими солями (карбонат, фосфат кальция) и органическими солями кальция (цитрат, лактат, глюконат кальция) заключается в их растворимости и, следовательно, биодоступности кальция.

Антицид карбонат кальция, вследствие своей дешевизны и относительной эффективности, долгое время пытались применять не только по назначению, но и для компенсации дефицита кальция. В то же время усвоение кальция из карбоната существенно зависит от состояния желудочно-кишечного тракта и прежде всего от кислотности желудка (так как карбонат кальция практически нерастворим в воде).

Карбонат кальция противопоказан пациентам с пониженной кислотностью желудка, с полипами желудка и кишечника. Прием карбоната кальция заведомо нежелателен на фоне приема эстрогенсодержащих препаратов. Данные фармакологии, экспериментальной и клинической медицины указывают на эффективность и безопасность использования таких органических солей кальция, как лактат, глюконат и цитрат для коррекции дефицита кальция (рис. 6). Среди органических солей цитрат кальция характеризуется наибольшей растворимостью (линейка растворимости выглядит следующим образом: цитрат кальция > лактат кальция > глюконат кальция).

Растворимые препараты кальция на основе органических солей, выпускаемые, в частности, компанией «Сандоз» в форме шипучих таблеток, полностью растворяются в воде и поэтому гораздо лучше усваиваются, чем нерастворимые карбонат или фосфат кальция. Кальций Сандоз® Форте (1000 мг/табл. элементарного кальция

в виде органических солей) может применяться для профилактики и лечения дефицита кальция среди широкого круга пациентов, включая беременных, женщин в период лактации и детей после трех лет. БАД Кальций Д3 Сандоз® Остео (органические соли кальция в сочетании с витамином D) предназначен для снижения риска развития остеопороза, в том числе для повышения минеральной плотности кости и снижения риска переломов, связанных с дефицитом кальция; для поддержания нормального уровня кальция и витамина D с целью снижения риска развития остеопороза в пре- и постменопаузальный период. Таким образом, в современной фармакологии наметился переход к максимальному естественной компенсации дефицита кальция в виде использования водных растворов полностью растворимого и быстроусвояемого цитрата кальция. ■

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Calcium and Magnesium in drinking water, 2009, p. 194.
2. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, МР 2.3.1.2432–08.
3. Мальцев С. В., Архипова Н. Н., Шакирова Э. М. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. Казань, 2012, 45 с.
4. Громова О. А., Волков А. Ю., Торшин И. Ю., Громова А. Н., Носиков В. В., Гоголева И. В. Сравнительный анализ растворимости различных препаратов кальция в зависимости от кислотности среды // Врач. 2013, 7, с. 18–24.
5. Richard W. Lime Kilns and Lime Burning. 2004. P. 4. ISBN 978–0–7478–0596–0.
6. Lieberman H. A., Leon Lachman, Joseph B. Schwartz (1990). Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. New York: Dekker. P. 153. ISBN 0–8247–8044–2
7. Mizunuma H., Okano H., Soda M., Tokizawa S., Kagami I., Miyamoto S., Honjo S., Ibuki Y. Calcium supplements increase bone mineral density in women with low serum calcium levels during long-term estrogen therapy // Endocr J. 1996; 43 (4): 411–415.
8. Yoshimura C. A., Mathieu L., Hall A. H., Monteiro M. G., de Almeida D. M. Seventy per cent hydrofluoric acid burns: delayed decontamination with hexafluorine ® and treatment with calcium gluconate // J Burn Care Res. 2011; 32 (4): e149–54 doi.
9. Capitani E. M., Hirano E. S., ZuimIde S., Bertanha L., Vieira R. J., Madureira P. R., Bucarechi F. Fingerburns caused by concentrated hydrofluoric acid, treated with intra-arterial calcium gluconate infusion: case report // Sao

Paulo Med J. 2009; 127 (6): 379–381.

10. Giovannella L. Serum procalcitonin and calcitonin normal values before and after calcium gluconate infusion // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2012; 120 (3): 169–70 doi.
11. Ruilope L. M., Olié A., Alcazar J. M., Hernandez E., Andres A., Rodicio J. L., Garcia-Robles R., Martinez J., Lahera V., Romero J. C. Characterization of the renal effects of an intravenous calcium gluconate infusion in normotensive volunteers // J Hypertens Suppl. 1989; 7 (6): S170–S171.
12. Horsman A., Ryan S. W., Congdon P. J., Truscott J. G., Simpson M. Bone mineral accretion rate and calcium intake in preterm infants // Arch Dis Child. 1989; 64 (7) Spec: 910–918.
13. Торшин И. Ю., Громова О. А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. А-гриф, 2012. 695 с.
14. Громова О., Волков А., Торшин И., Громова А., Носиков В., Гоголева И. Сравнительный анализ растворимости различных препаратов кальция в зависимости от кислотности среды // Врач. 2013. № 7. С. 18–24.
15. Торопова Н. В., Беневоленская Л. И. Остеопороз: современные подходы в профилактике остеопороза и переломов // РМЖ. 2003, № 7, с. 398
16. Quesada Gomez J. M., Blanch Rubio J., Diaz Curiel M., Diez Perez A. Calcium citrate and vitamin D in the treatment of osteoporosis // Clin Drug Investig. 2011; 31 (5): 285–98 doi.
17. Tang B. M., Eslick G. D., Nowson C., Smith C., Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis // Lancet. 2007, Aug 25; 370 (9588): 657–666.
18. Sakhaee K., Bhuket T., Adams-Huet B., Rao D. S. Meta-analysis of calcium bioavailability: a comparison of calcium citrate with calcium carbonate // Am J Ther. 1999; 6 (6): 313–321.
19. Jehle S., Hulter H. N., Krapf R. Effect of potassium citrate on bone density, microarchitecture, and fracture risk in healthy older adults without osteoporosis: a randomized controlled trial // J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98 (1): 207–217.
20. Krall E. A., Wehler C., Garcia R. I., Harris S. S., Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly // Am J Med. 2001; 111 (6): 452–456.
21. Лиманова О. А., Торшин И. Ю., Сардарян И. С., Калачева А. Г., Хабарпасhev А., Карпучин Д., Кудрин А., Юдина Н. В., Егорова Е. Ю., Гришина Т. П., Громова А. Н., Федотова Л. Э., Рудаков К. В., Громова О. А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: установление взаимосвязей на основе интеллектуального анализа клинико-эпидемиологических данных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014, т. 13, № 2, с. 5–15.

Внебольничная пневмония

В. И. Симаненков¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Лутаенко, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Сообщается о высокой клинической эффективности экокантибиотика в лечении внебольничной пневмонии. Лечение экокантибиотиком существенно снижает частоту характерных для антибиотикотерапии нежелательных лекарственных реакций, связанных с их неблагоприятным воздействием на состояние микробиоценоза кишечника.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, лечение, антибактериальные препараты, экокантибиотик.

Abstract. The article is about a high clinical efficiency of eco-antibiotics in treatment of community-acquired pneumonia. Treatment with eco-antibiotic significantly reduces frequency of adverse clinical representations typical for antibiotic therapy which are connected to their adverse effect on intestinal microbiocenosis state.

Keywords: community-acquired pneumonia, treatment, antibacterial preparations, eco-antibiotic.

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым заболеваниям у человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней (А. Г. Чучалин). Заболеваемость ВП в Европе колеблется от 2 до 15 случаев на 1000 человек в год, в России — 3,9 случая на 1000 человек в год среди лиц старше 18 лет. Этот показатель значительно выше у пожилых больных — 25–44 случая на 1000 человек в год у больных старше 70 лет и до 68–114 случаев на 1000 человек в год у пожилых больных, находящихся в домах инвалидов, домах ухода (С. Н. Авдеев). Согласно расчетным данным ежегодно в РФ возникает не менее 1,5 млн случаев ВП. Смертность у больных с нетяжелой ВП обычно не превышает 5%, однако при тяжелом течении заболевания она может достигать 25–50%. Несмотря на успехи химиотерапии, смертность при ВП растет. За последние 30 лет она увеличилась с 1% до 9%.

Современные классификации, в зависимости от условий возникновения заболевания, подразделяют пневмонии на две большие группы: внебольничные пневмонии (первичные), приобретенные вне больничного учреждения, и нозокомиальные (госпитальные) пневмонии, возникшие через 48–72 часа после госпитализации. Отдельно выделяют пневмонии у больных с тяжелыми дефектами

иммунитета (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия) и аспирационные пневмонии. Такой подход обоснован различными причинными факторами пневмоний и различными подходами к выбору антибактериальной терапии.

ВП условно можно разделить на три группы.

1. Пневмонии, не требующие госпитализации. Данная группа больных — самая многочисленная, на ее долю приходится до 80% всех больных с пневмонией; эти больные имеют легкую пневмонию и могут получать терапию в амбулаторных условиях, летальность не превышает 1–5%.
2. Пневмонии, требующие госпитализации больных в стационар. Эта группа составляет около 20% всех пневмоний, больные пневмонией имеют фоновые хронические заболевания и выраженные клинические симптомы, риск летальности госпитализированных больных достигает 12%.
3. Пневмонии, требующие госпитализации больных в отделения интенсивной терапии. Такие пациенты определяются как больные с тяжелой ВП. Летальность при тяжелой пневмонии составляет около 40%.

Этиология внебольничной пневмонии связана главным образом с нормальной микрофлорой «нестерильных» отделов верхних дыхательных путей, микроаспирацией содержимого ротоглотки — основной путь инфицирования респираторных отделов легких, а значит, основной патогенетический механизм развития

пневмонии, как внебольничной, так и госпитальной. Другие патогенетические механизмы развития пневмонии — гематогенное распространение возбудителя, непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных тканей — менее актуальны. Из множества видов микроорганизмов, колонизирующих верхние дыхательные пути, лишь некоторые, обладающие повышенной вирулентностью, способны при проникновении в респираторные отделы легких вызывать воспалительную реакцию даже при минимальных нарушениях защитных механизмов. Перечень типичных бактериальных возбудителей ВП представлен в табл.

Streptococcus pneumoniae является ведущей причиной ВП как среди больных с легкой, так и тяжелой пневмонией (около 20%). Среди больных пневмонией с бактериемией, на долю *S. pneumoniae* приходится до двух третей всех причин заболевания. Второе место по значению среди причин ВП занимают «атипичные» микроорганизмы — *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae* (до 10–20%), распространенность данных возбудителей зависит от сезона, возраста больных, географического региона. *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila* и грамотрицательные бактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.) играют более скромную роль в генезе ВП, однако их роль возрастает по мере нарастания тяжести заболевания. Инфекции *Legionella* spp. встречаются в основном в регионах с теплым климатом (страны Средиземноморья)

¹ Контактная информация:
visimanenkov@mail.ru

Таблица

Этиологическая структура внебольничной пневмонии

Возбудитель	Частота обнаружения, %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30,5 (7–76)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	12,5 (0–24)
<i>Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae</i>	12,5 (0–24)
<i>Legionella pneumophila</i>	4,8 (0–14)
<i>Haemophilus influenzae</i>	4,5 (1–16)
Возбудители семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	3,0 (0–28)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5 (0–4)
Другие возбудители	2,0 (0–6)
Возбудитель не обнаружен	39,5 (3–75)

Примечание. Приведены средние значения, в скобках указан интервал.

и довольно редко — в странах Северной Европы [23]. Роль анаэробных микроорганизмов в генезе ВП небольшая, но значительно возрастает при аспирационных пневмониях — до 50% всех причин. Вирусные инфекции являются причиной 5–15% всех ВП, при этом основное значение имеет вирус гриппа, меньшее — вирусы парагриппа, аденовирусы, респираторно-синтициальный вирус. Вирусные пневмонии имеют сезонное преобладание, преимущественно в осенне-зимнее время.

Чрезвычайно важным является разделение ВП по степени тяжести — на нетяжелую и тяжелую. Критерии тяжелого течения пневмонии: общее тяжелое состояние больного (цианоз, спутанность сознания, бред, температура тела $> 39^{\circ}\text{C}$); острая дыхательная недостаточность (одышка — число дыханий $> 30/\text{мин}$, при спонтанном дыхании — $\text{pO}_2 < 60$ мм рт. ст., $\text{SaO}_2 < 90\%$); тахикардия, не соответствующая степени выраженности лихорадки, систолическое АД < 90 мм рт. ст. и/или диастолическое АД < 60 мм рт. ст.); дополнительные критерии (гиперлейкоцитоз $> 20 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$, двусторонняя или многодолевая инфильтрация легких, массивный плевральный выпот, азот мочевины $> 10,7$ ммоль/л). Среди возбудителей нетяжелой ВП доминируют *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *H. influenzae*, тогда как актуальными возбудителями тяжелой пневмонии наряду с пневмококком являются *L. pneumophila*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*.

На протяжении последних лет во всем мире наблюдается стреми-

тельный рост резистентности возбудителей пневмоний к антибактериальным препаратам, а также возникновение нежелательных лекарственных реакций в виде антибиотикоассоциированной диареи (ААД) и псевдомембранозного колита. ААД называют три и более эпизода неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, развившихся на фоне применения антибактериальных средств. В большинстве случаев симптомы диареи развиваются на 4–10 день после начала терапии, однако у трети пациентов могут появляться и спустя 4 недели после отмены антибиотиков. Причина этого кроется, по-видимому, в том, что после подавления антибиотиком зубиотной микрофлоры толстой кишки требуется определенное время для роста и размножения условно-патогенной флоры, ответственной за развитие диареи. Отмечена отчетливая зависимость частоты развития ААД от принятой дозы антибиотика и продолжительности его приема (меньше 3 дней, больше 7 дней). В 80–90% случаев развитие ААД не связано с определенным (конкретным) возбудителем.

Внедрение новых классов антибактериальных препаратов не уменьшает число нежелательных лекарственных реакций, продолжают поиски способов повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии.

В этой связи делались попытки подключить пробиотики в терапию внебольничных и внутрибольничных пневмоний. Коллектив нашей кафедры проводил исследование: к стандартной терапии внутрибольничной пневмонии был добавлен пробиотик.

Данное исследование показало, что число нежелательных лекарственных реакций незначительно уменьшилось: у пациентов реже возникали явления дисбиоза, и при этом эффективность терапии не улучшилась. Кроме того, было проведено изучение аутопробиотической терапии в лечении ВП. Было показано, что добавление аутопробиотика в стандартную терапию ускоряет редукцию инфильтративных изменений в легких, однако сложность технологического процесса и высокая себестоимость методики не позволяют широко использовать ее в повседневной практике.

В связи с этим актуальным представляется изучение эффективности применения совместно с антибиотиком и пребиотика. Пребиотики — вещества немикробного происхождения, способные оказывать регулирующее влияние на кишечную микрофлору через селективную стимуляцию роста или активности представителей нормальной микрофлоры. К пребиотикам относятся: фруктоолигосахариды (инулин), ксилоолигосахариды, арабиногалактоолигосахариды, изомальтоолигосахариды, изомальтулоза, лактулоза, галактоолигосахариды, раффиноза, стахиоза, гентиоолигосахариды, циклодекстрины, палатиноза, ксилоглюкоолигосахариды, устойчивые крахмалы, пищевые волокна, лектинаны, гетероглюканы, гликопептиды, лактоглобулины, пантотеновая кислота, пантотенаты, инозит.

Среди представленных на фармацевтическом рынке пребиотиков особый интерес представляет лактулоза, обладающая комплексом позитив-

ных характеристик. Лактулоза является синтетическим дисахаридом, в котором каждая молекула галактозы связана β -1-4-связью с молекулой фруктозы. Эта связь и является той причиной, по которой лактулоза не разрушается пищеварительными ферментами человека, проходит через желудочно-кишечный тракт и достигает толстой кишки в неизменном виде. В толстой кишке лактулоза является идеальным питательным субстратом для бифидобактерий и других лактатпродуцирующих микроорганизмов, поэтому избирательно способствует росту этих бактерий. В результате гидролиза лактулозы в толстой кишке образуются органические короткоцепочные жирные кислоты (КЦЖК) — молочная, уксусная, масляная и пропионовая, подавляющие рост патогенных микроорганизмов и уменьшающие вследствие этого продукцию азотсодержащих токсических веществ. КЦЖК утилизируются макроорганизмом, что сопровождается абсорбцией воды из просвета кишки и уменьшением толстокишечного содержимого.

Скорость бактериальной ферментации лактулозы, то есть ее усвояемость кисломолочными бактериями, и минимальная энергозатратность этой ферментации обеспечивают быстрый рост нормофлоры кишечника (бифидогенный эффект).

При проведении терапии ВП, особенно в амбулаторных условиях, высоко значение приверженности больных к лечению. В ряде исследований показано, что одним из способов повышения приверженности является использование фиксированных комбинаций лекарственных средств. В России примером такой

фиксированной комбинации антибиотика и пребиотика является эко-антибиотик Эколевид[®], каждая капсула которого содержит 500 мг левофлоксацина гемигидрат (в пересчете на левофлоксацин) и 600 мг лактулозы соответственно. Лактулоза в форме ангидро принципиально отличается от обычной лактулозы, входящей в состав других лекарственных препаратов, высочайшей степенью очистки, ее состав на 97–99% представлен исключительно дисахаридом лактулозой. Обычная лактулоза применяется в фармацевтике в форме 66% сиропа и содержит значительное (до 30%) количество остаточных сахаров в виде примесей: галактозы, лактозы, тагатозы, эпилактозы, фруктозы. Кроме того, в экоантибиотиках лактулоза содержится в пребиотических дозах, что не вызывает метеоризма и не ускоряет моторику кишечника.

Все вышесказанное побудило кафедру терапии и клинической фармакологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова провести «Сравнительное, рандомизированное, открытое, контролируемое, многоцентровое исследование эффективности и безопасности препарата Эколевид[®] (500 мг, производства ОАО «АВВА РУС», Россия) в сравнении с препаратом Леволет (500 мг, производства компании Dr.Reddy's) в комплексной терапии внебольничной пневмонии».

В задачи исследования входило: оценить клиническую эффективность препарата Эколевид[®] в сравнении с препаратом Леволет при лечении ВП (улучшение клинической симптоматики и положительной рентгенологической динамики) в течение 7-дневного курса антибактериальной терапии,

оценить изменение состава микрофлоры кишечника до начала лечения антибактериальным препаратом и после завершения курса антибиотикотерапии, изучить безопасность и переносимость исследуемого препарата, на основании учета всех выявленных нежелательных лекарственных реакций.

В исследование включались пациенты с ВП, соответствующие критериям включения и несоответствующие критериям исключения.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 20 до 65 лет включительно.
2. Установленный диагноз ВП.
3. Способность к регулярному приему исследуемых препаратов и выполнению процедур исследования.
4. Отрицательный тест на беременность на момент включения в исследование и подтверждение возможности использования адекватного метода контрацепции на всем протяжении исследования для женщин детородного возраста.

Критерии исключения:

1. Повышенная чувствительность к производным фторхинолонов и другим компонентам препаратов исследования.
2. Наличие у пациента диареи (согласно определению Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO) в течение последних 3 месяцев до настоящего заболевания и визита скрининга).
3. Прием в течение 30 дней, предшествующих скринингу, сорбентов, пребиотиков и пробиотиков, антибиотиков.
4. Любые имеющиеся или подозреваемые злокачественные заболевания на момент скрининга.
5. Установленная (по данным медицинской документации) почечная недостаточность с расчетным клиренсом креатинина менее 50 мл/мин.
6. Тяжелое нарушение функции печени (уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), в 3 раза и более превышающий верхнюю границу нормы, а также уровень общего билирубина в 1,5 раза и более превышающий верхнюю границу нормы).
7. Наличие коло- либо илеостомы.
8. Психические и неврологические заболевания с частичной или полной утратой дееспособности.
9. Злоупотребление алкоголем либо сильнодействующими веществами

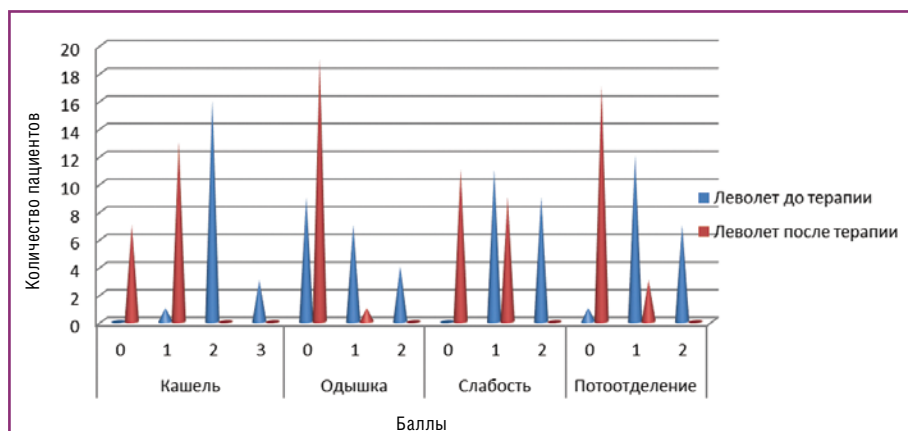


Рис. 1. Динамика клинической симптоматики на фоне терапии Леволетом

- на момент включения и в течение года до включения в исследование.
10. Участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней до скрининга.
 11. Беременность или кормление грудью.
 12. Неспособность пациента следовать процедурам протокола, по мнению исследователя.

Дизайн исследования

В исследование были включены 40 пациентов с ВП в возрасте от 20 до 65 лет включительно, наблюдавшиеся в стационаре. Пациенты были распределены методом рандомизации на 2 группы в соотношении 1:1 по 20 пациентов в каждой, все рандомизированные пациенты получали стандартную комплексную терапию: одна группа получала Эколевид® (500 мг, производства ОАО «АВВА РУС»), по 1 таблетке 2 раза в сутки, другая — препарат Леволет (500 мг, производства Dr.Reddy's), по 1 таблетке 2 раза в сутки. Во время исследования пациенты не получали никакие другие антимикробные средства, помимо исследуемых препаратов, а также сорбенты, про- и пребиотики.

Для оценки эффективности и безопасности терапии использовались клинический, лабораторный и инструментальные методы исследования. Клинический метод включал: жалобы на головную боль, повышение температуры, кашель с мокротой или без, одышку, потоотделение, слабость, также общий осмотр по органам и системам с оценкой витальных показателей. Лабораторный: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, микробиологическое исследование мокроты, микроскопическое исследование мокроты, кал на дисбиоз (полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме «реального времени»). Проводилось также инструментальное обследование: электрокардиография, рентгенологическое исследование легких, функция внешнего дыхания. ПЦР в режиме «реального времени» (Real-Time PCR, ПЦР-РВ) — используется для одновременной амплификации и измерения количества искомой молекулы ДНК. Преимуществом данного подхода является возможность совмещения детекции и количественного определения специфической последовательности ДНК в образце в реальном времени после каждого цикла ампли-

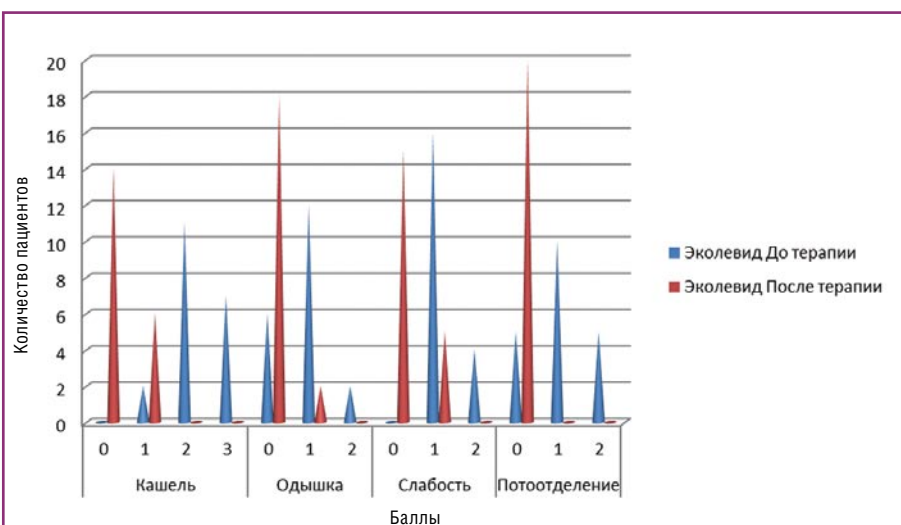


Рис. 2. Динамика клинической симптоматики на фоне терапии препаратом Эколевид®

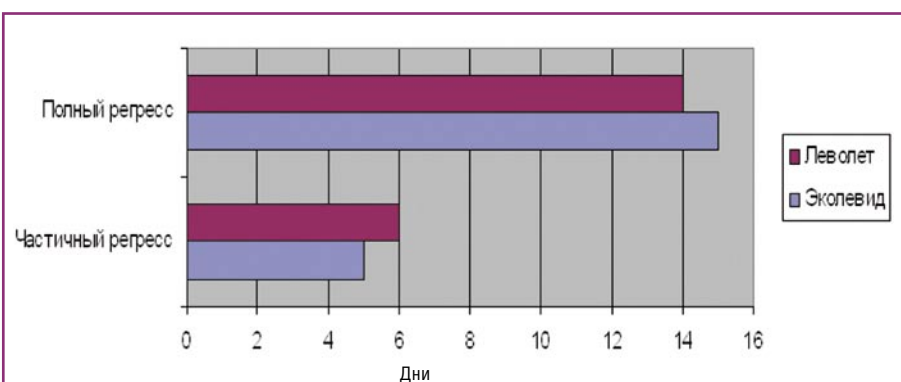


Рис. 3. Динамика рентгенологической симптоматики на 7-й день терапии

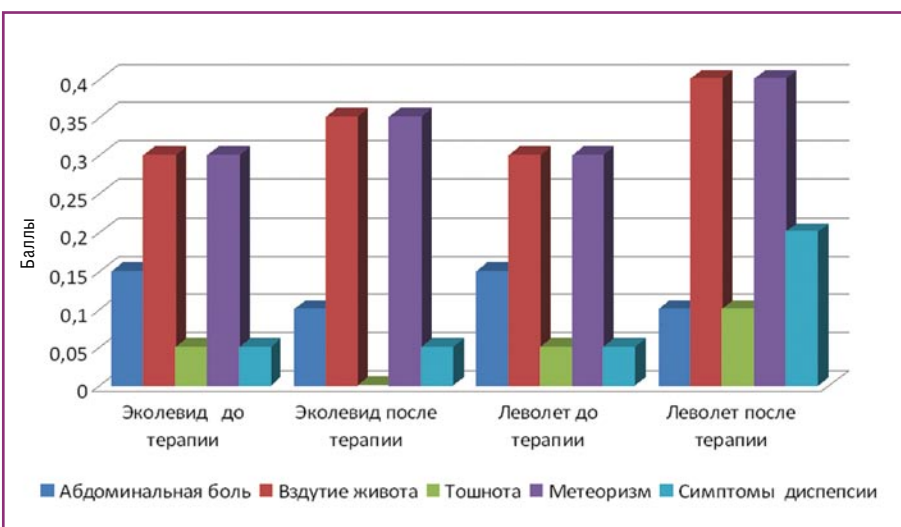


Рис. 4. Динамика гастроинтестинальной симптоматики

фикации. Отличительными чертами ПЦР-РВ являются не только возможность количественного определения ДНК/РНК в исследуемом материале, но и отсутствие стадии электрофо-

реза, что позволяет минимизировать риск контаминации продуктами ПЦР и таким образом резко уменьшить число ложноположительных результатов.

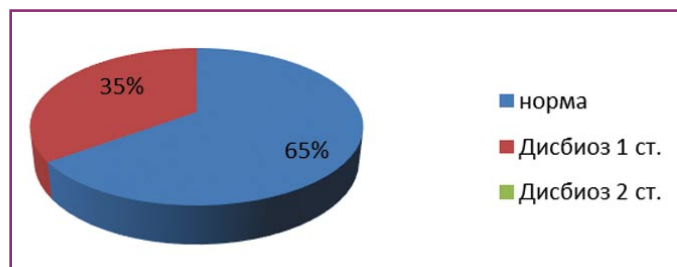


Рис. 5. Выраженность дисбиоза до терапии препаратом Леволет

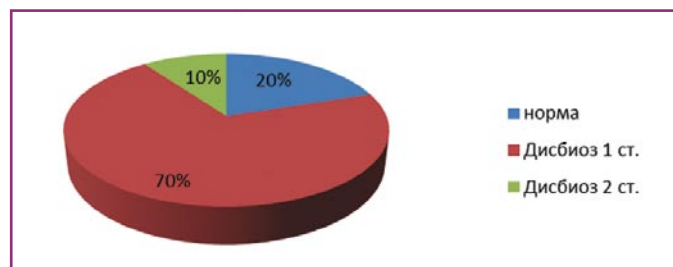


Рис. 6. Выраженность дисбиоза после терапии препаратом Леволет

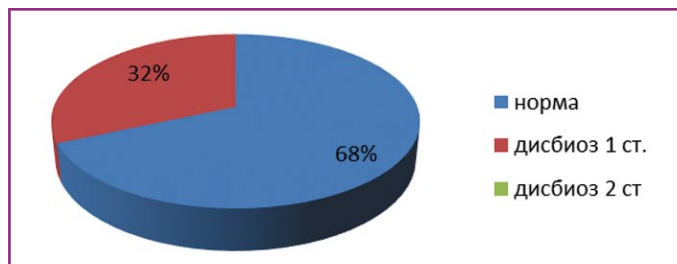


Рис. 7. Выраженность дисбиоза до терапии препаратом Эколевид®

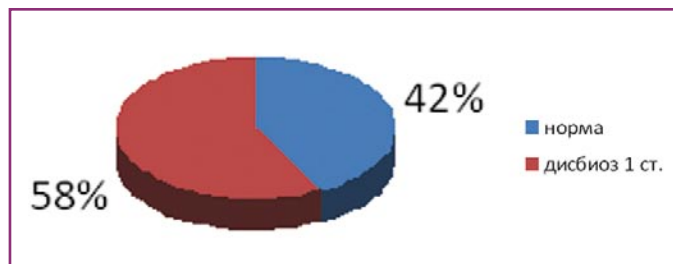


Рис. 8. Выраженность дисбиоза после терапии препаратом Эколевид®

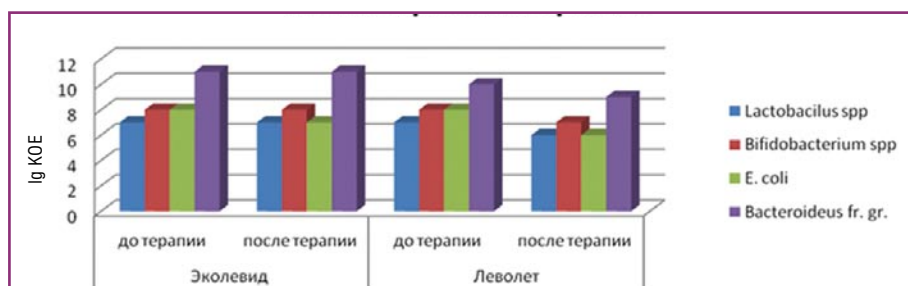


Рис. 9. Динамика состава микрофлоры на фоне антимикробной терапии

Результаты исследования

В ходе исследования оценивались такие клинические симптомы, как кашель с отделением мокроты, одышка, температура тела, слабость, потоотделение. Все эти симптомы оценивались в баллах. До начала терапии в группе пациентов, получавших Эколевид®, на сильный кашель жаловались 35% пациентов, на умеренный 55%, после лечения препаратом Эколевид® у 70% пациентов кашель исчез, у 30% — сохранялся слабый. Пациенты, получавшие Леволет, жаловались на сильный кашель — 15%, умеренный — 80%, после лечения только у 35% пациентов ушел кашель, у 65% сохранялся слабый. Такие жалобы, как слабость и потоотделение, меньше перестали беспокоить пациентов или совсем исчезли после терапии препаратом Эколевид®, а у пациентов, принимавших Леволет, потоотделение сохранялось у 3 пациентов, умеренная слабость — у 9 пациентов, что отражено на рис. 1–2.

После курса 7-дневной антибактериальной терапии пациентам было проведено контрольное рентгенологическое исследование, у пациентов, получавших Эколевид®, отмечался регресс пневмонии через 7 дней, у 3 пациентов, получавших Леволет, сохранялась инфильтрация через 7 дней, этим пациентам пришлось добавить второй антибактериальный препарат (рис. 3).

Клинические симптомы дисбиоза кишечника, такие как тошнота, метеоризм, вздутие, боль в животе, частота стула, консистенция стула оценивались по 4-балльной системе. Чаще всего пациенты предъявляли жалобы на вздутие живота и метеоризм. Рис. 4 иллюстрирует динамику гастроинтестинальной симптоматики на фоне терапии.

Дисбиоз — это клинко-микробиологический синдром, характеризующийся количественными, качественными и топографическими изменениями нормальной кишечной микрофлоры,

являющийся выражением адаптационных реакций системы «организм человека — нормальная микрофлора», проявляющийся прогрессивным нарастанием клинических проявлений основного заболевания. Существует следующая классификация дисбиозов:

- I степень — анаэробная микрофлора преобладает над аэробной, при сохранном уровне бифидо- и лактофлоры; уменьшается количество кишечных палочек с нормальной ферментативной активностью на фоне снижения общего количества бактерий этого вида;
- II степень — угнетение роста анаэробов, полноценные кишечные палочки заменяются атипичными формами, обогащение микробного пейзажа за счет увеличения количества хотя бы одного из представителей условно-патогенной микрофлоры (УПМ) до 10^3 – 10^4 КОЕ/мл;
- III степень — резкое угнетение анаэробной микрофлоры, увеличение количества одного из представителей УПМ до 10^5 – 10^6 КОЕ/мл и более;
- IV степень — обильный рост ассоциаций УПМ в количестве 10^6 – 10^7 КОЕ/мл и более.

В нашем исследовании состав микрофлоры кишечника оценивался также в обеих группах до начала антимикробной терапии и после (рис. 5–8). До начала терапии в группе пациентов, получавших Леволет, нормальная микрофлора кишечника была у 65% пациентов, дисбиоз I степени выявлялся у 35% пациентов. После курса

антибактериальной терапии препаратом Леволет дисбиоз I степени сохранился у 20% пациентов, но у 10% пациентов появился дисбиоз II степени. У пациентов, получавших препарат Эколевид®, явления дисбиоза II степени отсутствовали.

До начала терапии уже отмечались признаки кишечного дисбиоза у пациентов в обеих группах, и в первую очередь снижение числа бифидобактерий и уменьшение количества лактобактерий. Однако по завершению лечения у пациентов, принимавших Эколевид®, выявлено достоверное увеличение количества бифидобактерий и нормализация уровня лактобактерий. Благодаря наличию в составе антибиотика Эколевид® лактулозы, в процессе терапии поддерживался нормальный кишечный микробиоценоз, тогда как применение традиционных антибиотиков вызвало дисбаланс кишечного микробиоценоза и значительно повысило риск развития дисбиоза (рис. 9).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности эколоантибиотика Эколевид® в лечении ВП. Лечение препаратом Эколевид® существенно снижает частоту характерных для антибиотикотерапии нежелательных лекарственных реакций, связанных с их неблагоприятным воздействием на состояние микробиоценоза кишечника. Терапия препаратом Эколевид® ассоциирована с высокой приверженностью пациентов к лечению. Экоантибиотики соответствуют аналогичным препаратам по эффективности и имеют ряд преимуществ по безопасности, а именно сохраняют баланс кишечной микрофлоры в процессе антибиотикотерапии, препятствуют развитию ААД, поддерживают иммунный статус, обладают лучшей терапевтической переносимостью, чем однокомпонентные антибиотики. ■

Литература

1. Буторова Л. И., Плавник Т. Э. Экоантибиотики: новая стратегия повышения эффективности антихеликобактерной терапии и профилактики антибиотикоассоциированной диареи // Лечащий Врач. 2013. № 5. С. 1–8.
2. Циммерман Я. С. Гастроэнтерология: руководство. М.: ГЕОТАР-Медия, 2012. 800 с.
3. Иванчик Н. В., Козлов С. Н., Рачина С. А. и соавт. Этиология фатальных внебольничных пневмоний у взрослых // Пульмонология. 2008. № 6. С. 53–56.
4. Максимов В. И., Родоман В. Е., Бондаренко В. М. Лактулоза и микроэкология толстой кишки // Журн. микробиол. 1998. № 5. С. 101–107.
5. Рачина С. А., Козлов Р. С., Шаль Е. П. Анализ практики лечения амбулаторных пациентов с внебольничной пневмонией: какие факторы определяют предпочтения врачей? // Российские медицинские вести. 2010. № 2.
6. Синопольников А. И., Чикина С. Ю., Чучалин А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых: современные подходы к диагностике, антибактериальной терапии и профилактике // Пульмонология. 2008. № 5. С. 15–50.
7. Современные аспекты фармакотерапии гастроэнтерологических заболеваний Сборник избранных научно-медицинских статей журнала «Фарматека» / Под редакцией И. В. Маева. М.: Издательский дом «Бионика», 2012. 264 с.
8. Стецюк О. У., Козлов Р. С. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике // Клин микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011. Т. 13. № 1.
9. Черников В. В., Сурков А. Н. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей: принципы профилактики и лечения // Вопросы современной педиатрии. 2012. № 12. С. 48–55.
10. Чучалин А. Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010. Т. 12. № 3. С. 186–226.



ЭКОЛЕВИД®
ЛЕВОФЛОКСАЦИН + ЛАКТУЛОЗА

**СИЛА
И ЗАБОТА**

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
И БЕЗОПАСНОСТИ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ
ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

- Инновационная комбинация левофloxсацина и пребиотика лактулозы
- Биозквивалентность оригинальному препарату левофloxсацина по противомикробной активности
- Защитное действие на нормофлору кишечника
- Рациональный выбор антибиотикотерапии для пациентов со сниженным иммунитетом и пожилых пациентов

МММ МИКРОЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА — НАША ПРОФЕССИЯ

ОАО «АВВА РУС» фармацевтическая компания
121614, Россия, Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, стр. 9
Тел./факс: 8 (495) 956 75 54
avva.com.ru
ecoantibiotic.ru

Качественные генерики для лечения бронхообструктивных заболеваний: свет в конце тоннеля есть!

С. К. Зырянов, доктор медицинских наук, профессор

Ж. А. Галеева¹, кандидат медицинских наук

Ю. Б. Белоусов, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Приведены данные исследований эквивалентности генерических и оригинальных ингаляционных препаратов, используемых для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Обсуждено проведение подобных исследований, критерии оценки эквивалентности ингаляционных препаратов.

Ключевые слова: генерики, бронхиальная астма, исследования эквивалентности, беклометазон, ипратропия бромид, фенотерол, респираторная фракция.

Abstract. The article presents research data equivalence of generic and original inhalation drugs used to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Discusses the nature of these studies, the criteria for assessing the equivalence of inhaled drugs.

Keywords: generics, bronchial asthma, equivalence study, beclomethasone, ipratropium bromide, fenoterol, respirable fraction.

Острые и хронические заболевания органов дыхания в Российской Федерации составляют около 40% общей заболеваемости населения страны (включая острые респираторные заболевания), при этом за период 2000–2008 гг. показатели заболеваемости не опускались ниже 290 случаев на 1000 человек.

Среди болезней органов дыхания преобладают бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). По оценкам специалистов, численность больных БА, как минимум, в 5–6 раз превышает данные официальной статистики (5,9 млн человек в сравнении с отчетными данными — 1,3 млн человек). Установлено, что пациенты, страдающие БА, часто инвалидизируются. Так, в Москве 41% пациентов с БА получают пособие по инвалидности [1].

В РФ прямые затраты здравоохранения, связанные с лечением БА, составляют около 8,5 млрд рублей, из них 66,6% расходуется на стационарное лечение, 21,5% — на закупку лекарственных средств, 10,9% — на амбулаторно-поликлиническое лечение, 0,9% — на вызовы скорой помощи.

В структуре косвенных затрат по БА (около 2,8 млрд руб.) затраты на оплату

лиستков нетрудоспособности составляют 61,4%, пособий по инвалидности — 27,3%, недополученный вклад в валовый внутренний продукт по причине обострения заболевания с листком нетрудоспособности — 11,4%.

Суммарные (прямые и косвенные) затраты, связанные с БА, составляют около 0,75% от всего бюджета здравоохранения РФ [1].

Обращает на себя внимание тот факт, что расходы на медикаменты являются крайне недостаточными и в общей структуре затрат на лечение составляют всего 11,0%. В расчете на одного пациента с БА это составляет 1418,2 рубля в год.

В этой связи чрезвычайный интерес представляет внедрение в практику новых лекарственных технологий, использование которых позволит снизить бремя заболевания и затраты бюджета.

Согласно современной концепции Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO), препараты-генерики имеют многочисленные преимущества для общественного здравоохранения, связанные прежде всего с доступной ценой препарата.

Однако применение генерического препарата вместо оригинального может быть оправдано лишь в том случае, если врач убежден, что это не снизит эффективность лечения и тем более не будет угрожать жизни пациента. В России, где большинство генериков и/или субстан-

ций для их производства произведены в развивающихся странах Азиатского региона, проблема качества таких препаратов стоит особенно остро. Кроме того, сложность разрешения данной проблемы усугубляется тем, что в современных ингаляционных лекарственных препаратах в качестве средств доставки используются высокотехнологичные устройства, воспроизведение и производство которых требует специальных усилий и больших капитальных вложений.

Для установления эквивалентности ингаляционных препаратов необходимо осуществить как минимум 5 шагов [2]:

- 1) подтверждение эквивалентности качественного и количественного состава основного и вспомогательных веществ;
- 2) установление сходства используемых средств доставки;
- 3) оценка свойств ингалятора *in vitro*, в том числе оценка размеров частиц вдыхаемой дозы;
- 4) изучение легочного распределения и системной фармакокинетики препарата *in vivo*;
- 5) доказательство сходства терапевтической эффективности.

К сожалению, появляющиеся на российском фармацевтическом рынке генерические ингаляционные лекарственные средства далеко не всегда в полной мере эквивалентны оригинальным препаратам.

Так, Л. А. Трухачева и соавт. [3] при изучении степени эквивалентности

¹ Контактная информация:
jagal@mail.ru

Таблица 1

Определение однородности дозирования и величины респиральной фракции в препаратах Беклометазон-аэронатив, аэрозоль для ингаляций дозированный производства ООО «Натива» (Россия) в сравнении с препаратами Беклазон Эко, 250 мкг/доза, производства «Нортон Вотерфорд» (Ирландия) и Кленил, 250 мкг/доза, производства «Къези Фармацевтичи С.п.А.» (Италия)

Шифр партии или название препарата	Масса мелких частиц мкг/доза	Респиральная фракция, %	Респиральная фракция по номиналу, %	Количественное определение, мкг/доза (среднее)
Беклометазон-аэронатив, 50 мкг/доза				
130718	9,7–11,9	18,9–21,7	19,4–23,82	51,6
130730	13,1–13,3	24,2–24,6	26,1–26,7	55,8
Беклометазон-аэронатив, 100 мкг/доза				
130718	24,2–27,8	20,3–24,2	24,8–28,8	111,2
130808	23,3–26,5	23,1–27,3	23,3–26,5	102,4
Беклометазон-аэронатив, 250 мкг/доза				
130718	50,5–52,2	19,5–20,0	20,2–20,9	271,4
130819	67,8–70,9	23,5–24,5	27,2–28,3	285,1
130822	62,3–62,6	21,4–22,4	24,9–25,0	287,4
130827	60,0–62,3	21,1–22,2	24,4–24,9	286,9
130829	56,6–60,1	21,1–23,1	24,0–24,1	276,7
Оригинальный препарат и препарат сравнения				
Беклазон ЭКО, 250 мкг/доза	82,1	26,3	32,8	251
Кленил, 250 мкг/доза	62,1	24,8	24,8	198

вдыхаемых фракций на 7-ступенчатом каскадном импакторе нового поколения Next (Copley Scientific Limited Англия) для дозированных аэрозольных ингаляторов Серетид, 25/250 (салметерола ксинафоат/флутиказона пропионат) мкг/доза, производство «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс», Польша, и Тевакомб, 25/250 (салметерола ксинафоат/флутиказона пропионат) мкг/доза, производство «Ципла Лтд», Индия, установили статистические различия при определении таких значимых параметров, как массмедианный аэродинамический диаметр частиц и геометрическое стандартное отклонение от массмедианного аэродинамического диаметра, а также значений фракции мелкодисперсных частиц (ФМЧ) и величины выпущенной дозы. Для салметерола ксинафоата величины ФМЧ составляли 42,06% (Серетид) и 35,53% (Тевакомб) соответственно, для флутиказона пропионата — 42,94% (Серетид) и 35,44% (Тевакомб).

Ранее нами было установлено, что упомянутый выше воспроизведенный препарат отличается от оригинального и по количеству содержащихся в нем примесей. Несмотря на то, что оба препарата соответствовали заявленным требованиям нормативной документации, сумма примесей флутиказона пропионата в генерике находилась на верхней границе допустимой нормы (не более 0,4%) и составляла 0,385%. Кроме этого, в Тевакомбе обнаружены следовые количества брома (0,7 миллионной доли), наличие которого вообще не предпола-

Таблица 2

Различие в составах препаратов Беродуал («Берингер Ингельхайм») и Ипратерол-натив (ООО «Натива»)	
Беродуал	Ипратерол-натив
Ипратропия бромид	Ипратропия бромид
Фенотерола гидробромид	Фенотерола гидробромид
Бензалкония хлорид	Натрия бензоат
Динатрия эдетатдигидрат	Динатрия эдетатдигидрат
Натрия хлорид	—
Хлористоводородная кислота	Лимонная кислота
Вода очищенная	Вода очищенная

гается действующей нормативной документацией [4].

В связи с вышеизложенным большие надежды возлагаются на новые отечественные разработки в области лечения БА, которыми, в частности, занимается компания «Натива». В настоящее время компанией разработана целая линейка генерических ингаляционных препаратов с использованием современных средств доставки, тщательное изучение свойств которых проведено в лабораторных и клинических исследованиях.

Одно из исследований было посвящено изучению аэродинамических характеристик препарата Беклометазон-аэронатив, аэрозоль для ингаляций дозированный производства ООО «Натива» (Россия) в сравнении с препаратами Беклазон Эко, 250 мкг/доза, производства «Нортон Вотерфорд» (Ирландия) и Кленил, 250 мкг/доза, производства «Къези Фармацевтичи С.п.А.» (Италия), в котором оценивались такие показатели, как однородность дозирования и величина

на респиральной фракции с помощью каскадного импактора Андерсена.

Результаты проведенных исследований приведены в табл. 1.

Таким образом, как это следует из вышеприведенных данных, препарат Беклометазон-аэронатив производства ООО «Натива» (Россия) в сравнении с препаратами Беклазон Эко 250 мкг/доза, производства «Нортон Вотерфорд» (Ирландия) и Кленил 250 мкг/доза («Къези Фармацевтичи С.п.А.», Италия) демонстрируют сопоставимые результаты по показателям однородности дозирования и респиральной фракции.

Следующее исследование было посвящено оценке аэродинамических характеристик лекарственного препарата Ипратерол-натив, раствор для ингаляций 0,25 мг/мл + 0,5 мг/мл (ипратропия бромид + фенотерол). Доля мелких частиц может существенно отличаться при использовании аппаратов разных производителей и различных моделей. Кроме того, респиральная фракция может

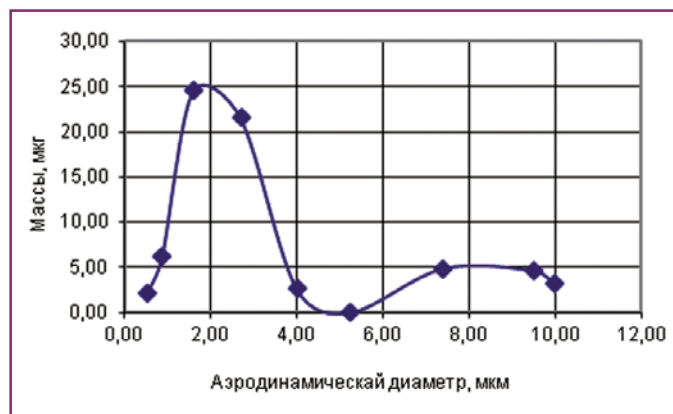


Рис. 1. Определение аэродинамических свойств ипратропия в препарате Беродуал

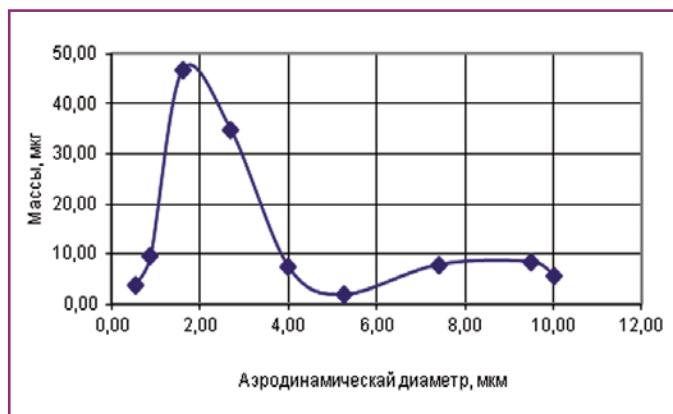


Рис. 2. Определение аэродинамических свойств фенотерола в препарате Беродуал

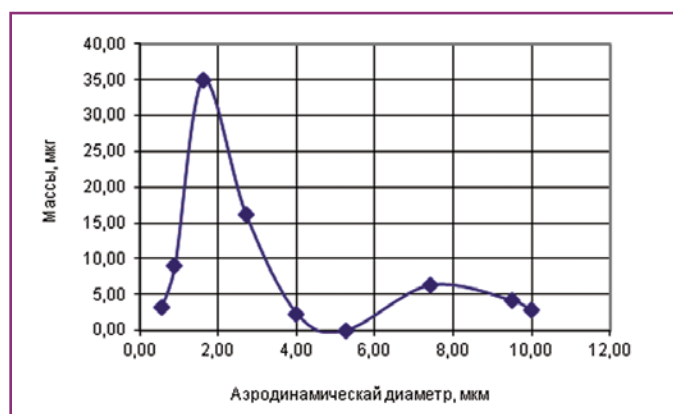


Рис. 3. Определение аэродинамических свойств ипратропия в препарате Ипратерол-натив

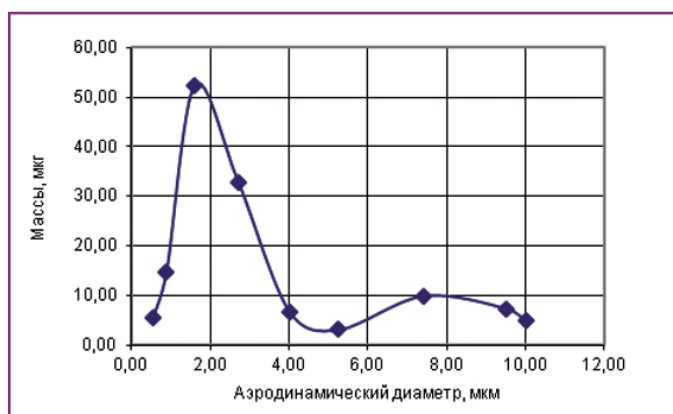


Рис. 4. Определение аэродинамических свойств фенотерола в препарате Ипратерол-натив

зависеть от вязкости среды препарата и от его предварительного разведения, например, физиологическим раствором или при смешении с другим препаратом.

Сравнение составов генерика компании «Натива» и оригинального препарата компании «Берингер Ингельхайм» показало, что качественный состав препаратов отличается только одним из консервантов: бензалкония хлорида в Ипратероле-натив заменен на натрия бензоат (табл. 2).

Респирабельную фракцию в процентах определяли как отношение суммы масс частиц, осевших на каскадах от 2 по 7, к суммам масс всех каскадов и Г-образной трубки.

Результаты проведенных исследований представлены на рис. 1–4.

Таким образом, препараты Ипратерол-натив (ООО «Натива») и Беродуал («Берингер Ингельхайм») в виде растворов для небулирования в ходе сравнительных аэродинамических испытаний показали полную идентичность по величине респирабельной фракции и профилям распределения частиц по размерам.

Еще два аналогичных исследования были посвящены изучению аэродинами-

ческих свойств препарата Салтиказон-натив (ООО «Натива», Россия) в сравнении с препаратом Серетид Мультидиск («Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лтд.», Великобритания) и препарата Формисонид-натив (ООО «Натива», Россия) в сравнении с препаратом Симбикорт Турбухалер («АстраЗенека», Великобритания)². Дизайн упомянутых исследований был сходен с предыдущими.

Отрадно отметить, что по результатам упомянутых выше исследований оба генерических препарата продемонстрировали сопоставимые результаты по показателям однородности дозирования и респирабельной фракции по отношению к оригинальным.

Итак, имеющиеся на сегодняшний день доказательства сопоставимости качественных характеристик генериков ком-

² Препараты Салтиказон-натив и Формисонид-натив не зарегистрированы в РФ. Есть разрешения на проведение клинических исследований этих препаратов. В настоящее время исследования имеют статус «Завершено».

паний «Натива» по отношению к известным оригинальным препаратам позволяют надеяться, что на российском фармацевтическом рынке появилась достойная замена дорогостоящим импортным препаратам, обеспечивающая эквивалентную эффективность и профиль безопасности у пациентов с бронхобструктивными заболеваниями. ■

Литература

1. Социально-экономические потери от бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. Сводный отчет. М.: РБОФ «Качество жизни». 125 с.
2. Daley-Yates P. T., Parkins D. A. Establishing bioequivalence for inhaled drug; weighing the evidence // Expert Opin. Drug Deliv. 2011; 1: 112.
3. Трухачева Л. А., Горпинченко Н. В., Деметьев С. П. Сравнительное исследование in vitro эквивалентности дозированных аэрозольных ингаляторов Серетид и Тевакомб с помощью импактора нового поколения Next // Клиническая фармакология и терапия. 2012. № 21 (4). С. 73–77.
4. Зырянов С. К., Айсанов З. Р. Воспроизведенные ингаляционные лекарственные средства: как оценить их свойства? // Пульмонология. 2012. № 3. С. 115–118.

Новые схемы подготовки кишечника к колоноскопии

П. Л. Щербаков¹, доктор медицинских наук, профессор

А. И. Парфенов, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Албулова, кандидат медицинских наук

ГБУЗ МКНПЦ ДЗМ, Москва

Резюме. Проведено пилотное рандомизированное слепое для эндоскописта исследование по сравнению 2 режимов подготовки пациентов к колоноскопии: раствора на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ) и бессольфатного препарата на основе ПЭГ.

Ключевые слова: подготовка к колоноскопии, пероральный препарат, полиэтиленгликоль.

Abstract: Pilot randomized single-blind for endoscopist study was performed to compare 2 bowel preparation regimens prior to colonoscopy: solution based on polyethylenglycol (PEG) compared with sulfate-free PEG solution.

Keywords: preparation for colonoscopy, peroral preparation, polyethylenglycol.

Эффективность колоноскопии и выявление при ее проведении патологии кишечника во многом зависят от качества очистки кишечника. Неадекватная подготовка кишки к исследованию может стать причиной пропуска какого-либо патологического очага врачом-эндоскопистом. Это, в свою очередь, может стать причиной несвоевременной диагностики многих серьезных заболеваний, в том числе и рака толстой кишки, и, как следствие, затрат дополнительных средств на повторную подготовку пациента к исследованию и собственно само повторное проведение колоноскопии. Несмотря на понимание важности адекватной подготовки кишечника всеми заинтересованными лицами — врачами гастроэнтерологами, направляющими больных на исследование, медперсоналом отделений, пациентами, в ежедневной клинической практике эндоскописты регулярно встречаются с плохой визуализацией во время колоноскопии. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке существует достаточно большое количество разнообразных средств, при использовании которых можно качественно очистить кишечник для проведения полноценного эндоскопического или любого другого инструментального исследования или оперативного вмешательства. Адекватная подготовка кишечника должна быть грамотно мотивирована врачами перед пациентами, с целью соблюдения ими пищевого рациона и режима приема очищающего средства, выбранного для каждого больного персонально.

Количество проводимых диагностических и лечебных эндоскопических исследований толстой кишки значительно увеличилось за последнее время. При этом значительно увеличилось и возможности самой колоноскопии. Улучшается качество эндоскопов, появилась возможность осмотра слизистой оболочки в условиях высокого разрешения (HD), с применением узкоспектрального освещения и увеличительной (ZOOM) эндоскопии [1]. В настоящее время колоноскопия является ведущим методом исследования при проведении диагностики и дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника, выявлении полипов толстой и тонкой кишки, дивертикулеза. Незаменимым методом диагностики колоно-

скопия является при проведении скрининговых национальных программ по раннему выявлению колоректального рака. Технические возможности эндоскопии, а тем более комбинация колоноскопии с конфокальной микроскопией позволяют в настоящее время определить участки дисплазии слизистой оболочки в формирующихся аденомах буквально на клеточном уровне, точно локализуя очаг поражения с погрешностью всего в несколько микрон. Однако такие возможности эндоскопического исследования можно воплотить в жизнь только при наличии чистой слизистой оболочки кишки, освобожденной от различных органических наложений и пенистого содержимого [2, 3]. Особенно важна адекватная очистка кишки при исследовании правых отделов ободочной кишки, где проводить диагностику ранних форм злокачественных новообразований и (или) плоских, зубчатых новообразований технически сложнее [4–7]. Кроме того, недостаточное качество очистки кишечника зачастую приводит к вынужденному прерыванию уже начатой колоноскопии, что в свою очередь приводит к дополнительным затратам на повторную подготовку пациента к колоноскопии и собственно само проведение эндоскопического исследования [1–3]. Повторное направление пациента для проведения колоноскопии, дополнительное время, затрачиваемое на подготовку кишечника, само выполнение повторной колоноскопии может нести в себе неоправданный риск и, как следствие, позднюю диагностику патологического процесса.

Несмотря на очевидную значимость качественной подготовки кишечника к колоноскопии, в ежедневной практике она, к сожалению, не всегда отвечает предъявляемым требованиям. Недостаточная очистка кишечника может стать причиной «пропуска» новообразований. Так, по данным П.А. Никифорова у 28 из 377 пациентов через год после выполнения колоноскопии был выявлен рак II или III стадии, а у 34 — рак I стадии, что косвенно свидетельствует о пропуске этой патологии при первичном осмотре из-за неадекватной подготовки [8]. Практически такие же результаты приводит Lebowhl и соавт. на основании анализа работы эндоскопического отделения большой многофункциональной клиники, где из 12 787 колоноскопий подготовка кишечника была недостаточной у 24% пациентов [9]. Обращает на себя внимание тот факт, что только у 17% пациентов с первичной неадекватной

¹ Контактная информация: pol_ochka@rambler.ru

подготовкой кишки была проведена повторная эндоскопия в следующие 3 года. Из 198 аденом, выявленных в ходе этого исследования, 42% были обнаружены только при повторной колоноскопии.

Проблема в обеспечении хорошей подготовки кишечника является многофакторной. Только при учете всех компонентов этого процесса можно добиться надлежащего качества состояния кишки и эффективного проведения эндоскопического исследования.

Одной из главных составляющих решения этой проблемы являются, как ни странно это звучит, сами пациенты, которым предстоит провести колоноскопию. К тому же фактор пациентов состоит из двух частей — субъективной, которая напрямую зависит от поведения пациента, и объективных, не зависящих от поведенческого и психоэмоционального состояния пациентов. Перед исследованием пациенты не всегда придерживаются рекомендуемых режимов питания и приема очищающих кишечных средств. В случае если даже используется самое эффективное из существующих средств очистки кишечника у пациентов, которые в той или иной мере нарушали режим питания в период подготовки к колоноскопии, результат очистки кишки может быть отрицательным. Крайне важно донести до пациента устами врача, медицинского персонала или с помощью наглядных пособий и материалов информацию о необходимости строгого соблюдения диеты и ограничений в питании, которые являются (как правило) не столь критичными для образа жизни, но крайне важными для качества подготовки кишки. Но даже и в случае полного понимания больными необходимости соблюдать пищевые ограничения нельзя гарантировать их соблюдение во всех случаях. Кроме того, на качество подготовки кишечника больных могут влиять не только различные погрешности в еде, но и объективные факторы. На общий результат качества подготовки кишки могут влиять множественные, на первый взгляд незначительные, факторы, например — малоподвижный образ жизни, «сидячая» работа, затрудненный доступ к туалету или ограничение возможности потребления жидкости, даже многоместные палаты в клиниках и больницах могут сказываться на психологическом состоянии пациентов и влиять на качество подготовки кишечника.

Другой важной составляющей при очистке кишечника является правильный выбор препарата, непосредственно оказывающего воздействие на содержимое кишки и эвакуирующего его из организма. Каждое используемое средство в данной ситуации должно соответствовать определенным требованиям со стороны как врачей-исследователей, так и пациентов, его употребляющих.

Для эндоскопистов важно, чтобы препарат для очистки кишечника при его использовании обеспечивал чистую слизистую оболочку без остатка плотного или жидкого содержимого в просвете кишки, хорошо переносился больными и не требовал бы дополнительного мониторинга за состоянием здоровья обследуемого.

С другой стороны, идеальный препарат для очистки кишки должен не только соответствовать требованиям врачей, но и в полной мере соответствовать пожеланиям пациентов, принимающих этот препарат. Он должен обладать приятными органолептическими свойствами с отсутствием при его приеме каких-либо нежелательных лекарственных реакций (боль, тошнота, рвота). При этом предпочтение отдается средствам, требующим для приема меньшее количество жидкости, с минимальными пищевыми ограничениями и в меньшей степени изменяющими обычный ритм и качество жизни.

В настоящее время на фармацевтическом рынке существует несколько групп препаратов, предназначенных для перорального приема, для подготовки кишечника к инструментальным исследованиям. Каждая из этих групп различается по механизму действия и, следовательно, эффективности подготовки. К сожалению, ни один из существующих препаратов не является идеальным во всех отношениях, о чем свидетельствуют многочисленные клинические исследования [9, 10]. Между различными группами препаратов, даже близких по составу, в качестве подготовки кишечника имеются заметные различия в плане переносимости их пациентами [12].

Национальное агентство по безопасности пациентов Великобритании (National Patient Safety Agency, NPSA) издало рекомендации по безопасному использованию пероральных средств очищения кишечника [13]. В этих рекомендациях четко дается указание о возможных клинических рисках применения различных пероральных средств для очищения кишечника. В рекомендациях, в частности, отмечено, что решение о применении того или иного средства должно приниматься столь же ответственно, сколько и само решение о проведении инструментального исследования, а все пациенты должны заполнять письменную форму информированного согласия о предупреждении возможных рисков, при использовании пероральных очищающих средств. В этом руководстве, как и в других, современных метаанализах, в настоящее время уделяется пристальное внимание именно безопасности применения пероральных очищающих средств, приведены руководящие принципы подготовки кишки, абсолютные и относительные противопоказания с использованием различных пероральных средств очищения кишечника и даны рекомендации по выбору и использованию этих средств у пациентов с различными группами риска [14–17].

При использовании любого перорального препарата, какой бы эффективностью он бы ни обладал, все усилия подготовки кишки могут свестись к нулю, если пациент перед началом подготовки не соблюдает определенный режим питания. Для качественной подготовки необходимо в течение 2–3 дней перед началом очистки кишечника назначать пациентам бесшлаковую диету, чтобы в просвете кишки было как можно меньше плотных непереваренных остатков пищевых продуктов. Тем самым обеспечивается основа для последующего эффективного лаважа. В частности, к продуктам, которые должны быть исключены из рациона пациентов, относятся: овощи (морковь, свекла, капуста, репка, редиска, лук, чеснок); травы (шавель или шпинат); каши, но не все (овсяная, пшенная, перловая); бобовые (горох, фасоль, чечевица, бобы); фрукты (персик, яблоко, груша, бананы, мандарины, виноград, сухофрукты); орехи всех сортов; ягоды любые; ржаной хлеб, любые изделия из ржаной муки; молочная продукция (кроме кисломолочной); жареное, копченое мясо, копченые колбасы. Эти ограничения в питании не являются для большинства пациентов критичными, так как ограничения в питании рекомендуются только в короткий промежуток времени, и к тому же остается достаточно большой набор продуктов питания, разрешенных к использованию: бульоны, яйца, манная каша, отварное мясо и вареная колбаса, сыр, масло, кисломолочные продукты (но не творог), рыба. В день обследования можно употреблять только жидкую пищу: чай, бульон, минеральную или кипяченую воду, прозрачные соки. Кроме диетических ограничений, которые необходимо выполнять каждому пациенту, в зависимости от типа используемого препарата, для очистки существуют абсолютные и относительные противопоказания для проведения пероральной подготовки кишечника к колоноскопии. Так, к абсолют-

ным противопоказаниям относятся: подозрение на обструкцию или перфорацию кишечника, непроходимость желудочно-кишечного тракта на любом уровне, тяжелые острые воспалительные заболевания кишечника или токсический мегаколон, нарушения сознания, повышенная чувствительность или аллергическая реакция к компонентам препарата, нарушение глотания и невозможность глотать без аспирации (в некоторых случаях очистку кишечника можно проводить через назогастральный (назодуоденальный) зонд или другой зонд, установленный на уровне двенадцатиперстной кишки). В этом случае подготовка должна проводиться в стационарных условиях под контролем врача.

Относительными противопоказаниями для перорального приема препаратов по очистке кишечника являются проведение его больным, находящимся на гемодиализе, или перитонеальном диализе, после пересадки почек, страдающим хронической сердечной недостаточностью, циррозом печени и (или) имеющим асцит. В этих случаях нужно очень осторожно относиться к выбору очищающего средства и отдавать предпочтение препаратам на основе полиэтиленгликолей.

Так, препараты, содержащие сульфат натрия и фосфаты натрия, соли магния, следует применять с осторожностью у больных с почечной недостаточностью, циррозом печени, хронической сердечной недостаточностью, так как существует опасность развития водно-электролитных нарушений.

Исследования по оптимизации процессов подготовки кишки продолжаются и в настоящее время [18–21]. У здоровых лиц препараты на основе фосфатов натрия в настоящее время рекомендуется использовать только в случае индивидуальной непереносимости полиэтиленгликоля (ПЭГ). В остальных случаях препаратами выбора в настоящее время остаются средства на основе полиэтиленгликолей. Но даже и в этом случае существует достаточно большая свобода выбора среди представителей этого ряда. В настоящее время имеются очищающие средства на основе макрогола с молекулярной массой 4000 и 3350. Казалось бы, различия в молекулярной массе составляющей средства незначительны, однако эти различия могут оказывать существенное влияние на качество подготовки кишечника и уровень качества жизни пациентов.

В течение длительного времени большинство специалистов отдавало предпочтение препаратам на основе макрогола 4000. По сравнению с препаратами на основе солей магния или натрия эти средства безопасны в отношении состояния водно-электролитного баланса организма. Они не вступают в контакт со слизистой оболочкой. Попадая в просвет толстой кишки, макроголы образуют гелеобразную субстанцию, аккумулирующую жидкость, находящуюся в просвете кишки. При этом раздражаются механорецепторы стенки кишки, активизируется перистальтика и происходит активное очищение кишки. Существенным недостатком макрогола 4000 является необходимость сильного разведения препарата и приема значительного объема жидкости при проведении подготовки к колоноскопии. В среднем объем очищающего средства рассчитывается из соотношения: 1 литр раствора макрогола 4000 на 20 кг массы тела пациента. Так, при среднем весе в 70–75 кг необходимо для адекватной подготовки кишки выпить 4 литра раствора. Кроме того, в состав препаратов так называемого первого поколения, наряду с ПЭГ, входят и некоторые соли — в частности, хлорид калия, хлорид и гидрокарбонат натрия, призванные компенсировать возможные электролитные потери. Наличие сульфата натрия в составе препарата (в разных модификациях до 5,0 или 5,7 г) придает раствору горьковато-солончатый привкус, что значительно

снижает органолептические свойства раствора и может вызывать у некоторых пациентов легкую тошноту и неприятные ощущения, особенно при приеме большого объема жидкости.

В МКНЦ нами проводилась научно-исследовательская работа по использованию раствора ПЭГ с меньшей молекулярной массой — макрогола 3350 (Эндофальк). Препарат поставляется в порошке для приготовления раствора. Изотонический раствор препарата состоит из макрогола 3350, смеси электролитов хлорида калия и натрия и гидрокарбоната натрия, предотвращающих всасывание жидкости в просвете желудочно-кишечного тракта. Диоксид кремния, также входящий в состав смеси, обладает эффектом пеногасителей и предотвращает развитие метеоризма. Использование ПЭГ с более низкой молекулярной массой позволило уменьшить количество стабилизирующих электролитов, что улучшило органолептические свойства препарата. Под нашим наблюдением находилось 68 больных, которым проводилась подготовка кишечника перед проведением колоноскопии. Все больные были разделены методом слепой рандомизации на две группы, в первую вошло 29 человек, во вторую 39 человек. Обе группы не различались между собой по гендерным и возрастным показателям. С целью определить эффективность использования ПЭГ с молекулярной массой 3350 первая группа больных получала в качестве подготовки к колоноскопии раствор Эндофалька объемом 3 литра, вторая контрольная группа пациентов получала раствор ПЭГ молекулярной массой 4000 объемом 4 литра. За два дня до исследования все больные соблюдали бесшлаковую диету. Прием препарата перед исследованием проводился в два этапа. Первую порцию препарата пациенты принимали накануне исследования вечером (начиная с 18 часов), вторую порцию — утром в день исследования за 4 часа до проведения колоноскопии.

При приеме препарата оценивались органолептические свойства и субъективные ощущения пациентов в виде опроса. Качество очистки кишечника оценивалось во время проведения колоноскопии с использованием международной классификации качества очистки кишечника. Причем исследование для эндоскопистов являлось слепым, так как они не знали, какой больной каким препаратом готовился, и оценивали качество подготовки кишки только на основании объективных критериев по Чикагской шкале подготовки кишечника (Chicago Bowel Preparation Scale) [22]. Согласно этой классификации толстая кишка разделена на три участка — левый, средний и правый. Каждый из сегментов оценивается по двенадцатибалльной системе, к которой добавляется четырехбалльная градация оценки количества жидкости в просвете кишки, уже имеющейся до начала исследования (табл. 1, 2).

Результаты исследования

По результатам проведения колоноскопии врачами эндоскопистами существенной достоверной разницы в качестве подготовки кишечника с использованием Эндофалька или раствора макрогола 4000 мы не отметили.

Так, у 87,4% пациентов, получавших Эндофальк, и 85,8%, получавших макрогол 4000, степень очистки кишечника составила 36 баллов; у 9,4% пациентов первой группы и 7,6% второй оценка соответствовала 32–34 баллам; у 3,2% первой группы пациентов и 5,6% второй группы степень очистки кишечника оценивалась в пределах 28–31 балла. При этом в обеих группах количество остаточной жидкости оценивалось в 0–1 балл.

Разница при приеме различных схем подготовки кишечника нами была отмечена при опросе пациентов, которые оценивали вкусовые качества растворов, качество ночного сна, количе-

Таблица 1

Оценка подготовки сегментов кишки (Чикагская шкала подготовки кишки)	
Оценка в баллах	Описание
0	Неочищенный сегмент кишки с наличием плотного содержимого, которое невозможно удалить. > 15% слизистой оболочки не визуализируется
5	Возможен частичный осмотр слизистой оболочки после отмывания, но до 15% поверхности слизистой оболочки остается неосмотренной
10	Минимальное количество содержимого после отмывания и аспирации, но слизистая каждого отдела кишки хорошо видна
11	Хорошая визуализация слизистой оболочки после отмывания и аспирации
12	Хорошая визуализация слизистой оболочки без отмывания. Допускается аспирация жидкости

Таблица 2

Оценка общего объема жидкости в просвете кишки (Чикагская шкала подготовки кишки)	
Оценка в баллах	Описание
3	Большое количество жидкости > 300 мл
2	Умеренное количество жидкости 151–300 мл
1	Небольшое количество жидкости 51–150 мл
0	Минимальное количество жидкости ≥ 50 мл

Таблица 3

Субъективная оценка пациентами средств для очистки кишки		
Показатель	Макрогол 4000	Эндофальк
Вкус хороший/нет	6/33 (5,6%/84,6%)	29/0 (100%)
Количество дефекаций	7–13	7–9
Качество ночного сна (хороший/плохой)	34/5 (87,1%/12,9%)	27/2 (93,1%/6,9%)

Таблица 4

Субъективные ощущения пациентов при подготовке кишечника		
Субъективное ощущение	Макрогол 4000	Эндофальк
Хорошо	17 (43,6%)	28 (96,5%)
Удовлетворительно	16 (41%)	1 (4,5%)
Плохо	6 (15,4%)	–
Тошнота	14	2
Слабость	12	1
Рвота	1	–
Раздражительность	–	–
Жажда	4	1

Таблица 5

Инструментальные и лабораторные показатели при подготовке кишечника		
Показатель	Макрогол 4000	Эндофальк
Аллергические реакции	–	–
Артериальное давление	5 ↑	–
K ⁺	–	–
Креатинин	–	–
Гиперфосфатемия	–	–

ство дефекаций, появление тошноты, слабости, рвоты, жажды, головокружений, а также при объективном и лабораторном обследовании пациентов обеих групп на изменение артериального давления, изменения основных показателей кислотно-щелочного равновесия.

Как видно из табл. 3, пациентам больше понравился на вкус Эндофальк, обладающий по мнению некоторых пациентов приятным вкусом апельсина и маракуйи, по сравнению с горьковато-соленым привкусом макрогола 4000, который придает ему находящийся в составе раствора сульфат натрия ($p < 0,05$). Количество дефекаций при подготовке обоими препаратами, а также качество ночного сна в обеих группах было приблизительно одинаковым, и достоверной разницы мы не отметили.

При оценке субъективных ощущений большинству пациентов первой группы Эндофальк понравился, и они его оценили как «хорошо» (96,5%), в то время как макрогол 4000 понравился меньше чем половине пациентов второй группы (43,6%) ($p < 0,05$). 41% пациентов этой же группы оценили макрогол 4000 «удовлетворительно» и 15,4% он не понравился вовсе. Тошноту при приеме препаратов испытывали 14 человек из второй группы и 2 из первой, слабость на фоне приема препаратов развилась только у одного пациента при приеме Эндофалька и у 12 человек, принимавших макрогол 4000. Также только у пациентов этой группы отмечалась рвота (1 пациент). Жажда после приема препаратов испытывали 4 пациента второй группы и 1 пациент на фоне приема Эндофалька.

При анализе данных инструментальных и лабораторных исследований мы отметили только незначительное повышение значений артериального давления у 5 пациентов, принимавших макрогол 4000, которое не повлияло на общее состояние больных. Изменений кислотно-щелочного состояния не было ни у одного из пациентов, находившихся под нашим наблюдением.

Результаты проведенного исследования показали практически одинаковую эффективность очистки кишечника при использовании препаратов традиционной схемы на основе макрогола 4000 и нового для России средства на основе макрогола 3350 (Эндофальк). Однако Эндофальк показал лучшие органолептические свойства, а меньший объем жидкости, необходимый при приеме этого препарата, позволил достичь лучших показателей субъективных ощущений пациентов, по сравнению с приемом растворов макрогола 4000. Результаты наших исследований совпали с аналогичными исследованиями, проведенными в других странах [23, 24].

Кроме сравнительного исследования подготовки кишечника по традиционной схеме, проведено небольшое пилотное исследование на ограниченной группе пациентов (12 человек) по подготовке кишечника с помощью низких объемов препарата Эндофалька (2 литра) в сочетании с бисакодилом — раздражающим слабительным препаратом, усиливающим перистальтику кишечника и повышенное слезоотделение. За три дня до исследования больным назначалась бесшлаковая диета. Накануне колоноскопии с утра до 14 часов исключалась твердая пища. Разрешалось принимать только прозрачные жидкости (бульон, чай, сок без мякоти, минеральная вода), в 14 часов назначался бисакодил — 4 драже по 5 мг, и в 18 часов больным предлагалось выпить 1 л раствора Эндофалька. Утром, в день исследования, за 3 часа до колоноскопии, больные выпивали еще один литр раствора Эндофалька. При этом, по желанию, при приеме Эндофалька разрешалось дополнительно принимать прозрачную жидкость. Результаты такой схемы подготовки в нашем исследовании совпали с работами немецких коллег [25]. Хорошего качества подготовки удалось достигнуть более чем у 90% пациентов, что было сопоставимо с результатами подготовки по традиционной схеме с использованием макрогола 4000 или Эндофалька в полном объеме. Однако при сочетании Эндофалька с бисакодилом все пациенты давали положительные субъективные оценки.

*Подготовка к исследованию
становится приятной*

Эндофальк® – препарат нового поколения для подготовки кишечника к исследованиям и оперативным вмешательствам

- Высокое качество подготовки к исследованию
- Обладает приятным сбалансированным вкусом апельсина и маракуйи
- Не содержит сульфата натрия



Эндофальк®

Раствор полиэтиленгликоля без сульфата натрия



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

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

Заключение

Подготовка кишечника к проведению колоноскопии является сложным процессом. Пациенты во время подготовки должны придерживаться ограничительной диеты и принимать специальные слабительные препараты и дополнительное количество жидкости, которые приводят к обильной диарее. Тем самым кишечник очищается от содержимого. Нередко подготовка кишечника к инструментальным исследованиям может сопровождаться появлением тошноты и вздутием живота. В некоторых случаях слабительное средство может иметь неприятный привкус. Процессы подготовки кишечника, как правило, нарушают привычный ритм жизни пациентов. Все эти негативные факторы могут влиять на отказ пациентов от проведения колоноскопии.

Однако, учитывая рост заболеваний кишечника в последнее время, врачам эндоскопистам и гастроэнтерологам необходимо мотивировать пациентов на проведение этого исследования и соответственно на необходимость подготовки кишечника. Мотивация должна строиться на трех основных «китах»: во-первых, необходимо объяснить важность проведения самой колоноскопии и выявления патологии кишечника на раннем этапе, во-вторых, необходимо объяснить пациенту механизм очистки кишечника при использовании различных схем, разъяснить важность соблюдения диеты и правил приема препаратов, и, в-третьих, необходим индивидуальный подход к каждому пациенту для оптимального выбора препарата для него.

Хотя ни один из доступных в клинической практике препаратов не показывает значительного превосходства по эффективности очистки, существуют значительные различия в переносимости их пациентами, что, в конечном счете, и должно встать во главу угла при выборе того или иного способа подготовки кишечника.

При рассмотрении вопросов фармакоэкономики и стоимости различных схем подготовки кишечника следует учитывать, что при неадекватно проведенной подготовке необходимо повторять исследование и тогда стоимость проведения колоноскопии может как минимум удвоиться.

Таким образом, в арсенале современных гастроэнтерологов и эндоскопистов в настоящее время находятся множество высокоэффективных пероральных средств, позволяющих достигать высокого качества подготовки кишечника с сохранением благоприятного отношения к подготовке и проведению самой колоноскопии у пациентов. При этом должно соблюдаться самое главное правило — строго следовать правилам и схемам подготовки при использовании любого препарата, чтобы получить наилучший результат, в противном случае в глазах пациента можно дискредитировать даже самый лучший из существующих препаратов. ■

Литература

1. Hendry P. O., Jenkins J. T., Diamant R. H. The impact of poor bowel preparation on colonoscopy: a prospective single centre study of 10571 colonoscopies // *Colorectal Dis.* 2007; 9: 745–748.
2. Froehlich F., Wietlisbach V., Gonvers J. J. et al. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study // *Gastrointest Endosc.* 2005; 61: 378–384.
3. Spiegel B. M. R., Talley J., Shekelle P. et al. Development and validation of a novel patient educational booklet to enhance colonoscopy preparation // *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 875–883.
4. Hetzel J. T., Huang C. S., Coukos J. A. et al. Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort // *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 2656–2664.
5. Kahi C. J., Hewett D. G., Norton D. L. et al. Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9: 42–46.
6. Brenner H., Chang-Claude J., Seiler C. M. et al. Interval cancers after negative colonoscopy: population-based case-control study // *Gut.* 2012; 61: 1576–1582.
7. Singh H., Nugent A., Demers A. A. et al. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer // *Gastroenterology.* 2010; 139: 1128–1137.
8. Никуфоров П. А., Голубева С. В., Базарова М. А., Гранков С. С. Использование препарата фортранс в подготовке к колонофиброскопии и эндоскопической полипэктомии // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1999. № 5. С. 1–4.
9. Leibold B., Kastrinos F., Glick M. et al. The impact of suboptimal preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy // *Gastrointest Endosc.* 2011; 73: 1207–1214.
10. Connor A., Tolan D., Hughes S. et al. Consensus guideline for the prescription and administration of oral bowel cleansing agents. 2009. <http://www.rcr.ac.uk> (accessed 28 Jun 2012).
11. Connor A., Tolan D., Hughes S. et al. Consensus guidelines for the safe prescription and administration of oral bowel cleansing agents // *Gut.* 2012; 61: 1525–1532.
12. British National Formulary. London: BMJ Publishing Group Ltd, RCPCH Publications Ltd and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, № 63, March 2012.
13. National Patient Safety Agency. Rapid Response Alert. Reducing risk of harm from oral bowel cleansing solutions. <http://www.npsa.nhs.uk/nrls/alerts-and-directives/rapidrr/reducing-risk-of-harm-from-oral-bowelcleansing-solutions> (accessed 25 Jun 2012).
14. Turner D., Benchimol E. I., Dunn H. et al. Pico-Salax versus polyethylene glycol for bowel cleanout before colonoscopy in children: a randomized controlled trial // *Endoscopy.* 2009; 41: 1038–1045.
15. Siddiqui A. A., Yang K., Spechler S. J. et al. Duration of the interval between the completion of bowel preparation and the start of colonoscopy predicts bowel preparation quality // *Gastrointest Endosc.* 2009; 69: 700–706.
16. Cohen L. B. Split dosing of bowel preparations for colonoscopy: an analysis of its efficacy, safety and tolerability // *Gastrointest Endosc.* 2010; 72: 406–412.
17. Unger R. Z., Amstutz S. P., Seo D. H. et al. Willingness to undergo split-dose bowel preparation for colonoscopy and compliance with split-dose instructions // *Dig Dis Sci.* 2010; 55: 2030–2034.
18. Seo E. H., Kim T. O., Park M. J. et al. Optimal preparation-to-colonoscopy interval in split-dose PEG bowel preparation determines satisfactory bowel preparation quality: an observational prospective study // *Gastrointest Endosc.* 2012; 75: 583–590.
19. Van Dongen M. Enhancing bowel preparation for colonoscopy: an integrative review // *Gastroenterol Nursing.* 2012; 35: 36–44.
20. Leibold B., Wang T. C., Neugut A. I. Socioeconomic and other predictors of colonoscopy preparation quality // *Dig Dis Sci.* 2010; 55: 2014–2020.
21. Rosenfeld G., Krygier D., Enns R. A. et al. The impact of patient education on the quality of inpatient bowel preparation for colonoscopy // *Can J Gastroenterology.* 2010; 24: 543–546.
22. Gerard D. P. Validation of a New Bowel Preparation Scale for Measuring Colon Cleansing for Colonoscopy // *The Chicago Bowel Preparation Scale Clinical and Translational Gastroenterology.* 2013, 4, 1–11.
23. Wexner S. D. L., Beck D. E., Baron T. H. et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) // *Gastrointest Endosc.* 2006 Jul; 64 (1): 154.
24. Zakharash Y., Khokhlova V., Radchenko L., Greinwald R., Pröls M., Zakharash M. Single-blind, randomized, monocentric, comparative study of the efficacy and tolerability of two different dosages of polyethylene glycol vs. polyethylene glycol + electrolytes in bowel preparation for colonoscopy // *Endoscopy.* 38 (Suppl II): A231.
25. Preis J. et al. Open observational study to assess efficacy and safety of combined use of Endofalk and bisacodyl tablets for colon cleansing prior to colonoscopy. Falk Symposium 161.

Дисбиоз кишечника и состояние внутрисердечной гемодинамики у больных циррозом печени.

Патогенетические связи

Э. П. Яковенко*,¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Аникина*

А. В. Яковенко*, кандидат медицинских наук

А. В. Ковтун**, кандидат медицинских наук

Н. А. Агафонова*, кандидат медицинских наук

А. Н. Иванов*, кандидат медицинских наук

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

** НМХЦ им. Н. Н. Пирогова, Москва

Резюме. Изучено влияние дисбиоза кишечника на показатели внутрисердечной гемодинамики у пациентов с циррозом печени для уточнения механизмов формирования цирротической кардиомиопатии. Получена достоверная связь изменения показателей внутрисердечной гемодинамики с кишечным дисбиозом при циррозе печени.

Ключевые слова: цирротическая кардиомиопатия, алкогольный цирроз печени, вирусный цирроз печени, толстокишечный дисбактериоз, синдром избыточного бактериального роста, внутрисердечная гемодинамика.

Abstract. The influence of intestinal dysbiosis on the intracardiac hemodynamic parameters in patients with liver cirrhosis (LC) to clarify the mechanisms involved in the development of cirrhotic cardiomyopathy was studied. It was obtained a significant correlation between alterations of intracardiac hemodynamic parameters and detection of intestinal dysbiosis in LC.

Keywords: cirrhotic cardiomyopathy, alcoholic cirrhosis, viral cirrhosis of the liver, colonic dysbiosis syndrome bacterial overgrowth, intracardiac hemodynamics.

В последние годы накоплены доказательства, свидетельствующие о поражении сердечно-сосудистой системы при циррозе печени (ЦП). С 1950-х гг. эти изменения расценивались в рамках гипердинамического типа кровообращения с повышенным ударным объемом и сниженным периферическим сопротивлением [1–4]. В последнее время при исследованиях с использованием эхокардиографии (ЭХО-КГ) были выявлены нарушения систолической и диастолической функции миокарда, а также структурные изменения сердца. В 2005 г. на заседании Всемирного съезда гастроэнтерологов для обозначения данных изменений был предложен термин «цирротическая кардиомиопатия» (ЦК),

основные диагностические критерии которой включают снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в покое менее 55, недостаточное повышение сердечного выброса при физической или фармакологической нагрузке, отношение $E/A < 1,0$ и увеличение времени раннего диастолического наполнения (DT) более 200 мс [5, 6]. Некоторые авторы критериями ЦК кроме вышеизложенных считают увеличенный ударный объем левого желудочка и расширение полостей сердца [7, 8].

В то же время частота развития, факторы риска и механизмы формирования ЦК изучены недостаточно. Выдвигаются теории, связанные с дисфункцией В-рецепторов, с выделением кардиодепрессивных субстанций — цитокинов, оксида азота (NO), эндотоксинов. Особый интерес вызывает гипотеза о выработке кардиодепрессивных субстанций у пациентов с ЦП

с дисбиозом кишечника. Считается, что одним из механизмов, ответственным за синтез цитокинов — фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов 1, 6, и NO, являются избыточный бактериальный рост в тонкой кишке и наличие условно-патогенных бактерий в кишечнике [1, 9, 10].

Цель исследования: для уточнения механизмов формирования ЦК изучить влияние кишечного дисбиоза на показатели внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ЦП.

Основной задачей исследования являлась оценка внутрисердечной гемодинамики у больных ЦП в зависимости от состояния кишечного микробиоценоза.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 53 пациента с ЦП, из них 38 мужчин и 15 женщин в возрасте от 32 до 73 лет (средний воз-

¹ Контактная информация:
eypa_1940@mail.ru

Таблица 1

Показатели ЭХО-КГ больных ЦП в зависимости от этиологии			
Показатели	ЦП, этиология		Контроль, n = 20
	Алкогольная, n = 37	Вирусная, n = 16	
КДР ЛЖ, см	4,76 ³ ± 0,063	4,69 ³ ± 0,099	4,41 ^{1,2} ± 0,125
КДО ЛЖ, мл	112,14 ³ ± 3,19	114,23 ³ ± 3,4	96,7 ^{1,2} ± 7,16
КСР ЛЖ, см	3,0 ³ ± 0,047	2,89 ± 0,085	2,76 ¹ ± 0,089
КСО ЛЖ, мл	38,63 ³ ± 1,14	38,7 ³ ± 1,42	32,1 ^{1,2} ± 2,87
УО ЛЖ, мл	75,4 ³ ± 2,17	76,4 ³ ± 2,98	63,4 ^{1,2} ± 2,99
ФВ ЛЖ, %	65,96 ³ ± 1,15	68,24 ± 2,27	70,4 ¹ ± 1,18
Диастолическая толщина МЖП, мм	1,047 ³ ± 0,024	1,025 ± 0,043	0,93 ¹ ± 0,035
Диастолическая толщина ЗСТ ЛЖ, мм	1,035 ³ ± 0,0197	1,025 ³ ± 0,036	0,82 ^{1,2} ± 0,029
Диастолический размер ПЖ, см	2,96 ³ ± 0,075	3,03 ³ ± 0,092	2,5 ^{1,2} ± 0,11
Диастолический размер ЛП, см	4,04 ³ ± 0,075	3,98 ³ ± 0,128	3,4 ^{1,2} ± 0,13
Диастолический объем ЛП, мл	69,1 ³ ± 3,11	66,9 ³ ± 5,67	45,8 ^{1,2} ± 2,09
Диастолический размер ПП, см	3,91 ³ ± 0,039	3,82 ³ ± 0,049	3,2 ^{1,2} ± 0,1
Диастолический объем ПП, мл	53,63 ³ ± 2,13	50,63 ³ ± 2,13	38 ^{1,2} ± 2,45
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	27,42 ³ ± 1,42	27,6 ³ ± 1,77	15,45 ^{1,2} ± 1,19
Е/А	1,22 ³ ± 0,055	1,23 ³ ± 0,057	1,66 ^{1,2} ± 0,06
DT, мс	194 ³ ± 4,29	186 ± 5,67	182 ¹ ± 4,5

Примечание. Верхний индекс обозначает номера граф, с показателями которых имеются статистически достоверные различия. n — число пациентов.

раст 50,3 года). ЦП алкогольной этиологии был выявлен у 37 (69,8%), вирусной — у 16 (30,2%) больных, из них у 9 (56,25%) ассоциированный с вирусом гепатита В и у 7 (43,75%) — гепатита С. ЦП класса А по шкале Чайльда-Пью имел место у 11, класса В — у 24, класса С — у 18 пациентов. В контрольную группу для проведения ЭХО-КГ входили 20 человек с отсутствием заболеваний печени и сердца в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 29,6 года).

Критерии включения пациентов в исследование: ЦП алкогольной и вирусной этиологии; воздержание от приема алкоголя в течение 6 и более месяцев до включения в исследование; информированное согласие на участие в исследовании. Из исследования исключались больные с наличием ЦП другой этиологии; самостоятельных заболеваний кишечника, заболеваний других органов и систем, которые могут сопровождаться моторно-секреторными нарушениями желудочно-кишечного тракта, опухолевых процессов любой локализации; сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, недостаточности кровообращения, пороков сердца и др.).

Диагноз ЦП устанавливался на основании данных анамнеза, результа-

тов физикального и лабораторно-инструментального и, в ряде случаев, гистологического исследования биоптатов печени. Вирусная этиология ЦП была подтверждена наличием сывороточных маркеров вирусов гепатита В, С. Для выявления портальной гипертензии использовались ультразвуковые и эндоскопические исследования, а также компьютерная томография органов брюшной полости. Степень тяжести (компенсации) ЦП оценивалась по шкале Чайльда-Пью [11].

Для оценки сердечной гемодинамики выполнялась ЭХО-КГ с использованием аппарата Vivid-7, PHILIPS-IE33, SONOS-5500 по общепринятой методике. Стандартная ЭХО-КГ включала одно- и двухмерное сканирование с применением доплерографии в импульсном и непрерывном режимах, а также цветное картирование кровотока. При анализе эхокардиограмм изучались следующие параметры: конечный диастолический размер/объем (КДР/КДО) левого желудочка (ЛЖ); конечный систолический размер/объем (КСР/КСО) ЛЖ; ударный объем (УО) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, диастолическая толщина межпредсердной перегородки (МЖП), диастолическая толщина задней стенки (ЗСТ) ЛЖ, диастолический размер правого желудочка (ПЖ), диастолический размер левого предсердия (ЛП),

диастолический объем ЛП, диастолический размер правого предсердия (ПП)/диастолический объем ПП, систолическое давление в легочной артерии, отношение максимальных скоростей (или интегралов скорости) раннего и позднего наполнения (Е/А), DT — время замедления раннего диастолического наполнения [12, 13].

Избыточный бактериальный рост (ИБР) в тонкой кишке выявляли с помощью лактулозного водородного дыхательного теста с использованием анализатора концентрации ионов водорода в выдыхаемом воздухе EC60 Gastrolyzer (Bedfont Tech. Inst., Великобритания) [14]. Бактериологическое исследование кала проводилось по общепринятой методике, а интерпретация полученных результатов — в соответствии с Российским отраслевым стандартом [15]. При анализе посевов кала особое внимание уделялось выявлению условно-патогенной микрофлоры, что являлось несомненным подтверждением наличия толстокишечного дисбактериоза.

При статистической обработке полученных результатов для анализа количественных признаков использовался критерий Стьюдента, качественных — критерий Пирсона χ^2 .

Результаты собственных исследований

Для изучения влияния этиологического фактора на внутрисердечную гемодинамику нами было произведено сравнение показателей ЭХО-КГ у пациентов с ЦП вирусной и алкогольной этиологии, а также с контрольной группой, что представлено в табл. 1.

При анализе результатов исследования, представленных в табл. 1, оказалось, что у больных ЦП размеры камер сердца (ЛЖ, ПЖ, ЛП, ПП), ударный объем ЛЖ, толщина МЖП и ЗСТ, давление в легочной артерии и время DT оказались существенно больше, тогда как фракция выброса и отношение Е/А — ниже в сравнении с контрольной группой. В то же время достоверных различий в изучаемых показателях у больных с вирусным и алкогольным ЦП выявлено не было, следовательно, данные гемодинамические изменения связаны не с причиной заболевания, а собственно с ЦП. Отсутствие различий в показателях внутрисердечной гемодинамики позволило нам всех пациентов с ЦП, независимо от этиологии, объединить в одну группу.

Анализ показателей ЭХО-КГ в зависимости от степени компенсации ЦП показал, что по мере нарастания тяжести заболевания наблюдалось увеличение камер сердца (ЛЖ, ПЖ, ЛП, ПП) и давления в легочной артерии, а также ударного объема ЛЖ, в то же время ФВ ЛЖ, отношения Е/А, DT, толщина МЖП и задней стенки ЛЖ существенно не изменялись.

Из 53 больных ЦП, включенных в исследование, у 41 (77,4%) был выявлен сочетанный дисбиоз кишечника. Гемодинамические показатели ЭХО-КГ больных ЦП в зависимости от состояния кишечного биоценоза представлены в табл. 2.

Из результатов, представленных в данной таблице, следует, что у больных ЦП с кишечным дисбиозом размеры камер сердца, ударный объем ЛЖ, давление в легочной артерии и время DT оказались существенно выше, а показатели ФВ ЛЖ и отношение Е/А — ниже в сравнении с пациентами с нормальной микрофлорой. Комплекс признаков, свойственный ЦК, выявлялся только у пациентов с наличием кишечного дисбиоза. Значения всех показателей ЭХО-КГ больных ЦП с дисбиозом достоверно отличались от значений контрольной группы.

Обсуждение результатов

Для изучения структурного и функционального состояния сердца больных ЦП была проведена ЭХО-КГ с оценкой систолической и диастолической функции миокарда, которая признана высокоинформативным и достоверным неинвазивным методом исследования внутрисердечной гемодинамики [12]. По результатам ЭХО-КГ у 45 (84,9%) больных ЦП нами были выявлены изменения показателей в различных сочетаниях и только у 4 (7,5%) из них было обнаружено одновременно снижение фракции выброса ЛЖ менее 55, уменьшение Е/А менее 1,0, увеличение DT более 200 мс, что соответствует классическим критериям диагностики ЦК [1–4]. Таким образом, полученные нами результаты позволяют высказать предположение о необходимости уточнения критериев диагностики ЦК, а возможно, и выделения стадий ее развития.

В настоящее время продолжают исследования как по уточнению критериев диагностики ЦК, так и механизмов их развития. В связи с этим нами оценивалась роль этиологических факторов ЦП в формировании ЦК.

Таблица 2
ЭХО-КГ показатели больных ЦП в зависимости от состояния кишечного биоценоза

Показатели	Больные ЦП		Контроль, n = 20
	С дисбиозом кишечника, n = 41	С нормальной микрофлорой, n = 12	
КДР ЛЖ, см	4,82 ^{2, 3} ± 0,059	4,48 ¹ ± 0,073	4,41 ¹ ± 0,13
КДО ЛЖ, мл	116,85 ^{2, 3} ± 2,82	99,6 ¹ ± 4,018	96,7 ¹ ± 7,16
КСР ЛЖ, см	3,028 ^{2, 3} ± 0,044	2,77 ¹ ± 0,08	2,76 ¹ ± 0,089
КСО ЛЖ, мл	40,28 ^{2, 3} ± 0,95	34,1 ¹ ± 2,14	32,1 ¹ ± 2,87
УО ЛЖ, мл	77,97 ^{2, 3} ± 1,98	67,8 ¹ ± 4,02	63,4 ¹ ± 2,99
ФВ ЛЖ, %	66,28 ³ ± 1,07	68 ± 2,41	70,4 ¹ ± 1,18
Диастолическая толщина МЖП, мм	1,068 ^{2, 3} ± 0,022	0,95 ¹ ± 0,054	0,93 ¹ ± 0,035
Диастолическая толщина ЗСТ ЛЖ, мм	1,054 ^{2, 3} ± 0,018	0,96 ^{1, 3} ± 0,027	0,82 ^{1, 2} ± 0,029
Диастолический размер ПЖ, см	3,037 ^{2, 3} ± 0,069	2,8 ^{1, 3} ± 0,098	2,5 ^{1, 2} ± 0,11
Диастолический размер ЛП, см	4,105 ^{2, 3} ± 0,073	3,73 ¹ ± 0,12	3,4 ¹ ± 0,13
Диастолический объем ЛП, мл	74,3 ^{2, 3} ± 2,93	55 ¹ ± 7,05	45,8 ¹ ± 2,09
Диастолический размер ПП, см	3,98 ^{2, 3} ± 0,033	3,59 ^{1, 3} ± 0,018	3,2 ^{1, 2} ± 0,1
Диастолический объем ПП, мл	57,69 ^{2, 3} ± 1,87	40,6 ¹ ± 2,59	38 ¹ ± 2,45
Давление в легочной артерии	28,28 ³ ± 1,21	25 ³ ± 2,41	15,45 ^{1, 2} ± 1,19
Е/А	1,14 ^{2, 3} ± 0,051	1,43 ^{1, 3} ± 0,089	1,66 ^{1, 2} ± 0,06
DT, мс	194 ³ ± 4,1	186 ± 3,6	182 ¹ ± 4,5
Комплекс признаков цирротической кардиомиопатии, n (%)	4 (9,8%)	0	0

Примечание. Верхний индекс обозначает номера граф, с показателями которых имеются статистически достоверные различия. n — число пациентов.

В ходе анализа данных ЭХО-КГ достоверных различий показателей у пациентов с ЦП вирусной и алкогольной этиологии не получено. В то же время известно о прямом повреждающем действии алкоголя на сердце и его участии в формировании алкогольной кардиомиопатии [16]. Полученные нами данные об идентичных нарушениях внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ЦП вирусной и алкогольной этиологии, возможно, связаны с тем, что больные алкогольным ЦП, включенные в исследование, не употребляли алкоголь не менее полугода, а значит, в момент исследования не подвергались его токсическому действию. На основании этого можно считать, что при условии прекращения приема алкоголя в течение 6 месяцев и более этиологические факторы ЦП не играют существенной роли в развитии ЦК, что совпадает с результатами других исследователей [17].

При оценке внутрисердечной гемодинамики в зависимости от степени тяжести ЦП не обнаружено значимых изменений показателей, входящих в критерии ЦК (ФВ ЛЖ, Е/А и DT), что противоречит литературным источникам [18, 19]. В то же время выявлено существенное увеличение морфометрических

показателей у пациентов с декомпенсированным ЦП. Полученные нами данные совпадают с литературными, свидетельствующими о взаимосвязи между тяжестью ЦП и структурными изменениями сердца [18].

Особое внимание при исследовании уделялось проблеме кишечного дисбиоза при ЦП, который был выявлен у 41 (77,4%) больного ЦП. В патогенезе ЦК важное значение придают роли NO и провоспалительных цитокинов, основным источником которых считают нарушение кишечной микрофлоры с транслокацией кишечных бактерий [1, 9, 20]. При изучении внутрисердечной гемодинамики нами выявлено достоверное нарастание ударного объема, увеличение размеров камер сердца и давления в легочной артерии пациентов с ЦП с дисбиозом. Признаки ЦК были обнаружены только у больных ЦП с дисбиозом кишечника.

Заключение

В ходе исследования установлено наличие однотипных нарушений внутрисердечной гемодинамики у пациентов вне зависимости от этиологии ЦП. По мере нарастания тяжести ЦП было выявлено прогрессирование изменений большинства показателей внутри-

сердечной гемодинамики, за исключением показателей, характеризующих систолическую и диастолическую функции ЛЖ. Получена достоверная связь изменения показателей внутрисердечной гемодинамики (увеличения камер сердца, ударного объема ЛЖ, давления в легочной артерии, уменьшения отношения Е/А) с обнаружением кишечного дисбиоза при ЦП. ■

Литература

1. Гарбузенко Д. В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени // Терапевтический архив. 2007. Т. 79, № 2. С. 73–77.
2. Alexander J., Mishra P., Desai N. et al. Cirrhotic cardiomyopathy: Indian scenario // J. Gastroenterol. Hepatol. 2007. № 22. P. 395–399.
3. Alqahtani S., Fouad T., Lee S. Cirrhotic cardiomyopathy // Semin. Liver Dis. 2008. Vol. 28, № 1. P. 59–69.
4. Firlinger F., Buder R., Kapral C. et al. Congestive heart failure with liver failure — Zirrhatische cardiomyopathy // Journal of Gastroenterology and Hepatologic diseases. 2006. Vol. 4, № 4. P. 5–9.
5. Moller S., Henriksen J. H. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease // Heart. 2002. Vol. 87, № 1. P. 9–15.
6. Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy // Hepatol. Int. 2009. № 3. P. 294–304.
7. Baik S. K., Fouad T. R., Lee S. Cirrhotic cardiomyopathy // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2007. № 2. P. 15.
8. Liu H., Song D., Lee S. Cirrhotic cardiomyopathy // Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2002. Vol. 26, № 10. P. 842–847.
9. Bauer T. M., Schwacha H., Steinbrückner B. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxaemia // Am J Gastroenterol. 2002. № 97. P. 2364–2370.
10. Noack F., Zipprich A., Dollinger M. Zirrhatische cardiomyopathy // Hepatitis&more. 2011. № 1. P. 45–47.
11. Pugh R. N., Murray-Lyon I. M., Dawson J. L. et al. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices // BrJ Surg. 1973. Vol. 60, № 8. P. 646–649.
12. Струтынский А. В. Эхокардиограмма. Анализ и интерпретация. Медпресс-информ, 2014. 208 с.
13. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B. et al. Рекомендации по количественной оценке структур и функции камер сердца // Российский кардиологический журнал. 2012. Т. 3, № 95. С. 1–28.
14. Walters B., Vanner S. J. Detection of bacterial overgrowth in IBS using the lactulose H2 breath test: comparison with 14 C-Dxylose and healthy controls // Am J Gastroenterol. 2005. № 100. P. 1566–1570.
15. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 231 от 9 июня 2003 года, утвержден отраслевой стандарт. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника (ОСТ 91500.11.0004–2003).
16. Huonker M., Schumacher Y., Ochs A. et al. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt // Gut. 1999. Vol. 44, № 5. P. 743–748.
17. Ortiz-Olvera N. X., Castellanos-Pallares G., Gómez-Jiménez L. M. et al. Anatomical cardiac alterations in liver cirrhosis: An autopsy study // Annals of Hepatology. 2011. Vol. 10, № 3. P. 321–326.
18. Eldeeb M., Fouda R. M. F. R., Hammady M. M. R., Rashed L. Echocardiographic evaluation of cardiac structural and functional changes in Hepatitis C positive nonAlcoholic liver cirrhosis patients and their plasma NT-ProBNP levels // Life Science Journal. 2012. Vol. 9, № 1. P. 786–792.
19. Salari A., Shafaghi A., Ofoghi M. et al. Diastolic dysfunction and severity of cirrhosis in nonalcoholic cirrhotic patients / International Journal of Hepatology. 2013. № 6.
20. Guarner C., Soriano G.. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2005. Vol. 17, № 1. P. 27–31.



Ежегодный Международный Форум Питание и здоровье

4–6 декабря 2014 года

ГОСТИНИЦА "РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ" (МОСКВА, ПЛОЩАДЬ ЕВРОПЫ, 2)

Health & Nutrition

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ
И ФАРМАЦЕВТИКИ

Соорганизаторы Форума

- Национальное Общество Диетологов (Россия)
- Национальная Ассоциация диетологов и нутрициологов (Россия)
- Национальное научное общество инфекционистов (Россия)
- Общество детских гастроэнтерологов (Россия)
- Федерация педиатров стран СНГ
- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- Глобальная инициатива по консенсусу в педиатрии и детскому здоровью (Consensus in Pediatrics)
- Европейская Ассоциация по изучению ожирения (European Association for Study of Obesity)
- Европейская группа по изучению ожирения у детей (European Childhood Obesity Group)
- Российская группа по изучению ожирения
- Медицинская клиника «Питание и Здоровье» (Россия)
- Медицинское Маркетинговое Агентство (Россия)
- Медицинское агентство «МедФорум» (Россия)

Научная программа

- Здоровое питание — основа качества жизни
- Роль питания в профилактике заболеваний детей и взрослых
- Вопросы лечебного питания и курортологии
- Клиническая диетология — алгоритмы диагностики и диетотерапии
- Пищевые дефициты и современные возможности их коррекции
- Избыточный вес и ожирение — междисциплинарная проблема
- Современная медицинская техника в практической диетологии
- Функциональные продукты и напитки в рационе человека
- Пищевое поведение и пищевая зависимость
- Современные технологии приготовления здоровой пищи

Выставка

Выставка **Health&Nutrition** собирает на своей площадке производителей продукции для качественного питания, здоровья и красоты, широкий круг медицинских специалистов и конечных потребителей. Тематические разделы выставки охватывают полный спектр продуктов, товаров и услуг для активной, здоровой жизни, которые будут представлены зарубежными и российскими компаниями-участниками:

- диагностическая и физиотерапевтическая медицинская техника
- лекарственные средства и биологически активные добавки
- лечебное, специализированное и диетическое питание
- детское питание
- здоровая кухня
- вода и напитки
- фитнес-оборудование

Контактная информация

Участие в научной программе Форума

Сафронова Анна Николаевна
E-mail: congress@nadm.ru

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе Форума

Зейгарник Михаил Владимирович
Телефон/факс: +7 (495) 660-6004
E-mail: mvz@mm-agency.ru

Макарова Татьяна Владимировна
Телефон: +7 (495) 517-7055
Телефон/факс: +7 (495) 660-6004
E-mail: mtv@nadm.ru

Реклама

Дополнительная информация на сайте www.congress-pitanie.ru

Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии: «Меньше слов, больше дела!»

Р. С. Козлов*, ¹, доктор медицинских наук, профессор
 Х. Т. Абдулкеримов**, доктор медицинских наук, профессор
 В. А. Багин***, кандидат медицинских наук
 Л. И. Бахарева****, кандидат медицинских наук
 М. К. Ермакова#, доктор медицинских наук, профессор
 Г. Р. Зарипова##, кандидат медицинских наук
 Г. Г. Кетова##, доктор медицинских наук, профессор
 Н. В. Минаева###, доктор медицинских наук, профессор
 Э. А. Ортенберг&, доктор медицинских наук, профессор
 А. Д. Петрушина&, доктор медицинских наук, профессор
 О. С. Поздеева&&, доктор медицинских наук, профессор
 С. А. Царькова&&&, доктор медицинских наук, профессор
 И. П. Шуляк@
 Т. А. Юшкова@@, доктор медицинских наук, профессор

* ГБОУ ВПО СГМА МЗ РФ, Смоленск

** ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ, Екатеринбург

*** МАУ ГКБ № 40, Екатеринбург

**** ФГБОУ ВПО ЧелГУ МЗ РФ, Челябинск

ГБОУ ВПО ИГМА МЗ РФ, Ижевск

ГБОУ ВПО ЮУГМУ МЗ РФ, Челябинск

ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е. А. Вагнера МЗ РФ, Пермь

& ГБОУ ВПО ТюмГМА МЗ РФ, Тюмень

&& ГБОУ ВПО ИГМА МЗ РФ, Ижевск

&&& ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ, Екатеринбург

@ ГБУЗ СО ОДКБ № 1, Екатеринбург

@@ ГБОУ ВПО ПГФА МЗ РФ, Пермь

Резюме. Обсуждены вопросы распространенности бактериальных инфекций, трудностей диагностики, текущей ситуации с антибиотикорезистентностью и перспектив использования разных классов антибактериальных препаратов при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей на амбулаторном этапе и в стационаре.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, внебольничные инфекции дыхательных путей, бета-лактамы, макролиды, фторхинолоны.

Abstract. Prevalence of bacterial infections, difficulties of diagnosis, current situation of antibiotic resistance and prospects of usage of different classes of antibacterial drugs in the treatment of community-acquired respiratory tract infections in outpatient and inpatient were discussed.

Keywords: antibiotic resistance, community-acquired respiratory tract infections, beta-lactams, macrolides, fluoroquinolones.

Согласно глобальному докладу Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO) «Устойчивость к противомикробным препаратам», опубликованному в апреле 2014 г., устойчивость к антимикробным препаратам создает угрозу для эффективного проведения профилактики и лечения постоянно возрастающего

числа инфекций. В отношении этой возрастающей серьезной угрозы для здоровья людей во всем мире необходимы действия со стороны всех государственных секторов и общества. Эта серьезная опасность уже не представляет собой лишь прогноз на будущее, поскольку она уже существует в каждом регионе мира и может отрицательно сказаться на каждом человеке, независимо от возраста.

При неэффективности стартовой терапии врачи вынуждены использовать альтернативные антибактериальные

¹ Контактная информация: Roman.Kozlov@antibiotic.ru

препараты, которые часто характеризуются более высокой стоимостью и худшим профилем безопасности. По этой причине все более и более актуальным становится рациональное использование имеющихся антибактериальных препаратов с учетом спектра их активности и профиля антибиотикорезистентности основных патогенов. Любые мифы о снижении эффективности и безопасности классических антибактериальных препаратов могут нанести непоправимый вред практическому здравоохранению.

4 октября 2014 года в г. Екатеринбурге под эгидой Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) состоялся Саммит специалистов по антимикробной терапии, прошедший под лозунгом «Меньше слов, больше дела!».

Основной темой заседания стало обсуждение целого ряда вопросов, касающихся распространенности бактериальных инфекций, трудностей микробиологической диагностики, текущей ситуации с антибиотикорезистентностью и перспектив использования разных классов антибактериальных препаратов при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей как на амбулаторном этапе, так и в стационаре.

Также рассматривались вопросы разумного разделения ответственности врача и пациента при назначении антимикробных препаратов. В связи с этим не осталась без внимания и такая важная тема, как нежелательные явления при применении лекарственных средств. Специалисты обменялись мнениями в отношении эффективности и безопасности различных генерических антибактериальных препаратов.

Кроме того, подробно были рассмотрены вопросы эмпирической монотерапии и комбинированной терапии бактериальных инфекций на амбулаторном и госпитальном этапе. В процессе дискуссии обсуждались критерии для выбора и назначения бета-лактамов, макролидов или фторхинолонов при лечении инфекций дыхательных путей. Всеми участниками была подчеркнута важность обучения врачей терапевтов и врачей общей практики основам рационального выбора и назначения антимикробных препаратов.

Открывая саммит, профессор Р.С. Козлов выступил с сообщением на тему антибиотикорезистентности основных респираторных патогенов и безопасности применения антимикробных препаратов.

В докладе было подчеркнуто, что для применения в амбулаторной практике у врачей были и остаются три основных класса антимикробных препаратов — бета-лактамы, макролиды и фторхинолоны. К сожалению, за последнее десятилетие вышеперечисленные группы антибиотиков не пополнились новыми препаратами. Однако большинство широко используемых представителей каждой из указанных групп сохраняют свою активность в отношении большинства патогенов, вызывающих инфекции во внебольничных условиях.

Общеизвестной проблемой является рост устойчивости пневмококков к пенициллину и макролидам. Так, в США от 28% до 35% штаммов пневмококка являются резистентными к макролидам, а наибольшая распространенность штаммов пневмококка, резистентных к макролидам, характерна для Азиатского региона.

В России состояние резистентности основных респираторных патогенов в 1999–2009 гг. было изучено в ходе многоцентровых проспективных исследований ПеГАС (много-

центровое исследование антимикробной резистентности пневмококков, гемофил, группы А стрептококков, моракселл) I, II и III. Частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину, в нашей стране не превышает 11%. Также остается невысокой резистентность *S. pneumoniae* к макролидам: частота выявления штаммов, нечувствительных к кларитромицину и азитромицину, составляет 7,3%, к спирамицину — 6,3%.

По данным проспективных исследований, частота штаммов *S. pyogenes*, нечувствительных к кларитромицину, в России не превышает 0,6%. Что касается *H. influenzae*, то, по российским данным, наиболее высокая частота устойчивости отмечается к ко-тримоксазолу (24,1%). Нечувствительность к амоксициллину составляет не более 1,2%. Не выявлено штаммов, резистентных к цефтриаксону, азитромицину и кларитромицину. *M. catarrhalis* в большинстве случаев продуцирует бета-лактамазы, что диктует необходимость использования защищенных пенициллинов, современных макролидов или респираторных фторхинолонов.

В лечении респираторных инфекций наибольшее значение среди группы макролидов принадлежит «новым макролидам». Типичный представитель этой группы — кларитромицин активен в отношении большинства актуальных возбудителей, вызывающих бактериальный тонзиллофарингит, острый средний отит и риносинусит. В многочисленных сравнительных исследованиях он показал высокую клиническую и бактериологическую эффективность, сопоставимую с амоксициллином/клавуланатом, цефалоспорином и фторхинолоном.

Эффективность кларитромицина при лечении инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и внебольничной пневмонии (ВП) продемонстрирована в большом количестве клинических исследований. Кларитромицин доказал свою эффективность и при лечении госпитализированных пациентов с ВП. Проведенные сравнительные исследования доказали равноценную эффективность комбинированного режима антибактериальной терапии (цефтриаксон + кларитромицин) и монотерапии респираторным фторхинолоном у госпитализированных больных с ВП. При лечении внебольничной пневмонии одним из важнейших моментов является то, что раннее назначение комбинации β-лактама и макролида позволяет уменьшить летальность у пациентов с тяжелой ВП.

В целом широко используемые в амбулаторной практике современные антимикробные препараты при рациональном применении обладают хорошим профилем безопасности (за исключением хлорамфеникола). Макролидные антибиотики являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов и хорошо переносятся пациентами. При применении макролидов не отмечено случаев гемато- и нефротоксичности, развития хондро- и артропатий, токсического влияния на центральную нервную систему, фотосенсибилизации, а ряд нежелательных лекарственных реакций (НЛР), свойственных другим классам антимикробных препаратов, в частности анафилактические реакции, тяжелые токсико-аллергические синдромы и антибиотик-ассоциированная диарея, встречаются крайне редко. НЛР при приеме макролидов в подавляющем большинстве случаев представляют собой изменения функции различных органов и систем, являются обратимыми и купируются после завершения лечения макролидами. Благоприятный профиль безопасности позволяет

КЛАЦИД® CR

кларитромцин

Клацид® CR — быстрое достижение максимальных концентраций в очаге инфекции, вызванной внеклеточными и внутриклеточными возбудителями.^{1,2}

КЛАЦИД® CR

Микстокларитромцин

Регистрационный номер: ПН015763/01

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами: инфекции нижних дыхательных путей (такие, как бронхит, пневмония); инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (такие, как фарингит, синусит); инфекции кожи и мягких тканей (такие, как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к кларитромицину; другим компонентам препарата и к другим макролидам; тяжелая почечная недостаточность — клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин; одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемисол, цизарид, тиклоид, терфенадин; одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин; одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения; пациенты с наличием в анамнезе удлинения интервала QT, желудочковой аритмии или желудочковой тахикардии типа торзаций; пациенты с идиопатичекой (риск удлинения интервала QT); пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью, протекающей одновременно с почечной недостаточностью; одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изохлорометом CYP3A4 (лоаастатин, симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз; одновременный прием кларитромицина с колхицином у пациентов с нарушенной функцией печени или почек; пациенты с хронической желтухой гепатита в анамнезе, развивавшейся при применении кларитромицина; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-лактозы; порфирия; период грудного вскармливания; дети до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** почечная недостаточность средней степени тяжести; печеночная недостаточность легкой и тяжелой степени; наличие в анамнезе (возможно усиление симптомов); одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, танинами как аспартамом, триаолоном, мидазолом для внутривенного применения; одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются изохлорометом CYP3A4, например, хинидином, цисглостатом, ципрофлоксацином, дилоридом, метилпреднизолоном, омега-3, непрямыми антикоагулянтами (например, варфарин), ханитином, рифабутином, сифенаприлом, тартроном, вальпроевой кислотой, эритромицином, ингибиторами изохлорометом CYP3A4, например, рифампином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, зверобой продырявленным; одновременный прием с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются изохлорометом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем); пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипотонией, выраженной брадикардией (менее 50 уд./мин), а также пациентами, одновременно принимающими антиаритмические препараты IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амидонор, соталол); беременность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** безопасность использования кларитромицина во время беременности и лактации не установлена. Применение при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случае отягощенной альтернативной терапии, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Кларитромицин выводится вместе с грудным молоком. При необходимости приема в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** взрослые. Таблетки КЛАЦИД® CR не разжевывать и не разламывать, их необходимо проглатывать целиком. Взрослым и детям старше 12 лет по 1 таблетке 500 мг 1 раз в день во время еды. При тяжелой инфекции дозу увеличивают до 2 таблеток (1000 мг) 1 раз в день во время еды. Общую продолжительность лечения от 5 до 14 дней. Исключение составляют внебольничная пневмония и синусит, которые требуют лечения от 6 до 14 дней. Нарушения функции почек: у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) применение препарата КЛАЦИД® CR противопоказано. У пациентов с нарушением функции почек средней степени (КК от 30 до 60 мл/мин) дозу препарата уменьшают вдвое, максимальная суточная доза составляет 500 мг (1 таблетка). **Побочное действие:** сыпь; головная боль, бессонница; интенсивное потоотделение; диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота; дисгевзия, изжаривание во рту; запоризация; отклонение в печеночной пробе. **Полный перечень побочных эффектов и предупреждений о взаимодействии кларитромицина с другими препаратами и химикатами см. в инструкции по применению.** **Передозировка:** симптоматический прием большой дозы кларитромицина может вызвать симптомы нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Лечение: при передозировке следует удалить необсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическое лечение. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** препараты, являющиеся индукторами изохлоромета CYP3A4 (например, рифампин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Следующие препараты, применяемые одновременно с кларитромицином, могут потребовать коррекции дозы или перехода на альтернативные средства: флуорантин, невалтин, рифампин, рифабутин, рифапентин, эварапин, флуконазол, ритонавир, пероральные гипогликемические средства/инсулин (рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы). Антиаритмические препараты (хинидин и дилоридин): возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «торзаций» при совместном приеме кларитромицина и хинидина или дилоридина. Взаимодействие, обусловленное нарушением со стороны желудочно-кишечного тракта. Лечение: при передозировке следует удалить необсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическое лечение. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** препараты, являющиеся индукторами изохлоромета CYP3A4 (например, рифампин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Следующие препараты, применяемые одновременно с кларитромицином, могут потребовать коррекции дозы или перехода на альтернативные средства: флуорантин, невалтин, рифампин, рифабутин, рифапентин, эварапин, флуконазол, ритонавир, пероральные гипогликемические средства/инсулин (рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы). Антиаритмические препараты (хинидин и дилоридин): возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «торзаций» при совместном приеме кларитромицина и хинидина или дилоридина. Взаимодействие, обусловленное нарушением со стороны желудочно-кишечного тракта. Лечение: при передозировке следует удалить необсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическое лечение. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** препараты, являющиеся индукторами изохлоромета CYP3A4 (например, рифампин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Следующие препараты, применяемые одновременно с кларитромицином, могут потребовать коррекции дозы или перехода на альтернативные средства: флуорантин, невалтин, рифампин, рифабутин, рифапентин, эварапин, флуконазол, ритонавир, пероральные гипогликемические средства/инсулин (рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы). Антиаритмические препараты (хинидин и дилоридин): возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «торзаций» при совместном приеме кларитромицина и хинидина или дилоридина. Взаимодействие, обусловленное нарушением со стороны желудочно-кишечного тракта. Лечение: при передозировке следует удалить необсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическое лечение. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** препараты, являющиеся индукторами изохлоромета CYP3A4 (например, рифампин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Следующие препараты, применяемые одновременно с кларитромицином, могут потребовать коррекции дозы или перехода на альтернативные средства: флуорантин, невалтин, рифампин, рифабутин, рифапентин, эварапин, флуконазол, ритонавир, пероральные гипогликемические средства/инсулин (рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы). Антиаритмические препараты (хинидин и дилоридин): возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «торзаций» при совместном приеме кларитромицина и хинидина или дилоридина. Взаимодействие, обусловленное нарушением со стороны желудочно-кишечного тракта. Лечение: при передозировке следует удалить необсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическое лечение. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** препараты, являющиеся индукторами изохлоромета CYP3A4 (например, рифампин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Следующие препараты, применяемые одновременно с кларитромицином, могут потребовать коррекции дозы или перехода на альтернативные средства: флуорантин, невалтин, рифампин, рифабутин, рифапентин, эварапин, флуконазол, ритонавир, пероральные гипогликемические средства/инсулин (рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы). Антиаритмические препараты (хинидин и дилоридин): возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «торзаций» при совместном приеме кларитромицина и хинидина или дилоридина. Взаимодействие, обусловленное нарушением со стороны желудочно-кишечного тракта. Лечение: при передозировке следует удалить необсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическое лечение. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** препараты, являющиеся индукторами изохлоромета CYP3A4 (например, рифампин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Следующие препараты, применяемые одновременно с кларитромицином, могут потребовать коррекции дозы или перехода на альтернативные средства: флуорантин, невалтин, рифампин, рифабутин, рифапентин, эварапин, флуконазол, ритонавир, пероральные гипогликемические средства/инсулин (рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы). Антиаритмические препараты (хинидин и дилоридин): возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «торзаций» при совместном приеме кларитромицина и хинидина или дилоридина. Взаимодействие, обусловленное нарушением со стороны желудочно-кишечного тракта. Лечение: при передозировке следует удалить необсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическое лечение. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** препараты, являющиеся индукторами изохлоромета CYP3A4 (например, рифампин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Следующие препараты, применяемые одновременно с кларитромицином, могут потребовать коррекции дозы или перехода на альтернативные средства: флуорантин, невалтин, рифампин, рифабутин, рифапентин, эварапин, флуконазол, ритонавир, пероральные гипогликемические средства/инсулин (рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы). Антиаритмические препараты (хинидин и дилоридин): возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «торзаций» при совместном приеме кларитромицина и хинидина или дилоридина. Взаимодействие, обусловленное нарушением со стороны желудочно-кишечного тракта. Лечение: при передозировке следует удалить необсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическое лечение. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** препараты, являющиеся индукторами изохлоромета CYP3A4 (например, рифампин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Следующие препараты, применяемые одновременно с кларитромицином, могут потребовать коррекции дозы или перехода на альтернативные средства: флуорантин, невалтин

России в режиме реального времени. Для этого будет выбран целый ряд локальных микробиологических лабораторий в регионах. Один из главных критериев выбора — регулярный контроль работы лабораторий за счет системы внешней оценки качества. Реализация этого проекта позволит получать перспективные данные об антибиотикорезистентности в очень короткие сроки.

Профессор Козлов также отметил, что в последние годы резко возросла поддержка со стороны органов исполнительной и законодательной власти, а также Министерства здравоохранения Российской Федерации исследований, направленных на сдерживание антибиотикорезистентности. Так, например, Экспертный совет по здравоохранению при Комитете по социальной политике Совета Федерации активно занимается разработкой стратегических направлений по данной проблеме.

Во время обсуждения вопроса разумного разделения ответственности врача и пациента при назначении антимикробных препаратов большинство участников настаивали на патерналистском подходе при назначении антимикробных препаратов. Возможно, когда появятся пациентские группы, направленные на активное обучение основам рационального использования антибиотиков, информированность пациентов об инфекционных заболеваниях и методах их лечения возрастет. В этом случае появятся предпосылки для разумного разделения ответственности врача и пациента при лечении инфекционных заболеваний. Доктора единогласно согласились с тем, что лечащий врач в конечном итоге всегда несет ответственность за назначенное лечение, а одним из способов уменьшения рисков для клинициста является четкое соблюдение актуальной инструкции по медицинскому применению: применение препаратов только по показаниям, соблюдение доз (суточных и курсовых) и длительности лечения.

Участники саммита отметили, что нежелательные явления при применении лекарственных средств — неизбежное явление и должны учитываться при назначении того или иного препарата. В России имеется около 80 региональных центров регистрации НЛР. В последнее время доктора, особенно клинические фармакологи, стали несколько чаще заполнять карты-извещения о развитии нежелательного явления при применении антибиотиков. Одно из самых частых нежелательных явлений — крапивница. При этом частота нежелательных явлений при применении оригинального препарата или генерика может значительно варьировать. В последнее время доктора стали более активно заполнять регистрационные карты с указанием информации о неэффективности некоторых генерических препаратов и сталкивались с необходимостью увеличения дозы таких препаратов. Большинство участников совещания отметили, что при лечении пациентов с тяжелыми жизнеугрожающими инфекциями (например, тяжелая пневмония) предпочтение отдается оригинальным препаратам. Было высказано предложение четко определить группы пациентов, которым нужно назначать только оригинальные качественные препараты, особенно в жизнеугрожающих ситуациях.

При обсуждении перспектив использования различных классов антибактериальных препаратов в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей участники саммита отметили, что в современных условиях при лечении респираторных инфекций как в стационаре, так и в амбулаторных условиях современные макролиды используются наряду с аминопенициллинами. Пациентам с тяжелым

течением ВП в качестве стартовой терапии предпочтение отдается комбинации бета-лактама с современным макролидом. Также была затронута важная тема выбора стартовой антибактериальной терапии респираторных инфекций. Существует мнение, что препаратами выбора при лечении респираторных инфекций должны быть бета-лактамы антибиотиков (например, пенициллины или цефалоспорины), а современные макролиды и фторхинолоны назначаются только при непереносимости бета-лактамов или пациентам с факторами риска/более тяжелым течением заболевания. При этом доктора не всегда уточняют у больного факт предшествующей антибактериальной терапии. А это очень важный момент, ведь согласно современным представлениям, если пациент принимал бета-лактамы антибиотиков в течение предшествующего месяца, в такой ситуации необходимо назначение современного макролида и наоборот. Профессор Р.С. Козлов подчеркнул, что тщательный сбор анамнеза с указанием предшествующей антибактериальной терапии в медицинской документации должен стать правилом хорошего тона для всех докторов, занимающихся лечением инфекций. Неоправданно часто в детской практике назначаются защищенные аминопенициллины, а у взрослых — респираторные фторхинолоны, которые должны назначаться строго по показаниям, определенным категориям больных с факторами риска терапевтической неудачи.

Вероятно, сложившаяся ситуация связана с очень малым количеством часов, выделенных на обучение практикующих врачей основам рациональной антимикробной химиотерапии. Зачастую некоторые врачи только успевают получить небольшое количество знаний и не закрепляют их, навыки не формируются. Для решения этой ситуации участники саммита предложили увеличить количество часов, посвященных изучению антибактериальной терапии, и разработать компьютерную программу, позволяющую закрепить полученные знания и трансформировать их в навыки ведения пациентов с конкретной патологией при решении ситуационных задач. Таким образом, всеми участниками была подчеркнута важность обучения практикующих врачей основам рационального выбора и назначения антимикробных препаратов.

Заключение

Подводя итоги, необходимо отметить, что бета-лактамы, современные макролиды и респираторные фторхинолоны сохраняют свое место в лечении внебольничных бактериальных инфекций. Профиль резистентности основных возбудителей амбулаторных инфекций свидетельствует о возможности использования «новых макролидов» в качестве препаратов выбора при лечении данных инфекций. Более чем 20-летний успешный опыт безопасного применения кларитромицина и доказанная клиническая эффективность позволяют использовать его для терапии различных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, пациентов пожилого возраста и больных с сопутствующей патологией. Нежелательные лекарственные реакции при применении современных антимикробных препаратов при правильном режиме дозирования и пути введения, а также соблюдении пациентом правил приема в подавляющем большинстве случаев представляют собой функциональные изменения со стороны различных органов и систем, являются обратимыми и самостоятельно разрешаются после завершения лечения. ■

Роль остеотропных минералов в профилактике и комплексном лечении перелома берцовой кости: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого эксперимента

О. А. Громова*¹, доктор медицинских наук, профессор

И. Ю. Торшин*, кандидат химических наук

В. И. Демидов**, кандидат медицинских наук

Н. Ю. Жидоморов**, кандидат медицинских наук

Н. Ю. Сотникова***, доктор медицинских наук, профессор

А. Ю. Волков*

* **РСЦ Международного института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва**

** **ГБОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ, Иваново**

*** **ФГБУ ИвНИИ МиД им. В. Н. Городкова МЗ РФ, Иваново**

Резюме. Изучение влияния комбинированного средства, содержащего кальций, витамин D₃ и остеотропные минералы, на регенерацию костной ткани у крыс с переломом малоберцовой кости. В группе крыс, получающей данное средство, регенерация кости идет быстрее и качественнее.

Ключевые слова: костная ткань, травмы кости, регенерация, остеогенные микронутриенты.

Abstract. The study of influence of the preparation containing calcium, D₃ vitamin and osteotropic minerals on regeneration of osseous tissue in rats with fracture of splint-bone. In the group where the rats get this preparation, the bone regeneration goes faster and more efficiently.

Keywords: osseous tissue, bone injuries, regeneration, osteogenous micronutrients.

На сегодняшний день отмечается возрастание частоты поврежденных органов опорно-двигательного аппарата и тканей. Этому способствуют природные и антропогенные катастрофы, бурное развитие всех видов транспорта, что обуславливает высокий травматизм в мирное время. Во время вооруженных конфликтов, террористических актов процент травматизма возрастает в разы. Данные обстоятельства требуют от врачей надежных средств, методов и результатов лечения.

Время протекания репаративного остеогенеза после травмы кости строго детерминировано и зависит от обеспеченности остеогенными микронутриентами — витамин D₃, кальций, цинк, марганец, бор, медь, магний. Оптимальным по времени является первичное костное сращение, однако оно происходит только при благоприятных условиях.

Обеспечение таких условий и есть элемент влияния на скорость остеорепарации.

Магний и поддержка костной ткани

Одной из принципиально важных нутрициальных потребностей кости является обеспеченность костей магнием — элементом, регулирующим минерализацию, равномерный рост, гибкость и прочность костной ткани и увеличивающим репаративный потенциал костей. И наоборот, дефицит магния в организме препятствует успешной терапии и профилактике нарушений структуры кости. Среди различных тканей организма основным депо магния являются именно костная ткань. Помимо того, что кость является депо магния, магний также оказывает существенное влияние на минерализацию и структуру костной ткани — низкие уровни магния связаны с низкой костной массой и остеопорозом [5].

Важность роли магния в поддержании структуры кости связана и с тем, что при хроническом дефиците магния нарушается

самый важный аспект минерального обмена костной ткани — отношение Mg:Ca. При снижении соотношения Mg:Ca в сторону дефицита магния обменные процессы в кости замедлены, быстрее депонируются токсичные металлы (прежде всего, кадмий и свинец). Вследствие накопления токсичных элементов в суставе из-за нарушения пропорции Mg:Ca функция суставов постепенно ухудшается: уменьшается объем движений, происходит деформация суставов конечностей и позвоночника. Эпидемиологические исследования частоты остеопороза в различных странах показали, что более высокое значение отношения Mg:Ca в питании соответствует более низкой встречаемости остеопороза [7].

В эксперименте диета с очень низким содержанием магния (7% от нормального уровня потребления) приводила к значительной гипомagneмией, гипокальциемии, характерным для остеопороза изменениям костной ткани у цыплят. Дефицит магния приводит к разрежению костной ткани,

¹ Контактная информация:
unesco.gromova@gmail.com

вплоть до образования полостей; компенсация дефицита магния — к восстановлению структуры костной ткани [8]. Это может быть связано с участием магния в синтезе коллагена в составе костного матрикса.

Более высокое диетарное потребление магния соответствует повышенной минеральной плотности кости (МПК) у мужчин и женщин. В исследовании когорты из 2038 человек оценка диетарного потребления магния по опроснику коррелировала с МПК после поправок на возраст, калорийность диеты, потребление кальция и витамина D, индекс массы тела, курение, алкоголь, физическую активность, использование тиазидных диуретиков и эстроген-содержащих препаратов ($p = 0,05$, мужчины; $p = 0,005$, женщины) [9].

Материнское питание во время беременности значительно влияет на минеральную плотность костной ткани у детей. Наблюдения за 173 парами мать–ребенок в течение 8 лет после родов показали, что МПК шейки бедра у детей повышалась с повышением диетарной обеспеченности беременной магнием. МПК поясничного отдела позвоночника зависела от обеспеченности беременной магнием. Дети, матери которых были адекватно обеспечены магнием во время беременности, характеризовались значимо большими значениями МПК (шейка бедра — +5,5%, поясничного отдела позвоночника — +12%, всего тела — +7%) [10].

Медь

Медь участвует в модификации определенных лизиновых остатков коллагена и эластина, что имеет важное значение для формирования коллагеновых и эластиновых фибрилл. Одним из факторов, способствующих потере костной массы, являются субклинические дефициты цинка и меди, возникающие вследствие уменьшенного потребления или нарушений всасывания этих микроэлементов в организме. Недостаток меди у человека и у животных связан с нарушениями роста, остеогенеза и хрупкостью костей, что во многом обусловлено недостаточным количеством этих поперечных сшивок [15]. В эксперименте дефицит меди приводил к нарушению структуры коллагена и снижению таких механических свойств кости, как устойчивость к скручиванию и угловой деформации ($p < 0,05$) [16, 17]. Дефицит меди ухудшает формирование сшивок коллагена и приводит к тяжелой патологии костей, легких и сердечно-сосудистой системы [18]. Медь, являясь кофактором фермента лизилоксидазы (ген LOX), имеет важное значение для формирования внутри- и межмолекулярных поперечных связей в коллагене [14]. Это указывает на важность роли меди в синтезе коллагена.

Марганец

Марганец — эссенциальный микроэлемент и кофактор более 200 белков. К клиническим симптомам марганцевого дефицита у беременных относится остеопения; последствия дефицита марганца для плода включают аномалии развития скелета.

В эксперименте эффекты долгосрочного дефицита марганца и меди в диете включают снижение минерализации в сочетании с увеличением резорбции кости [21]. Этот эффект осуществляется за счет падения активности Mn-зависимых ферментов, принимающих участие в синтезе глюкозаминогликанов и других углеводных компонентов протеогликанов. К этим ферментам относятся галактозилксилосил глюкоуронозилтрансферазы (в биосинтезе таких гликозаминогликанов соединительной ткани, как хондроитин сульфат, дерматан сульфат, гепаран сульфат и гепарин), бета-галактозилтрансферазы (участвуют в биохимических модификациях и присоединении глюкозаминогликанов) и N-ацетилгалактозаминилтрансферазы (необходимы для синтеза глюкозаминогликана хондроитин сульфата) [22].

Хронический сочетанный дефицит марганца и меди приводит к снижению активности строящих кость остеобластов, увеличению резорбции костного матрикса и, следовательно, снижению плотности и массы костей. Недостаточность потребления меди и марганца приводит к значительному снижению содержания кальция в костях (180 мг/г, дефицит Mn/Cu и 272 мг/г, контроль). Рентгенограммы плечевых костей указали на присутствие многочисленных очагов повреждения кости как при сочетанном дефиците Mn/Cu, так и при глубоком дефиците марганца [21].

В эксперименте диетарный дефицит марганца в течение 25 дней приводил к снижению содержания марганца в кости до 2% от контрольной группы. При этом 88% животных проявляли выраженные признаки остеопороза, причем значительно снижалось поглощение сульфата для синтеза уроновых гликозаминогликанов соединительной ткани вследствие снижения активности ряда марганец-зависимых гликозилтрансфераз. Восстановление марганца в диете приводило к быстрому возрастанию его содержания в кости и восстановлению нормальной структуры кости [21]. Научные данные указывают на участие марганца на синтез коллагена 1-го и 3-го типа, находящихся в костной ткани и на 90% составляющих структуру костного матрикса. Восполнение дефицита марганца приводит к увеличению МПК.

Бор

Влияет на активность ряда ферментных каскадов, включая метаболизм стероидных гормонов и гомеостаз кальция, магния и витамина D. Бораты могут образовывать сложные эфиры с гидроксильными группами различных соединений, что является одним из возможных механизмов осуществления их биологической активности [32]. Повышенное содержание бора в пище повышает экспрессию борат транспортера (NaBC1) в тощей кишке и понижает — в ткани почек [33].

Хотя детали молекулярных механизмов воздействия бора на физиологические процессы остаются неизвестными, бор оказывает существенное воздействие на процессы роста клеток костной ткани. Так, бор повышает одонтогенную и остеогенную дифференцировку клеток ростка стволовых клеток зубов. Прием пентабората натрия оказывал дозозависимый эффект на активность щелочной фосфатазы и экспрессию генов, связанных с одонтогенезом [34]. Поэтому дефицит бора во время беременности, наряду с дефицитами кальция и других микронутриентов, также будет способствовать нарушениям развития зубов и у беременной, и у ребенка.

Бор дозозависимо влияет на процессы дифференцировки стромальных клеток костного мозга. Концентрации бора в 1, 10 и 100 нг/мл повышали, а уровни более 1000 нг/мл ингибировали дифференцировку клеток ($p < 0,05$). При уровнях бора в 10...100 в питательной среде культуры клеток костного мозга также повышались уровни белков остеогенеза — остеокальцина, коллагена I, белков морфогенеза костей 4, 6 и 7 ($p < 0,05$) [35], а также остеопонтина, сиалопротеина кости (ген BSP), белка Runx2 и других [36]. Таким образом, накопленные данные свидетельствуют об огромном влиянии бора на синтез коллагена и костного матрикса.

Цинк

Необходим для поддержания и дифференцировки остеобластов и синтеза коллагена. Также он регулирует уровень инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1). Дефицит цинка приводит к нарушению синтеза ДНК и метаболизма белка, что ведет к нарушению синтеза органического матрикса [37]. Более 400 ферментов содержат цинк. Среди них ферменты, катализирующие гидролиз пептидов, белков и сложных эфиров, образование альдегидов, полимеризацию дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот. Цинк и медь — принципиально важные кофакторы ферментов, участвующих в синтезе различных молекулярных компонентов матрикса костной ткани [14].

Целью данного исследования было изучение влияния средства Кальцецин Адванс

на регенерацию костной ткани. До начала эксперимента было получено разрешение на проведение исследования Этического комитета ГБОУ ВПО ИвГМА.

Для достижения поставленной цели были выделены следующие задачи:

- формирование контрольных и опытных групп объектов исследования (капюшонные крысы) по принципу однородности;
- проведение операции;
- зондирование крыс Кальцемином Адванс (опытная группа) и водой (контрольная группа);
- отслеживание динамики регенерации;
- оценка уровня коллагена 1 в кости;
- оценка гистологической картины кости;
- обобщение результатов и выводы.

Материалы и методы исследования

- 1) Провели отбор крыс по следующим критериям: здоровые животные (блестящие глаза; кожные покровы чистые, без видимых повреждений), активные, с хорошим аппетитом, возрастом около 1 года, весом от 280 до 350 г.
- 2) Провели взвешивание крыс на электронных весах с поправкой на массу тары, в которой взвешивалось животное. Каждое животное после взвешивания записывалось в таблицу с указанием номера, веса, особенностей окраски.
- 3) Провели маркировку каждой крысы пикриновой кислотой следующим образом:
 - 1 — бедро левой верхней лапы;
 - 2 — левый бок;
 - 4 — бедро левой нижней лапы;
 - 8 — бедро правой верхней лапы;
 - 16 — правый бок;
 - 32 — бедро правой нижней лапы.
 Маркировка осуществлялась путем сложения необходимых чисел.
- 4) Отсаживание экспериментальных крыс отдельно от других по мере вхождения в исследование.
- 5) Операция. Перед операцией проводили контрольное взвешивание крыс. В качестве наркотизирующего средства использовали хлоралгидрат из расчета 350 мг/кг внутривенно. После ввода в наркоз животному в области бедра правой задней конечности удалялся волосяной покров. Далее крыса фиксировалась в станке. На бедре рассекались ткани, обнажалась малоберцовая кость, после чего производился перелом кости. Края раны стягивались непрерывным швом. Каждая крыса помещалась в отдельную клетку. Всем крысам создавались одинаковые условия (доступ к воде, одинаковая пища).
- 6) Зондирование и контроль регенерации. Проводится 5 раз в неделю в течение 30 дней.

Скорость консолидации переломов подопытных животных

Таблица

Группа	Время до полной консолидации перелома малоберцовой кости, дней
Основная группа (Кальцемин Адванс)	7,5
Контроль	12,5

- 7) С первого дня после операции проводились измерения площади перелома в контрольной и опытной группах. Далее крысы зондировались. Контрольная группа 1 получала воду (3 мл), опытная группа 2 — средство Кальцемин Адванс из расчета 0,1 мл на килограмм массы тела.
- 8) На 31-й день животные из обеих групп 1 и 2 забивались, затем у каждого животного иссекали область перелома. Проводили окрашивание костной ткани в месте перелома специальными методиками с последующим приготовлением микросрезов кости в месте перелома для гистологической оценки и изучали уровни коллагена в костной ткани в месте перелома в группе 1 и 2.

Результаты и обсуждение

У крыс контрольной группы наблюдалась полная консолидация перелома берцовой кости на 12–13 день эксперимента (табл.).

Для оценки влияния Кальцемина Адванс на биомеханические свойства кости измерялись такие параметры, как удельная стрела прогиба, предел прочности, модуль упругости, и вычислялась так называемая «работа разрушения» кости. На 30-й день значения удельной стрелы прогиба составили $3,20 \pm 0,12$ НмкМ (Кальцемин Адванс) и $2,86 \pm 0,10$ НмкМ в контрольной группе.

Значения других показателей биомеханической прочности кости также были повышены у животных в опытной группе. Прием препарата повышал предел прочности (опыт — 218 ± 8 ГПа, контроль — 198 ± 6 ГПа, $p < 0,05$), модуль упругости (опыт — $6,12 \pm 0,25$ ГПа, контроль — $5,12 \pm 0,44$, $p < 0,01$), работу разрушения (опыт — 182 ± 12 мДж, контроль — 141 ± 8 мДж, $p < 0,05$). Такие изменения биомеханических параметров в основной группе следует интерпретировать как снижение хрупкости кости на фоне увеличения прочности и эластичности.

Таким образом, внутрижелудочное введение подопытным животным средства Кальцемина Адванс согласно нормам потребления, соответствующим утвержденным для человека (исходя из суточной дозы на кг массы тела), проявляется в нивелировании тенденции к снижению прочностных характеристик, происходящих в контрольной группе, и даже в улучшении показателей. Вероятно, это связано с поступлением

в организм не только кальция и витамина D₃, но и остеотропных минералов, которые играют эссенциальную роль в метаболизме костной ткани. Анализ изменения модуля упругости и удельной стрелы прогиба подтверждает наличие тенденции к оптимизации структуры органического компонента в основной группе, что проявляется в увеличении эластичности костной ткани и пластичности самой кости. Причиной этого является поступление в организм меди, марганца, магния, цинка и бора, которые участвуют в синтезе коллагена, в том числе 1-го и 3-го типа, которые содержатся в костной ткани млекопитающих, включая человека.

Кроме того, в конце эксперимента проводилось гистологическое исследование костной ткани всех подопытных животных. Проводилась окраска коллагена.

Результаты гистологического эксперимента коррелируют со всеми данными эксперимента. Доказано, что применение средства Кальцемина Адванс стимулирует синтез коллагена в костной ткани.

Костная ткань состоит из клеток и межклеточного вещества. Она выполняет опорную, механическую (способность сопротивляться растяжению, сжатию), защитную (для внутренних органов) и депо микро- и макро-нутриентов.

К костной ткани относят также дентин и цемент зуба.

Клетки костной ткани

Костные ткани содержат три вида костных клеток: остеобласты, остециты и остеокласты.

Остеобласты (остеобластоциты) — это молодые клетки, создающие костную ткань. Они образуются из стволовых клеток, затем проходят стадию полустволовых (преостеобластов), которые превращаются в остеобласты, а из них дифференцируются остециты — дефинитивные клетки костной ткани.

Остеобласты имеют размер 15–20 мкм. Форма кубическая, пирамидальная или угловатая. В цитоплазме хорошо развиты гранулярная эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи, митохондрии. Ядро округлой или овальной формы. Остеобласты способны к делению и образованию межклеточного вещества костной ткани, а также обеспечивают механизм его минерализации. В сформировавшейся кости остеобласты встречаются в глубоких слоях надкостницы

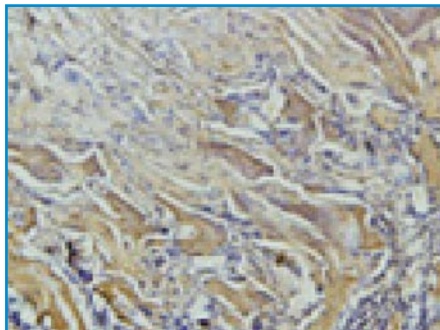


Рис. 1. Структура коллагена кости в области перелома, контрольная группа

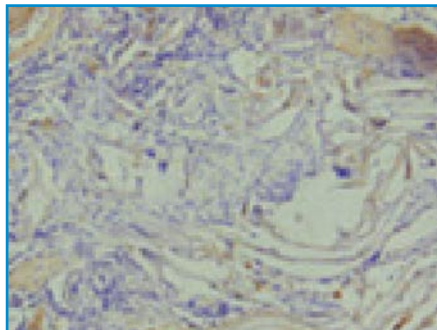


Рис. 2. Структура коллагена кости в области перелома, основная группа

и в местах регенерации костной ткани после травмы.

Остеоциты — это самые многочисленные клетки костной ткани, дефинитивные формы, утратившие способность к делению и образованию межклеточного вещества. Имеют многоотростчатую форму, лежат в костных полостях или лакунах. Они имеют слабобазофильную цитоплазму, крупное овальное ядро. Органоиды развиты слабо, центриолы отсутствуют. Обмен веществ между остеоцитами и кровью осуществляется через тканевую жидкость, которая заполняет каналы костных полостей.

Остеобласты и остеоциты образуют костный дифферон.

Второй дифферон клеток в костной ткани составляют остеокласты. Остеокласты развиваются из стволовой кровяной клетки и относятся к моноцито-макрофагальной системе, т.е. они способны разрушать обызвествленный хрящ и кость. Это крупные клетки (диаметром до 90 мкм), содержащие от 3 до нескольких десятков ядер. Цитоплазма слабо базофильна, иногда оксифильна. Она богата митохондриями и лизосомами. Располагаются остеокласты на поверхности костных перекладин.

Межклеточное вещество

Состоит из основного вещества, пропитанного неорганическими солями, и пучков коллагеновых волокон.

Основное вещество содержит много лимонной и других кислот, которые образуют комплексы с кальцием.

Волокна межклеточного вещества содержат белок коллаген 1-го и 3-го типов. В ретикулофиброзной костной ткани пучки волокон проходят в разных направлениях, в пластинчатой — они имеют строго ориентированное направление.

На двух электронных микрофотографиях клеток костной ткани демонстрируется структура коллагена (рис. 1 и 2).

На рис. 1 видна бедная структура органического матрикса. Фибриллы коллагена тонкие и неветвистые. Межклеточное вещество слабо минерализовано.

На рис. 2 в клетках хорошо развита гранулярная эндоплазматическая сеть. Вокруг клеток расположены коллагеновые фибриллы. Межклеточное вещество минерализовано. Фибриллы коллагена заметно толще, имеют ветвистую структуру.

Данные гистологического исследования еще раз подтверждают теорию об эссенциальной роли остеотропных минералов: меди, магния, марганца, цинка и бора в синтезе коллагена, который является основой костного матрикса.

Выводы

Применение комбинированного средства, содержащего кальций, витамин D₃ и остеотропные минералы: медь, магний, марганец, цинк и бор (Кальцецин Адванс):

- способствует ускорению консолидации переломов в 1,6 раза;
- способствует синтезу коллагена 1-го и 3-го типов в составе костного матрикса;
- повышает прочность и эластичность костной ткани.

Заключение

Следует помнить, что костная ткань только на 70% состоит из кальциевых соединений, а на 22% — из коллагена, и 8% составляет водная фракция. Возможности полного восполнения дефицитов микроэлементов, необходимых для функционирования костной ткани, для синтеза коллагена и, как следствие — костного матрикса, существенно расширяются при использовании специальных микронутриентных препаратов и средств. В настоящей работе показано, что поддержанию здоровья костной системы способствуют такие микроэлементы, как магний, медь, марганец, цинк и бор. Магний, марганец, медь, цинк и бор принято называть остеотропными минералами. Они способствуют синтезу коллагена и, как следствие — синтезу полноценного костного матрикса. Известно, что костный матрикс на 90% состоит из коллагена [79]. Коллаген, в свою очередь, входит не только в состав костной ткани, но и в состав всех соедини-

тельных тканей, включая суставные связки и кожный покров. Двойное действие кальция и минералов в средстве Кальцецин Адванс позволяет значительно улучшить качество костной ткани. ■

Литература

1. Zofkova I., Nemcikova P., Matucha P. Trace elements and bone health // Clin Chem Lab Med. 2013; 51 (8): 1555–61 doi.
2. Zittermann A., Schleithoff S. S., Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification // Curr Opin Lipidol. 2007; 18 (1): 41–46.
3. Schaafsma A., de Vries P. J., Saris W. H. Delay of natural bone loss by higher intakes of specific minerals and vitamins // Crit Rev Food Sci Nutr. 2001; 41 (4): 225–249.
4. Lakkhar N. J., Lee I. H., Kim H. W., Salih V., Wall I. B., Knowles J. C. Bone formation controlled by biologically relevant inorganic ions: role and controlled delivery from phosphate-based glasses // Adv Drug Deliv Rev. 2013; 65 (4): 405–420 doi.
5. De Francisco A. L., Rodriguez M. Magnesium — its role in CKD // Nefrologia. 2013; 33 (3): 389–399 doi.
6. Торшин И. Ю., Громова О. А. Молекулярные механизмы дефицита магния в недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Росс. мед. журнал. 2008, № 2, с. 62–67.
7. Swaminathan R. Nutritional factors in osteoporosis // Int J Clin Pract. 1999; 53 (7): 540.
8. Parlier R., Hioco D., Leblanc R. Metabolism of magnesium and its relation to that of calcium. I. Apropos of a study of magnesium balance in the normal man, in osteopathies and nephropathies // Rev Fr Endocrinol Clin. 1963; 4: 93–135.
9. Ryder K. M., Shorr R. I., Bush A. J., Kritchevsky S. B., Harris T., Stone K., Cauley J., Tyllavsky F. A. Magnesium intake from food and supplements is associated with bone mineral density in healthy older white subjects // J Am Geriatr Soc. 2005; 53: 1875–1880.
10. Jones G., Riley M. D., Dwyer T. Maternal diet during pregnancy is associated with bone mineral density in children: a longitudinal study // Eur J Clin Nutr. 2000; 54 (10): 749–756.
11. Smoliar V. I. Effect of iron-deficient diets on the formation of bone tissue // Vopr Pitan. 1984; (5): 55–59.
12. Diaz-Castro J., Lopez-Frias M. R., Campos M. S., Lopez-Frias M., Alferez M. J., Nestares T., Ojeda M. L., Lopez-Aliaga I. Severe nutritional iron-deficiency anaemia has a negative effect on some bone turnover biomarkers in rats // Eur J Nutr. 2012; 51 (2): 241–247.
13. Jorgensen L., Skjelbakken T., Lochen M. L., Ahmed L., Bjornerem A., Joakimsen R., Jacobsen B. K. Anemia and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso Study // Osteoporos Int. 2010; 21 (10): 1875–1880.

КАЛЬЦЕМИН Больше, чем кальций!



Содержит кальций, витамин D₃ и остеотропные минералы: цинк, марганец, медь, бор и магний^{1,2}.

Краткая инструкция по применению препарата Кальцемин.

Показания к применению: Профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза. Для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков, у женщин в период беременности и грудного вскармливания

Противопоказания к применению препарата КАЛЬЦЕМИН: мочекаменная болезнь; гиперкальциемия; гиперкальциурия; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применение препарата КАЛЬЦЕМИН при беременности и кормлении грудью. Возможно назначение препарата *Кальцемин* при беременности и в период лактации по показаниям. При применении в период грудного вскармливания следует учитывать, что колекальциферол и его метаболиты выделяются с грудным молоком.

Применение при нарушениях функции почек. Противопоказано применение препарата при мочекаменной болезни, гиперкальциурии.

Применение у детей. Препарат назначают детям старше 5 лет. Особые указания. При применении препарата не следует превышать рекомендованные дозы, т.к. повышенное потребление кальция может угнетать всасывание в кишечнике железа, цинка и других необходимых минералов.

Передозировка. Симптомы: запоры, тошнота, рвота; возможно также развитие гиперкальциемии и гиперкальциурии, приводящие к накоплению кальция в мягких тканях и необратимым изменениям в почках и сердечно-сосудистой системе.

Лекарственное взаимодействие. Данные о лекарственном взаимодействии препарата *Кальцемин* не предоставлены.

Условия отпуска из аптек. Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Условия и сроки хранения. Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°C. Срок годности – 3 года. РУ ПН015890/01 от 30.06.09

Кальцемин: РУ МЗ России П №015890/01 16.10.2009

Кальцемин Адванс: РУ МЗ России П №015747/01 26.05.2009

Рекламный материал для медицинских и фармацевтических работников

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцемин

² Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцемин Адванс



150 Years
Science For A Better Life®
150 Лет Науки Для Лучшей Жизни

- 1761–1768 doi.
14. Kaitila I. I., Peltonen L., Kuivaniemi H., Palotie A., Elo J., Kivirikko K. I. A skeletal and connective tissue disorder associated with lysyl oxidase deficiency and abnormal copper metabolism // *Prog Clin Biol Res.* 1982; 104: 307–315.
 15. Smoliar V. I., Binashevskii E. V. Effect of copper deficiency on growth and bone tissue formation // *Vopr Pitan.* 1988; (6): 28–32.
 16. Jonas J., Burns J., Abel E. W., Cresswell M. J., Strain J. J., Paterson C. R. Impaired mechanical strength of bone in experimental copper deficiency // *Ann Nutr Metab.* 1993; 37 (5): 245–252.
 17. Opsahl W., Zeronian H., Ellison M., Lewis D., Rucker R. B., Riggins R. S. Role of copper in collagen cross-linking and its influence on selected mechanical properties of chick bone and tendon // *J Nutr.* 1982; 112 (4): 708–716.
 18. O'Dell B. L. Roles for iron and copper in connective tissue biosynthesis // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1981; 294 (1071): 91–104.
 19. Lowe N. M., Lowe N. M., Fraser W. D., Jackson M. J. Is there a potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis? // *Proc Nutr Soc.* 2002; 61 (2): 181–185.
 20. Gallup W. D., Norris L. C. The essentialness of manganese for the normal development of bone // *Science.* 1938; 87 (2245): 18–19.
 21. Strause L. G., Hegenauer J., Saltman P., Cone R., Resnick D. Effects of long-term dietary manganese and copper deficiency on rat skeleton // *J Nutr.* 1986; 116 (1): 135–141.
 22. Керимкулова Н. В., Торшин И. Ю., Громова О. А., Серов В. Н., Никифорова Н. В. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань // *Гинекология.* 2012. № 6. С. 51–60.
 23. Jugdaohsingh R. Silicon and bone health // *J Nutr Health Aging.* 2007, 11: 99–110.
 24. Jugdaohsingh R., Tucker K. L., Qiao N., Cupples L. A., Kiel D. P., Powell J. J. Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the Framingham Offspring cohort // *J Bone Miner Res.* 2004, 19: 297–307.
 25. Meunier P. J., Roux C., Seeman E. et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis // *N Engl J Med.* 2004. 350: 459–468.
 26. Reginster J. Y., Felsenberg D., Boonen S. et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* 200, 58: 1687–1695.
 27. Naghii M. R., Samman S. The role of boron in nutrition and metabolism // *Prog Food Nutr Sci.* 1993; 17 (4): 331–349.
 28. Ребров В. Г., Громова О. А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: Геотармед, 2008. 958 с.
 29. Newnham R. E. Essentiality of boron for healthy bones and joints // *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Suppl: 83–85.
 30. Devirian T. A., Volpe S. L. The physiological effects of dietary boron // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2003; 43 (2): 219–231.
 31. Penland J. G. The importance of boron nutrition for brain and psychological function // *Biol Trace Elem Res.* 1998; 66 (1–3): 299–317.
 32. Murray F. J. A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans // *Biol Trace Elem Res.* 1998; 66 (1–3): 331–341.
 33. Liao S. F., Monegue J. S., Lindemann M. D., Cromwell G. L., Matthews J. C. Dietary supplementation of boron differentially alters expression of borate transporter (NaBCI) mRNA by jejunum and kidney of growing pigs // *Biol Trace Elem Res.* 2011; 143 (2): 901–912.
 34. Tasli P. N., Dogan A., Demirci S., Sahin F. Boron enhances odontogenic and osteogenic differentiation of human tooth germ stem cells (hTGSCs) in vitro // *Biol Trace Elem Res.* 2013; 153 (1–3): 419–427 doi.
 35. Ying X., Cheng S., Wang W., Lin Z., Chen Q., Zhang W., Kou D., Shen Y., Cheng X., Rompis F. A., Peng L., Zhu Lu C. Effect of boron on osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells // *Biol Trace Elem Res.* 2011; 144 (1–3): 306–315 doi.
 36. Hakki S. S., Bozkurt B. S., Hakki E. E. Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3 T3-E1) // *J Trace Elem Med Biol.* 2010; 24 (4): 243–250 doi.
 37. Никитинская О. А., Торопцова Н. В. Роль макро- и микроэлементов в профилактике первичного остеопороза. ГУ Институт ревматологии РАМН.
 37. Naghii M. R., Torkaman G., Mofid M. Effects of boron and calcium supplementation on mechanical properties of bone in rats // *Biofactors.* 2006; 28 (3–4): 195–201.
 38. Lanoue L., Taubeneck M. W., Muniz J., Hanna L. A., Strong P. L., Murray F. J., Nielsen F. H., Hunt C. D., Keen C. L. Assessing the effects of low boron diets on embryonic and fetal development in rodents using in vitro and in vivo model systems // *Biol Trace Elem Res.* 1998; 66 (1–3): 271–298.
 39. Gorustovich A. A., Steimetz T., Nielsen F. H., Guglielmotti M. B. A histomorphometric study of alveolar bone modelling and remodelling in mice fed a boron-deficient diet // *Arch Oral Biol.* 2008; 53 (7): 677–682 doi.
 40. Gorustovich A. A., Steimetz T., Nielsen F. H., Guglielmotti M. B. Histomorphometric study of alveolar bone healing in rats fed a boron-deficient diet // *Anat Rec (Hoboken).* 2008; 291 (4): 441–447 doi.
 41. Nielsen F. H. Biochemical and physiologic consequences of boron deprivation in humans // *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Suppl: 59–63.
 42. Naghii M. R., Ebrahimpour Y., Darvishi P., Ghanizadeh G., Mofid M., Torkaman G., Asgari A. R., Hedayati M. Effect of consumption of fatty acids, calcium, vitamin D and boron with regular physical activity on bone mechanical properties and corresponding metabolic hormones in rats // *Indian J Exp Biol.* 2012; 50 (3): 223–231.
 43. Hakki S. S., Dundar N., Kayis S. A., Hakki E. E., Hamurcu M., Kerimoglu U., Baspinar N., Basoglu A., Nielsen F. H. Boron enhances strength and alters mineral composition of bone in rabbits fed a high energy diet // *J Trace Elem Med Biol.* 2013; 27 (2): 148–153 doi.
 44. Ghanizadeh G., Babaei M., Naghii M. R., Mofid M., Torkaman G., Hedayati M. The effect of supplementation of calcium, vitamin D, boron, and increased fluoride intake on bone mechanical properties and metabolic hormones in rat // *Toxicol Ind Health.* 2014; 30 (3): 211–217 doi.
 45. Rico H., Crespo E., Hernandez E. R., Seco C., Crespo R. Influence of boron supplementation on vertebral and femoral bone mass in rats on strenuous treadmill exercise. A morphometric, densitometric, and histomorphometric study // *J Clin Densitom.* 2002; 5 (2): 187–192.
 46. Sheng M. H., Taper L. J., Veit H., Qian H., Ritchey S. J., Lau K. H. Dietary boron supplementation enhanced the action of estrogen, but not that of parathyroid hormone, to improve trabecular bone quality in ovariectomized rats // *Biol Trace Elem Res.* 2001; 82 (1–3): 109–123.
 47. Sheng M. H., Taper L. J., Veit H., Thomas E. A., Ritchey S. J., Lau K. H. Dietary boron supplementation enhances the effects of estrogen on bone mineral balance in ovariectomized rats // *Biol Trace Elem Res.* 2001; 81 (1): 29–45.
 48. Wilson J. H., Ruszler L. Effects of boron on growing pullets // *Biol Trace Elem Res.* 1997; 56 (3): 287–294.
 49. Qin X., Klandorf H. Effect of dietary boron supplementation on egg production, shell quality, and calcium metabolism in aged broiler breeder hens // *Poult Sci.* 1991; 70 (10): 2131–2138.
 50. King N., Odom T. W., Sampson H. W., Yersin A. G. The effect of in ovo boron supplementation on bone mineralization of the vitamin D-deficient chicken embryo // *Biol Trace Elem Res.* 1991; 31 (3): 223–233.
 51. Scorei I. D., Scorei R. I. Calcium fructoborate helps control inflammation associated with diminished bone health // *Biol Trace Elem Res.* 2013; 155 (3): 315–321 doi.

За остальным списком литературы
обращайтесь в редакцию.

Место дезоксирибонуклеата натрия в терапии пациентов с генитальной микст-инфекцией

Ю. Н. Перламутров, доктор медицинских наук, профессор

Н. И. Чернова¹, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Исследована клиническая эффективность дезоксирибонуклеата натрия в комплексном лечении пациенток с микст-инфекцией гениталий. Показана эффективность препарата в комплексной терапии женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, особенно сопровождающимися нарушением процесса репарации.

Ключевые слова: женщины, микст-инфекция урогенитального тракта, вульвовагинит, цервицит, лечение, дезоксирибонуклеат натрия.

Abstract. Clinical efficiency of sodium deoxyribonucleate in treatment of women patients with genital mixed infections was studied. Efficiency of the preparation in complex therapy of women suffering from inflammatory diseases of urogenital tract was shown, especially those combined with disorders in reparation process.

Keywords: women, mixed infection of urogenital tract, vulvovaginitis, cervicitis, treatment, sodium deoxyribonucleate

Вульвовагиниты и цервициты могут ассоциироваться с самыми разнообразными возбудителями, включая облигатные патогены, такие как хламидии, гонококки, трихомонады, генитальные микоплазмы (*Mycoplasma genitalium*) и условно-патогенные микроорганизмы, например другие микоплазмы, в частности *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, грибы рода *Candida*, вирусы, а также несвойственные данному локусу бактерии (транзитная флора). Хронический воспалительный процесс в нижних отделах генитального тракта кроме физических и психологических неудобств повышает риск развития восходящей инфекции, патологии беременности и родов. Кроме того, многочисленными исследованиями доказано, что длительное выделение вируса папилломы человека в сочетании с генитальным герпесом, хламидийной, гонококковой, трихомонадной инфекцией, бактериальным вагинозом, повышает риск онкопатологии шейки матки. Острое или хроническое воспаление само по себе может маскировать или, наоборот, имитировать предраковые процессы. Чрезмерный рост микроорганизмов сопрягается с выработкой ими ферментов, совместно с тканевыми протеазами и протеазами аккумулярованных лейкоцитов, вызывающих значительную деструкцию тканей. Воспаление — комплексная сосудисто-мезенхимальная реакция на повреждение ткани, направленная на уничтожение агента, вызвавшего повреждение, и на восстановление поврежденной ткани. Репарация — процесс восстановления целостности ткани, как правило, происходит после уничтожения патогенного фактора. В нормальных условиях клетки постоянно адаптируются к изменениям, происходящим в их микроокружении. Дифференциация резервных клеток в плоский эпителий контролируется многими факторами, такими как половые гормоны, возраст, наличие воспалительного процесса. Физиологическая адаптация представляет собой тот или иной ответ клеток на нормальную стимуляцию. При патологической адаптации могут быть использованы те же механизмы, но они направлены на обеспечение выживания клетки в новом микроокружении и на защиту от повреждения. Важнейшим процессом тканевой адаптации является метapлазия. При хронических заболеваниях женских половых органов выявляются признаки выраженного вторичного тканевого иммунодефицита (падение уровня Т-лимфоцитов, снижение значения иммунорегуляторного индекса, количества IgA-продуцирующих плазматических клеток, секреторного IgA), нарушения репарации, прежде всего процесса пролиферации (регенерации) в форме метapлазии — замещения однослойного призматического или высокого цилиндрического эпителия цервикального канала на многослойный плоский с формированием на влагалищной части шейки матки эктопии шейки матки. Первой в 1910 году Р.Мейер была

предложена воспалительная теория, согласно которой гнойные выделения из цервикального канала мацерируют и слущивают многослойный плоский эпителий эктоцервикса, место которого затем, в ходе патологического заживления, занимает цилиндрический эпителий, что в дальнейшем создает благоприятные условия для развития рака шейки матки.

Современными исследователями доказано, что зона эктопии — это место персистенции микрофлоры и в ней создаются условия для поддержания хронического воспалительного процесса (В. И. Бодяжина; Е. Ф. Кира).

Для постановки диагноза и определения тактики лечения пациенткам с нарушенными влагалищными выделениями следует провести комплексное обследование, включающее измерение вагинального pH, бактериоскопический, бактериологический, молекулярно-биологический методы.

Нормальный pH во влагалище женщины репродуктивного возраста составляет 3,8–4,4. Кислая среда делает эпителиальные клетки подверженными цитолизу и вызывает состояние, которое называется цитолитический вагиноз, что может давать такие симптомы, как жжение и бели. Показатель pH часто увеличивается выше 4,5, что создает предпосылки для метapлазии и требует дообследования. Доказано, что рутинное тестирование pH увеличивает выявление трихомонадной инфекции и бактериального вагиноза.

Микроскопическое исследование мазка из цервикального канала и отделяемого из влагалища является необходимым методом в скрининге и диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых путей (цервицит, вагинит), поскольку позволяет оценить эпителий, степень воспалительного процесса (лейкоцитарную реакцию) и состояние микрофлоры, а также выявить элементы грибов рода *Candida*, трихомонады, внутриклеточные диплококки. Кроме того, определяется количество лактобацилл — грамположительных палочек разной длины и толщины; количество грамвариабельной (смешанной) кокко-бациллярной микрофлоры; наличие ключевых клеток, ПАП-тест и степень чистоты влагалища (норма составляет $6-8 \times 10^4$ КОЕ/мл). Одной из важных характеристик является оценка эпителиальных клеток мочевого тракта, часто недооцениваемая практикующими специалистами. В норме в мазке из влагалища обнаруживается плоский эпителий на разных стадиях развития, в мазке из цервикального канала — цилиндрический. Наличие призматического эпителия, дискариоза, метapлазии может являться косвенным признаком наличия хламидийной, вирусной, трихомонадной инфекций. Увеличение количества эпителиальных клеток свидетельствует об остром или хроническом воспалении органа. Показатель интерпретируется только в совокупности с другими данными, полученными при анализе мазка. Бактериологическое исследование выделений с посевом материала на специальные среды используется для конкретизации состава микрофлоры половых путей. Благодаря этому исследованию определяется наличие и количество представителей нормальной, условно-патогенной и патогенной флоры, чув-

¹ Контактная информация: d.chernova@mail.ru

ствительность микроорганизмов к антибиотикам (антибиотикограмма). Известно, что часть микроорганизмов вообще не поддается культивированию (*Mycoplasma genitalium*), а часть (*N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*), чрезвычайно чувствительна к качеству среды и условиям забора материала. Преимуществом молекулярно-биологического метода является универсальность диагностики любых микроорганизмов. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени (Real time PCR) позволяет объективно исследовать количество патогенной, условно-патогенной и нормальной флоры, степень и характер дисбаланса, а также провести контроль эффективности лечения.

Основная проблема, с которой приходится сталкиваться врачам, — неудачи стандартной терапии пациенток с микст-инфекцией урогенитального тракта. Терапия больных с длительно протекающими вульвовагинитами и цервицитами сопряжена со значительными трудностями в плане достижения клинической эффективности. Поздняя обращаемость, распространение самолечения являются причинами хронизации и осложненного течения заболеваний. Специально разработанных официальных отечественных руководств по лечению микст-инфекции пока нет, но существуют рекомендации по лечению отдельных разновидностей — трихомонадной, хламидийной и микоплазменных инфекций, генитального герпеса и аногенитальных бородавок. Поскольку обеспечение репродуктивного здоровья нации является одной из ключевых задач государства, целесообразно разработать индивидуальные планы лечения, где важно учитывать такие факторы, как вид возбудителя, давность инфицирования, история предшествовавшей терапии, наличие сопутствующей патогенной и условно-патогенной флоры. Этиотропное лечение основывается на применении препаратов различных групп, активных в отношении основных возбудителей.

Современная концепция терапевтического подхода заключается не только в устранении факторов, провоцирующих воспаление, но и в коррекции иммунных нарушений с одновременной активацией репаративных процессов, что позволяет сократить продолжительность основных симптомов заболевания, а также снизить вероятность осложнений. Ведущая современная гипотеза репарации состоит в том, что иммунная система участвует в переключении между процессами регенерации и фиброзного заживления (репарации). Репаративный процесс начинается по мере уменьшения острой фазы воспаления и, в конечном счете, сводится к регенерации, с пролиферацией специализированных клеток, или фиброплазии. Фиброплазия — это замещение дефекта фиброзной тканью. Регенерация — это замена утраченных клеток клетками того же типа, способных выполнять специализированную функцию, характерную для данной ткани. Пролиферация является завершающей фазой развития воспаления, обеспечивающей репаративную регенерацию тканей на месте очага повреждения. Пролиферация соединительнотканых и органоспецифических клеток начинается после «очистки» зоны повреждения от клеточного детрита и инфекционных возбудителей воспаления резидентными макрофагами и нейтрофилами. Макрофаги способны экспрессировать патоген-распознающие рецепторы (Toll-like receptors 9, TLR 9, CD 289).

На сегодняшний день весьма актуально применение лекарственных средств с иммуномодулирующим, противовоспалительным, репаративным, регенерирующим действием.

Исходя из вышеизложенного требования встает задача подбора терапевтического средства, сочетающего в себе свойства иммунокорректора с выраженным репаративным эффектом. В данном аспекте представляет интерес отечественный препарат природного происхождения Деринат®, действующим веществом которого является дезоксирибонуклеат натрия [1]. Препарат стимулирует регенерацию и репаративные процессы, оказывает модулирующее действие на системный и локальный иммунитет, уменьшает выраженность воспалительных процессов. Иммуномодулирующий эффект обусловлен взаимодействием действующего вещества препарата с патоген-распознающими рецепторами (TLR 9) на иммунокомпетентных клетках, что приводит к последующей активации целого ряда иммунных механизмов [2]. Включение этих механизмов в свою очередь приводит к стимулированию процессинга и активации как В-, так

и Т-звена иммунного ответа, к усилению активности NK-клеток и фагоцитов. Параллельно этому включаются механизмы опосредованного TLR-взаимодействия компенсаторной пролиферации клеток-предшественников эпителия и мезенхимальных клеток после повреждения [3, 4].

Стимуляция патоген-распознающих рецепторов (TLR 9) антиген-специфическим лигандом к CD 289, входящим в состав иммуномодулятора Деринат®, ускоряет процесс «очистки» зоны повреждения от детрита и инфекционных агентов. Стимулированные посредством Дерината макрофаги также синтезируют трансформирующий фактор роста β (TGF- β), являющийся наиболее активным медиатором фибро- и ангиогенеза — фундаментальных процессов, обеспечивающих репарацию тканей. Кроме того, TGF- β является противовоспалительным цитокином и ингибирует протеолиз, что также способствует уменьшению воспаления и началу репарации.

Экспрессия TGF- β широко распространена в самых различных тканях, поэтому усиление его синтеза резидентными макрофагами под воздействием препарата Деринат® в различных органах способно усиливать процессы репарации и регенерации практически во всех тканях. Кроме этого, стимулированные макрофаги синтезируют также трансформирующий фактор роста α (TGF- α), фактор роста эпидермиса EGF, что создает предпосылки к переключению процесса заживления не путем фиброплазии, а путем репарации, регенерации и пролиферации поврежденной специализированной ткани [5].

Принимая во внимание весь спектр биологических эффектов препарата Деринат®, представляется перспективным его использование в комплексной терапии урогенитальных инфекций.

Целью настоящего исследования являлось определение клинической эффективности лекарственного препарата Деринат®, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл в комплексном лечении пациенток с микст-инфекцией гениталий.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 120 сексуально активных женщин репродуктивного возраста с вульвовагинитом и цервицитом.

Клиническая оценка субъективных и объективных симптомов проводилась с учетом интенсивности проявлений: боли, зуда, жжения, гиперемии, инфильтрации, наличия трещин, эрозий. Интенсивность признаков оценивалась по 4-балльной шкале:

- 1 — отсутствие признака;
- 2 — слабое проявление признака;
- 3 — сильное проявление признака;
- 4 — очень сильное проявление признака.

Лабораторная диагностика:

- 1) pH-метрия;
- 2) аминотест с 10%-м раствором гидроокиси калия;
- 3) микроскопическое исследование с целью определения эпителия, лейкоцитарной реакции, морфотипа биоты, внутриклеточных грам-отрицательных диплококков (*N. gonorrhoeae*), *T. vaginalis*;
- 4) культуральное исследование с целью выявления роста *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *M. hominis*, условно-патогенной флоры;
- 5) молекулярно-биологический метод с целью детекции ДНК и/или РНК *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma* spp., *G. vaginosis*, *M. hominis*, вирусов простого герпеса (ВПГ) 1 и 2, папилломавируса человека (ПМЧ) (качественной и количественной).

От каждой больной было получено по три образца клинического материала из трех точек урогенитального тракта (уретра, цервикальный канал и влагалище).

Методом случайной выборки пациентки были распределены в две группы по 60 человек. В группе 1 проводилась стандартная антибактериальная терапия согласно Клиническим рекомендациям по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК), 2013 г.: урогенитального трихомониаза — Метронидазол 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней; заболеваний, вызванных *Mycoplasma genitalium*, — Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки перо-

рально в течение 10 дней или джозамицин 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней; хламидийной инфекцией урогенитального тракта — Доксциклин 100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 дней или джозамицин 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней; заболеваний, вызванными *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*, — Доксциклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней или джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки перорально в течение 10 дней; кандидозной инфекции — Флуконазол 150 мг 1 раз в 4 дня; бактериального вагиноза — клиндамицин 150 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней; генитальной герпетической инфекцией — Валацикловир 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. В группе 2 — комплексное лечение: антибактериальные препараты в сочетании с применением лекарственного препарата Деринат®, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл. Способ применения препарата Деринат® заключался во внутримышечном введении раствора по 5 мл (75 мг) 1 раз в сутки через 24 часа в течение 10 дней, 10 инъекций на курс.

Оценка эффективности терапии основывалась на данных динамики субъективных и объективных симптомов и результатов лабораторной диагностики.

На протяжении исследования проводилось 4 визита, включающих 3 осмотра в зеркалах во время лечения, далее через 30 дней с лабораторным контролем.

Результаты

При анализе данных возрастных характеристик женщин, обратившихся за медицинской помощью, было констатировано, что подавляющее большинство пациенток ($n = 81$) находилось в возрасте от 26 до 35 лет (табл. 1).

Наиболее часто встречающимися жалобами на первом визите были зуд, жжение и выделения, боль при половых контактах.

Значительную долю воспалительных заболеваний женских половых органов составляют воспалительные процессы шейки матки — эндо- и экзоцервициты. Под термином «экзоцервицит» понимают воспаление влагалищной части шейки матки, «эндоцервицит» — воспаление слизистой оболочки цервикального канала. Во время осмотра в зеркалах у всех женщин, принявших участие в исследовании, отмечались инфильтрированная и гиперемизованная, эрозированная слизистая оболочка влагалищной порции шейки матки; гиперемия и инфильтрация слизистой цервикального канала, влагалища и вульвы; умеренные или скудные выделения слизисто-гнойного характера из цервикального канала; обильные или умеренные сливкообразные или слизисто-гнойные во влагалище; трещины у входа во влагалище (табл. 2).

Высокие значения pH наблюдались у 86/72% пациенток ($\text{pH } 6,0 \pm 0,5$), повышенные ($\text{pH } 5,5 \pm 0,5$) у 34/29%, нормальных значений ($\text{pH } 3,8-4,2$) не зарегистрировано ни в одном случае.

В результате бактериоскопического исследования материала из цервикального канала и влагалища, эпителий сплошь отмечался во всех случаях, дискариоз у 87/73%, метаплазия у 32/27%, макрофаги у 42/35%. Лейкоцитоз в материале из цервикального канала выявлен в 100% случаев, из влагалища — в 73/61%.

При бактериологическом исследовании отделяемого влагалища пациенток отмечалось снижение количества лактофлоры и повышение *Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *C. albicans*. В отделяемом шейки матки и влагалища обнаружен рост культуры *T. vaginalis* у 49/41%, *M. hominis* 61/51%, *U. urealyticum* 73/61%.

Исследование соскобов из урогенитального тракта при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) показало высокую инфицированность патогенными возбудителями на фоне повышенного количества условно-патогенных. Наиболее часто регистрировались облигатно-анаэробные микроорганизмы *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, а также ДНК ВПЧ 102/85%, *C. trachomatis* 39/33%, *M. genitalium* 34/28%, реже — ДНК вируса герпеса 1-го и 2-го типа 31/26%, ВПЧ 29/24%. В результате комплексного обследования у всех зарегистрирована

Распределение больных по возрасту

Таблица 1

Возраст больных, лет	Количество пациентов ($n = 120$)
От 20 до 25	21
От 26 до 30	45
От 31 до 35	36
От 35 до 40	18

Примечание. n — общее число пациентов.

Интенсивность симптомов у женщин

Таблица 2

Симптом	Количество больных ($n = 120$)			
	Интенсивность			
	1	2	3	4
Выделения	0	8	27	85
Зуд	0	52	44	24
Жжение	0	49	39	32
Боль	0	60	42	18
Инфильтрация	0	58	33	29
Гиперемия	0	22	56	42
Эндоцервицит	0	17	58	45
Экзоцервицит	0	10	55	55
Эрозии влагалища и вульвы	0	64	35	21
Трещины	0	74	29	17

Примечание. n — общее число пациентов.

сочетанная бактериально-кандидозно-вирусная или бактериально-вирусно-протозойная ассоциации. Полученные результаты подтверждают, что правильный диагноз может быть поставлен только на основании комплексного лабораторного исследования.

Современные подходы к терапии микст-инфекций урогенитального тракта заключаются в устранении патогенных факторов и активации репаративных процессов для устранения негативных последствий, прежде всего потенцирования онкопатологии. В то же время правильная коррекция иммунных нарушений позволяет повысить эффективность элиминации патогенных и нормализации уровня условно-патогенных возбудителей.

Динамическое наблюдение на 7-й день лечения позволило установить положительную динамику клинических проявлений у 42/70% больных группы 2, получавших в комплексной терапии Деринат®, раствор 15 мг/мл и у 26/43% женщин из группы 1 — терапию антибиотиками.

У всех пациенток второй группы, на фоне терапии препаратом Деринат®, раствор 15 мг/мл, после трех внутримышечных инъекций отмечено уменьшение гиперемии и отека слизистой эндоцервикса и гиперемии, отека, патологического участка экзоцервикса (оценивалось как снижение интенсивность признаков с 4–3 баллов до 2). При осмотре слизистой влагалища зарегистрировано отсутствие ее гиперемии и инфильтрации, зафиксирована эпителизация эрозий (снижение интенсивности признаков с 4–3 баллов до 1), частичная репарация трещин оценивалась на 2 балла. Выделения из цервикального канала и влагалища были скудными, слизистого и сливкообразного характера соответственно, уменьшение до 2 баллов.

У женщин из группы 1, получавших только антибактериальную терапию, в 34 случаях на 7-й день лечения отмечались выраженные явления эндо- и экзоцервицита, с интенсивностью признаков 4–3 балла, тогда как у 26 пациенток изменения в области шейки матки оценили на 2 балла. Слизистая влагалища и вульвы умеренно гиперемизована и инфильтрирована с единичными эрозиями и трещинами в области нижней спайки (оценивалось как снижение интенсивности признаков до 2 баллов), выделения из цервикального канала и влагалища были умеренные, слизистого и сливкообразного характера у 34 женщин соответственно (оценили снижение с 3–4 баллов до 2). В 26 случаях при осмотре влагалища в зеркалах зарегистрировано отсутствие гиперемии и инфильтрации, эпителизация эрозий (снижение интенсивности признаков с 4–3 баллов до 1), частичная репарация трещин оценива-



Рис. 1. Сравнительная динамика эффективности проводимой терапии с исчезновением симптомов цервицита и вагинита



Рис. 2. Сравнительная динамика регресса субъективных и объективных симптомов в результате проводимой терапии

лась на 3 балла. Выделения из цервикального канала и влагалища были скудными, слизистого и сливкообразного характера соответственно, уменьшение зарегистрировано до 2 баллов.

При втором осмотре через 14 дней от начала лечения положительная динамика зафиксирована у 45/75% женщин, получавших в комплексной терапии препарат Деринат®, раствор 15 мг/мл и у 32/53% пациенток, получавших только антибактериальную терапию. При этом во второй группе после 7-й внутримышечной инъекции препарата Деринат®, раствор 15 мг/мл отмечено отсутствие гиперемии и отека эндоцервикса, значительное уменьшение размеров патологического участка экзоцервикса (оценивалось в 2 балла), в 22/37% случаях шейка матки представлялась совершенной чистой (оценивалось в 1 балл). Отделяемое цервикального канала соответствовало фазе цикла, чаще всего слизистого характера. Слизистая влагалища без патологии у всех 60/100% женщин (оценивалось в 1 балл). У 15/25% человек эндо- и экзоцервикс умеренно гиперемирован и отечен, выделения из цервикального канала кремообразные (оценивалось в 2 балла). В группе антибактериальной терапии у 32/53% пациенток эндоцервикс и экзоцервикс с невыраженными участками гиперемии (оценивалось в 2 балла), в 27/45% случаях регистрировалась умеренно инфильтрированная и гиперемированная слизистая оболочка влагалищной порции шейки матки, цервикального канала, влагалища и вульвы (оценивалось в 3 балла). Умеренные или скудные выделения слизисто-гнойного характера из цервикального канала у 9/15% больных, умеренные сливкообразные во влагалище у 25/42% (оценивалось в 3 балла), трещины у входа во влагалище у 12/20% (оценивалось в 2 балла).

Особенно отчетливо положительная динамика комплексного лечения с применением препарата Деринат®, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл наблюдалась на третьем визите (рис. 1). Отсутствие эндоцервиксита зарегистрировано у 60/100% женщин (оценивалось в 1 балл),

экзоцервиксита у 50/83% (оценивалось в 1 балл). В 11/18% случаях значительно уменьшились размеры патологического участка экзоцервикса (оценивалось в 2 балла). Выделения из цервикального канала слизистого характера, в объеме, соответствующем фазе цикла. Слизистая влагалища нормальной окраски в 60/100% (оценивалось в 1 балл). Трещин, эрозий не отмечали (оценивалось в 1 балл). Выделения во влагалище скудные, сливкообразной консистенции (оценивалось в 1–2 балла). Тогда как в группе антибактериальной терапии при осмотре в зеркалах только у 32/53% женщин слизистые шейки матки, цервикального канала и влагалища характеризовались как нормальные (оценивалось в 1 балл). В 27/45% случаях регистрировалась умеренно инфильтрированная и гиперемированная слизистая оболочка влагалищной порции шейки матки, цервикального канала, влагалища и вульвы (оценивалось в 2 балла). Умеренные выделения слизисто-гнойного характера из цервикального канала отмечены у 5/8% больных, сливкообразные во влагалище у 25/42% женщин (оценивалось в 2 балла), трещины у входа во влагалище в 8/13% случаях (оценивалось в 3 балла).

Репарация слизистой шейки матки через 30 дней после лечения зарегистрирована у 32/53% больных группы 1 и 50/83% пациенток группы 2.

Наблюдения показали, в группе женщин, получавших в комплексной терапии препарат Деринат®, раствор 15 мг/мл, зуд, жжение в области гениталий разрешились через 2 дня, боль во влагалище — на 2–3 день, а в группе монотерапии антибиотками на 3–5 сутки (рис. 2).

Таким образом, применение препарата Деринат®, 15 мг/мл в форме раствора для внутримышечных инъекций способствовало более быстрому сокращению длительности субъективных ощущений во влагалище в среднем в 2,5 раза, что повысило качество жизни пациенток уже в первые дни лечения в сравнении с группой больных, получавших только антибактериальную терапию. При оценке переносимости проводимой терапии развития нежелательных лекарственных реакций и случаев ухудшения состояния не отмечали.

При анализе данных pH-метрии, через 30 дней после проведенной терапии, нормальные значения (pH 3,8–4,2) зарегистрированы у 36/60% пациенток первой группы и 51/85% второй группы. При микроскопическом исследовании нормализация показателей отмечена у 36/60% женщин, получавших стандартную терапию антибиотиками, и у 49/82%, получавших комбинированную терапию с препаратом Деринат®, раствор 15 мг/мл. Проведенная терапия способствовала элиминации *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis* у всех больных, тогда как условно-патогенная флора определялась чаще у женщин группы 1 — 24/40%, тогда как в группе 2 — 11/18% случаев соответственно.

Заключение

Анализ результатов исследования свидетельствует о целесообразности включения в терапию пациентов с микст-инфекцией урогенитального тракта лекарственных средств с противовоспалительным, репаративным, регенерирующим и иммуномодулирующим действием. Высокая клиническая эффективность, безопасность препарата Деринат®, раствор 15 мг/мл, позволяет рекомендовать препарат к широкому применению в комплексной терапии женщин с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, особенно сопровождающимися нарушением процесса репарации. ■

Литература

- Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат — природный иммуномодулятор для детей и взрослых. Изд. 3-е, испр. и доп. М.: Научная книга, 2007; 243 с.: ил.
- Филатов О.Ю., Кашаева О.В., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот // Российский иммунологический журнал. 2013, т. 7 (16), № 4.
- Brown S.L., Riehl T.E., Walker M.R., Geske M.J., Doherty J.M., Stenson W.F., Stappenbeck T.S. // J. Clin. Invest. 2007, 117, 258–269.
- Pevsner-Fischer M., Morad V., Cohen-Stady M., Roussio-Noori L., Zanin-Zhorov A., Cohen S., Cohen I. R., Zipori D. // Blood. 2007. 109, 1422–1432.
- Мейл Д., Бростовф Дж., Пот Д.Б., Ройт А. // Иммунология. 2007.

Деринат – иммуномодулятор, цитопротектор и репарант



**ЭФФЕКТИВЕН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ИНФЕКЦИОННО - ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕНИТАЛИЙ**

- Стимулирует регенерацию и быструю эпителизацию ткани слизистых органов малого таза
- Купирует клинические проявления воспалительной реакции
- Восстанавливает иммунитет
- Устраняет дистрофические и дисрегенераторные процессы



ЗАО ФП «Техномедсервис»

105318, г. Москва, ул. Мирововская, 33
Тел.: (495) 739-50-52
e-mail: info@derinat.ru
www.derinat.ru

Лечение ОРВИ и гриппа у часто болеющих детей

Е. П. Селькова¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. А. Гренкова, кандидат медицинских наук

А. С. Лапицкая, кандидат биологических наук

Н. Н. Гудова

ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, Москва

Резюме. Рассмотрены подходы к лечению часто и длительно болеющих детей с легким и средним течением острых респираторных вирусных инфекций с использованием гомеопатического препарата.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, гомеопатический препарат, лечение, профилактика.

Abstract. Approaches to the treatment of ailing and children with long course of illness, with slight and medium course of acute respiratory viral infections, using homeopathic preparation, were considered.

Keywords: children, acute respiratory viral infections, homeopathic preparation, treatment, prevention.

В течение нескольких последних лет наблюдается неуклонный рост затрат, связанных со здравоохранением, в том числе с массовой заболеваемостью острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Этот рост обусловлен целым рядом причин, из которых одной из наиболее важных является высокая заболеваемость детского населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO) ребенок первого года жизни имеет от 2 до 12 эпизодов, каждый школьник болеет за эпидсезон 4–5 раз; ребенок дошкольного возраста — 6 раз. Около 50% случаев гриппа и ОРВИ приходится на долю детей до 14 лет [1–3].

Распространение гриппа и других ОРВИ заметно превосходит сумму всех других инфекционных заболеваний человека. Как показывают многолетние наблюдения, наибольшую опасность для человека среди группы заболеваний респираторного тракта вирусной этиологии имеет грипп. Эпидемии гриппа, как правило, наносят массивный удар по здоровью и экономике страны в целом и каждого гражданина в отдельности. За короткий срок, иногда всего за 3–4 недели, грипп может вывести из строя до 30% и даже 50% всего детского и взрослого городского населения крупного мегаполиса. Материальный ущерб от гриппа и других респираторных инфекций (РИ) складывается из прямых затрат на лечение заболевания и возникающих осложнений, а также оплату массовых случаев временной нетрудоспособности по уходу за заболевшими детьми. Вторая группа расходов — непрямые, когда возникают экономические потери из-за нарушений производства во всех отраслях экономики, вызванных невыходом на работу части рабочих и служащих из-за болезни или ухода за больными детьми. Ущерб от гриппа в России в среднем составляет примерно 10,2 млрд рублей, что соответствует 74,9–86% от всех инфекционных заболеваний [4, 7].

Самую большую группу риска высокой заболеваемости РИ составляют дети, особенно проживающие в крупных мегаполисах, что обусловлено несколькими причинами. Во-первых, высокой социальной активностью детей, посещающих в день несколько организованных коллективов (детские сады, школы, разнообразные развивающие курсы и спортивные секции), широко использующих для передвижения общественный транспорт. В транспорте и организованных детских коллективах вирус распространяется молниеносно, и связано это с тем, что основной путь передачи вирусов воздушно-капельный. Во-вторых, в детском возрасте

идет период формирования иммунной системы детей и активное воздействие на нее неблагоприятных экологических факторов приводит к более частому возникновению осложнений. По официальным статистическим данным, заболеваемость детей РИ в 1,5–3,0 раза превышает таковую у взрослых. Среди населения Москвы, перенесшего ОРВИ в эпидемический сезон 2011–2012 гг., дети составили 62%. В исследованиях, проведенных рядом авторов, приведены данные, свидетельствующие о том, что частота осложнений гриппа у детей в возрасте от 0 до 4 лет в 1,7 раза выше, чем у детей 5–14 лет [5, 6, 8–11].

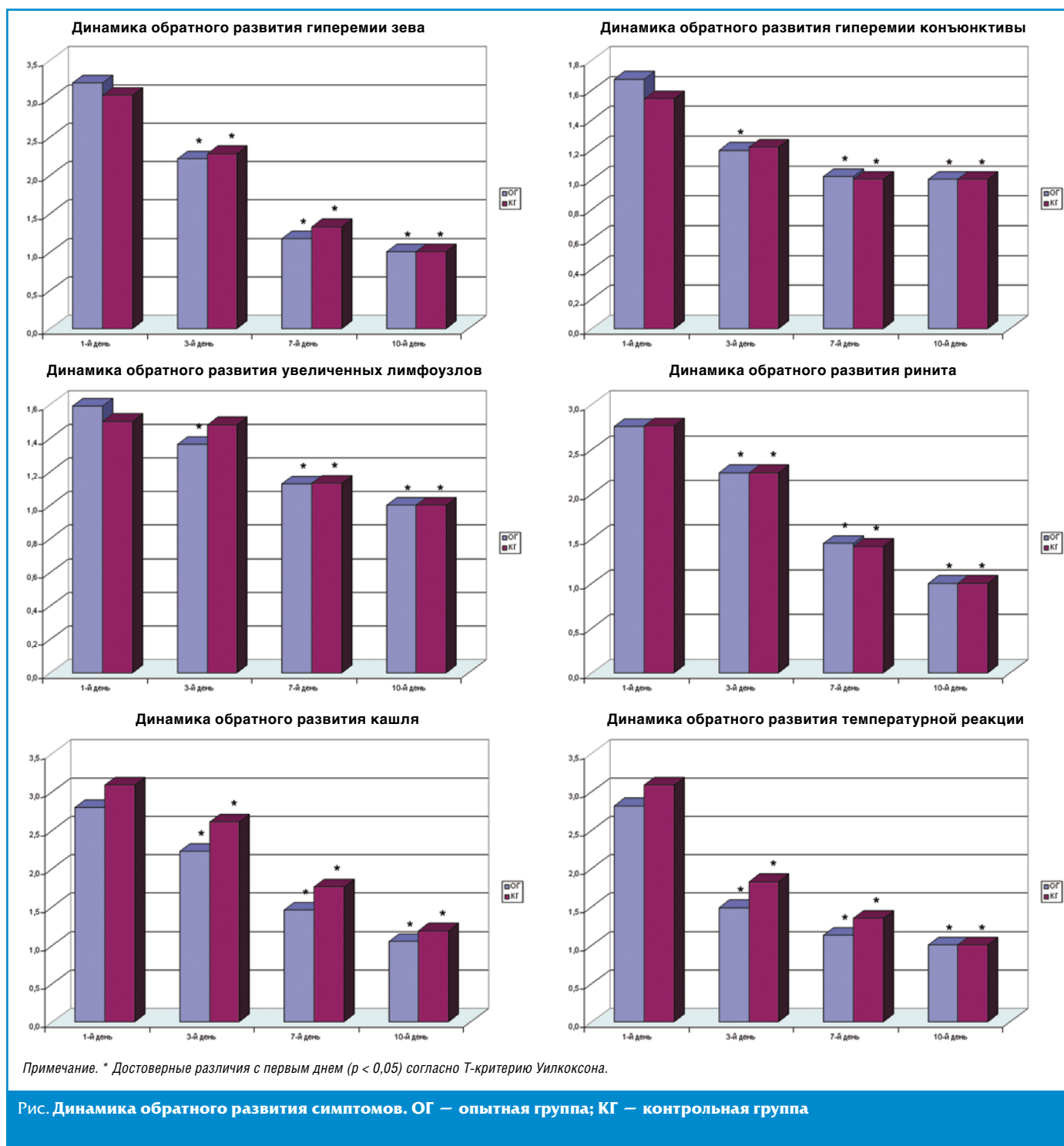
В эпидемический сезон 2013–2014 гг. число летальных случаев уменьшилось: зарегистрировано 138 лабораторно подтвержденных случаев гриппа с летальным исходом (J10 по МКБ-10). У 135 умерших был выделен вирус А (H1N1)pdm09, что свидетельствует об уменьшении вирулентности вируса А (H1N1)pdm09, поскольку в 2009 г. зарегистрировано в 15 раз больше летальных исходов гриппа с лабораторным подтверждением.

Наряду с ежегодной иммунизацией в стратегии борьбы с ОРВИ, и в первую очередь с гриппом, существенная роль отводится применению этиотропных противовирусных препаратов, оказывающих прямое или опосредованное воздействие на вирусы, особенно в группах детей и пожилых граждан, имеющих противопоказания к вакцинации.

В последние годы значительный интерес у специалистов и ученых вызывают препараты натуропатического происхождения, относящиеся к группе средств неспецифической профилактики и терапии гриппа и других ОРВИ, которые включают в комплексную терапию ОРВИ легкой и средней тяжести. Многочисленными наблюдениями установлено, что основным свойством гомеопатических средств из группы натуропатических препаратов является участие в мобилизации внутренних регуляторных механизмов организма для борьбы с болезнью. В ряде исследований показано, что их воздействие на организм происходит не на биохимическом, а на структурно-молекулярном и электромагнитном уровне, индивидуальных для каждого гомеопатического средства [12–15]. Достоинствами гомеопатических средств являются их безопасность и возможность длительного приема на фоне терапии сопутствующих заболеваний, что позволяет использовать его для терапии и профилактики ОРВИ у всех возрастных групп населения.

Одним из средств этой группы, применяющимся в Европе уже более 50 лет для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ, является гомеопатический препарат Оциллококцинум. Российскими и зарубежными учеными и специалистами проводится активная работа по изучению эффективности применения Оциллококцинума и включение его в схемы профилактики и лечения респираторных заболеваний легкой и средней тяжести.

¹ Контактная информация: Selkova.e@mail.ru



В России накоплен опыт успешного применения Оциллококцинума для сезонной и очаговой профилактики, а также лечения гриппа и ОРВИ. Изучена возможность включения его в схемы лечения ЛОР-органов у детей с заболеваниями ОРВИ различной этиологии [12–15].

Вместе с тем с позиций доказательной медицины имеющихся данных по изучению клинко-эпидемиологической эффективности Оциллококцинума в отношении массовых инфекционных заболеваний, к которым относятся грипп и ОРВИ, недостаточно, что послужило основанием для проведения целого ряда исследований в период с 2004–2013 гг.

Целью настоящего исследования «Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности гомеопатического препарата Оциллококцинум и стандартной терапии, применяемой для лечения гриппа и других острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей» явля-

лось изучение эффективности гомеопатического препарата Оциллококцинум в сравнении со стандартной терапией, применяемой в лечении ОРВИ и гриппа у часто болеющих детей в г. Москве. В исследовании также изучалось наличие или отсутствие нежелательных эффектов при применении препарата Оциллококцинум у этой категории детей. В соответствии с критериями включения (амбулаторные больные с симптомами гриппа и РИ, не позже 24 ч от начала заболевания с легким и средним течением инфекции; возраст заболевших от 6 до 14 лет; принадлежность к категории часто и длительно болеющих детей) было отобрано для участия в исследовании 97 амбулаторных пациентов в возрасте от 6 до 12 лет. В соответствии с таблицей случайных чисел (таблица генерировалась при помощи стандартной функции пакета статистических программ Statistica) испытуемые были распределены на две группы. Средний возраст пациентов опытной группы (ОГ) составил

Таблица
Интенсивность катаральных симптомов (в баллах) у пациентов ОГ и КГ в подгруппах (получавших и не получавших АБ)

Симптомы	1-й день		3-й день	
	Без АБ	С АБ	Без АБ	С АБ
ОГ / КГ				
Гиперемия зева	3,16 (0,43)/3,08 (0,49)	3,60 (0,55)/2,89 (0,33)	2,14 (0,35)/2,16 (0,50)*#	2,80 (0,84)/2,78 (0,44)
Гиперемия конъюнктивы	1,64 (0,81)/1,49 (0,69)	2,00 (0,71)/1,78 (0,44)	1,19 (0,51)/1,11 (0,39)*#	1,25 (0,50)/1,67 (0,50)
Увеличение лимфоузлов	1,55 (0,63)/1,38 (0,59)*	2,00 (0,00)/2,00 (0,50)	1,31 (0,52)/1,35 (0,59)*#	1,80 (0,45)/2,00 (0,50)
Насморк	2,70 (0,79)/2,73 (0,61)	3,20 (0,45)/2,89 (0,78)	2,17 (0,73)*#2,89 (0,78) #	3,00 (0,00)/2,78 (0,44)
Кашель	2,67 (0,68)*2,97 (0,69)*	3,80 (0,45)/3,56 (0,53)	2,15 (0,76)*#2,41 (0,69)*#	3,00 (0,00)/3,44 (0,73)
Повышенная температура тела	2,80 (1,07)/3,03 (0,87)	3,00 (0,71)/3,33 (0,50)	1,40 (0,86)#1,62 (1,04)*#	2,20 (1,10)/2,67 (0,50)
Данные аускультации	1,12 (0,40)*1,16 (0,44)*	2,20 (0,84)/1,67 (0,50)	1,08 (0,27)*1,11 (0,31)*	2,20 (1,10)/2,11 (0,60)

Примечание. Указаны средние значения, в скобках — стандартное отклонение; * достоверные различия ($p < 0,05$ согласно тесту Манна-Уитни) между подгруппами детей, которым на втором приеме не назначена и назначена антибиотикотерапия; # достоверные различия с первым днем ($p < 0,05$ согласно Т-критерию Уилкоксона).

10,36, пациентов контрольной группы (КГ) — 9,65. ОГ включала 50 пациентов, получавших для лечения ОРВИ и гриппа препарат Оциллококцидум и антибактериальную терапию, в случае наличия или угрозы возникновения осложнений бактериальной этиологии. КГ составили 47 пациентов, получавших для лечения ОРВИ и гриппа стандартную противовирусную терапию и антибактериальную терапию в случаях, описанных выше.

В соответствии с протоколом исследования в критерии невключения в исследование вошли следующие показатели: тяжелое течение гриппа или ОРВИ; наличие декомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результат исследования. Критерии выбывания из исследования включали индивидуальную непереносимость препаратов, выявленную в ходе исследования; значительное ухудшение состояния в период исследования, требующее госпитализации; несоблюдение режима приема препарата; отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам ОГ в течение 5 дней от начала заболевания включали в лечение препарат Оциллококцидум в гранулах по схеме: по одной дозе утром и вечером за 15 минут до еды или через 1 час после еды. Все пациенты, включенные в КГ, получали стандартную противовирусную терапию в соответствии с рекомендациями Департамента здравоохранения г. Москвы.

Клиническое наблюдение в соответствии с протоколом проводилось в течение 10 дней. За этот период каждый из пациентов сделал по 4 визита к врачу, во время которых проводилась регистрация субъективных жалоб, врачебное обследование, оценка эффективности изучаемого препарата, а также в случае необходимости решался вопрос о назначении дополнительной этиотропной терапии, проведении лабораторных исследований, осуществлялся анализ данных о наличии или отсутствии нежелательных лекарственных реакций от приема препаратов. Для определения этиологического агента респираторного заболевания у пациентов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводилось выделение ДНК (РНК) вирусов (грипп А и В, парагрипп типа 1 и 3, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус)) в назальных смывах.

Эффективность применения Оциллококцидума для лечения гриппа и ОРВИ у часто болеющих детей оценивалась по следующим критериям эффективности, включенным в протокол исследования: исчезновение симптомов ОРВИ через 48 часов от начала терапии и не более 72 часов от появления первых симптомов заболевания; динамика обратного развития катаральных симптомов; сравнение количества пациентов с осложненным течением ОРВИ и гриппа в ОГ и КГ. Кроме того, проводилась балльная оценка показателей температуры, гиперемии зева и конъюнктивы глаз, увеличение лимфатических узлов, насморк, кашель, аускультативные данные.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием методов вариационной статистики (пакет Statistica 6.1 и MS Office Excel 2007). Количественные признаки описывались с помощью среднего значения и стандартного отклонения, качественные — с помощью долей (%). В ходе сравнений проверялась гипотеза об отличии центральных тенденций и долей (%) в основной группе от соответствующих

показателей в контрольной группе. Поскольку распределение всех данных отлично от нормального, сравнения проводились непараметрическими методами. Для межгрупповых сравнений был использован критерий Манна-Уитни, для внутригрупповых — критерий Уилкоксона. Все тесты двусторонние с уровнем достоверности 95%.

Результаты исследования и их обсуждение

Из данных, представленных на рис., следует, что назначенная лицам, участвующим в исследовании из ОГ и КГ, терапия была эффективна, так как начиная со второго визита (через 48 часов от начала заболевания) достоверно ($p < 0,05$ согласно Т-критерию Уилкоксона) отмечена положительная динамика обратного развития всех анализируемых симптомов, кроме реакции со стороны регионарных лимфатических узлов у пациентов контрольной группы. Статистически достоверные различия в интенсивности кашля среди пациентов ОГ и КГ отмечены с первого дня заболевания. У пациентов в контрольной группе, не получавших Оциллококцидум, они достоверно более выражены с первых дней заболевания. К 7-му дню болезни эти различия в интенсивности выраженности этого симптома у пациентов ОГ и КГ уже не имели статистически значимых отличий.

В каждой группе на втором приеме исследователем решался вопрос о необходимости назначения антибактериальной терапии по результатам оценки интенсивности катаральных симптомов. Антибактериальная терапия назначалась детям без положительной динамики обратного развития большинства анализируемых катаральных симптомов после 48 часов от начала заболевания. Анализ полученных данных свидетельствует о необходимости назначения этиотропной противомикробной терапии бактериальной инфекции в большей степени лицам из контрольной группы (19,5%) в сравнении с лицами опытной группы (10%).

Результаты изменений интенсивности катаральных симптомов у пациентов ОГ и КГ, которым были назначены антибактериальные препараты (АБ) и без них, представлены в табл.

Как показали результаты этого исследования, среди лиц из ОГ и КГ не было выявлено случаев полного исчезновения катаральных симптомов через 48 часов от начала терапии. Возможно, полученные результаты обусловлены тем, что все дети, включенные в исследование, относились к группе часто и длительно болеющих (ЧБД). Косвенным подтверждением этому может быть сравнение результатов этого исследования и проведенного нами ранее в эпидсезон 2010–2011 гг. многоцентрового клинического исследования эффективности Оциллококцидума в лечении гриппа и ОРВИ у 480 практически здоровых детей школьного возраста. Через 48 часов от начала терапии симптомы заболевания купировались у 35 (14,6%) детей, получавших Оциллококцидум, и 37 (15,4%) детей, получавших стандартную противовирусную терапию [13].

Средняя продолжительность основных симптомов заболевания (повышенная температура тела, гиперемия конъюнктивы и зева, увеличение лимфоузлов, насморк) была сопоставима у детей, получавших Оциллококцидум и получавших стандартную противовирусную терапию.

Статистически достоверные отличия были выявлены только в продолжительности кашля. В группе детей, принимающих Оциллококцинум, кашель купировался в среднем за 5,37 (1,90) дня, а в группе детей, принимающих лечение противовирусными препаратами, — за 6,4 (1,80) дня. Выздоровление пациентов основной группы наступало на $6,4 \pm 0,6$ дня, а пациентов контрольной группы — на $6,6 \pm 0,8$ дня. Данные показатели не имеют статистически достоверных различий.

С целью установления этиологического возбудителя ОРВИ у каждого из испытуемых опытной и контрольной групп (всего 97 пациентов) были взяты смывы из носа для исследования методом ПЦР. Проведенные исследования показали, что наиболее частыми возбудителями ОРВИ в период исследования являлись РС-вирус (21,65%), вирусы парагриппа (21,65%) и риновирус (19,6%). На долю вирусов гриппа А пришлось 9,3% всех случаев инфекций. Полученные данные коррелируют с результатами мониторинга, проводимого лабораториями Управления Роспотребнадзора по г. Москве за циркуляцией респираторных вирусов. Среди населения в эпидемический сезон 2013–2014 года преобладающее значение в этиологии ОРВИ имели вирусы парагриппа 1–3 типов (14,2%), аденовирусы (3,1%), РС-вирус (2,2%) и риновирусы (3,6%), а также вирусы гриппа А, на долю которых пришлось 7,3% (А (H1N1)pdm09 — 2,2%, А (H3N2) — 5,1% и вирусом гриппа В — 0,7%).

Весь период наблюдения проводилась оценка безопасности препарата Оциллококцинум, которая показала отсутствие побочных и нежелательных явлений и хорошую переносимость препарата Оциллококцинум у всех лиц, включенных в исследование.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют сделать выводы о клинической эффективности препарата Оциллококцинум у часто и длительно болеющих детей с легким и средним течением ОРВИ. ■

Литература

1. Глобальный план ВОЗ по подготовке к борьбе с гриппом. WHO/CDS/CSR/GIP/2012/5.
2. Glezen W.P. Modifying clinical practices to manage influenza in children effectively // *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Aug; 27 (8): 738–743.

3. Memoli M.J., Morens D.M., Taubenberger J.K. Pandemic and seasonal influenza: therapeutic challenges // *Drug Discov Today*. 2008 Jul; 13 (13–14): 590–652.
4. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Актуальные направления совершенствования профилактики инфекционных болезней // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2000; № 2, с. 65–67.
5. Семенов Б.Ф. Концепция отложенной смерти при гриппе и тактика вакцинопрофилактики инфарктов, инсультов и летальных исходов при этой инфекции // *РМЖ*. 2003; 11 (22): 1266–1267.
6. Брико Н.И. Вакцинация — решающая мера профилактики гриппа // *Лечащий Врач*. 2011; 8: 90–93.
7. Шаханина И.Л. Грипп и острые респираторные заболевания — приоритетная социально-экономическая проблема здравоохранения // *Вакцинопрофилактика гриппа*. 1998; 9, 8.
8. Лыткина И.Н. Анализ заболеваемости гриппом и другими респираторными инфекциями по г. Москве и эпидсезон 2009–2010 гг. // *Еженедельный информационный бюллетень Роспотребнадзора*. 2010; 22–26, 10.
9. Loughlin J., Poulos N., Napalkov P., Wegmuller Y., Monto A.S. A study of influenza and influenza-related complications among children in a large US health insurance plan database // *Pharmacoeconomics*. 2003; 21 (4): 273–283.
10. O'Brien M.A., Uyeki T.M., Shay D.K. et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children // *Pediatrics*. 2004; 113 (3): 585–593.
11. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, Serum Cross-Reactive Antibody Response to a Novel Influenza A (H1N1) Virus After Vaccination with Seasonal Influenza Vaccine // *Morb Mortal Weekly Rep*. 2009; 58 (19).
12. Козюкова Т.В., Панкратов И.В., Самсыгина Г.А., Алеев А.С., Дудина Т.А. Возможности семейной профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций // *Ж. Педиатрия им. Сперанского*. 2010, № 6.
13. Селькова Е.П., Лапцкая А.С., Оганесян А.С., Федорова И.М., Лопатина Т.К., Топтыгина А.П., Гренкова Т.А., Гудова Н.В., Лыткина И.Н., Запольских А.М. Изучение клинико-эпидемиологической эффективности гомеопатического препарата при гриппе и ОРВИ // *Инфекционные болезни*. 2012, № 3.
14. Радциг Е.Ю. Комплексные гомеопатические препараты в практике врача-педиатра первичного звена // *Педиатрия*. 2007, № 1, с. 64–67.
15. Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Лыткина И.Н., Лапцкая А.С., Мелкумян А.А. Изучение эффективности препарата Оциллококцинум в профилактике гриппа и ОРВИ у детей // *Ж. Педиатрия им. Сперанского*. 2010, № 6.

ГРИПП? ПРОСТУДА?

Оциллококцинум

ФРАНЦУЗСКОЕ РЕШЕНИЕ

для ПРОФИЛАКТИКИ и ЛЕЧЕНИЯ

ГРИПП легкой и средней степени тяжести, острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)

ОЦИЛЛОКОКЦИНУМ®

30 ДОЗ

BOIRON®

Горячая линия: 8-800-200-03-03

www.boiron.ru

№1 во Франции

Исследования IMS Health — Pharmatrend Database — Март 2013: Ocyllokoktsinum — лучший гомеопатический препарат гриппа во Франции — в детском возрасте

Реклама П N014236101

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Оценка функционального состояния плода	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	02.12–15.12	0,5 мес
Андрологические аспекты репродуктивного здоровья	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи, репродуктологи, андрологи	09.12–22.12	0,5 мес
Медицинская реабилитация	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры	25.11–22.12	1 мес
Болевые синдромы	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	09.12–22.12	0,5 мес
Акушерство и гинекология (с курсом гинекологии детского возраста)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	25.11–22.12	1 мес
Фармакотерапия в гастроэнтерологии	МГМСУ, кафедра клинической пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	24.11–20.12	1 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней ФПДО, Москва	Дерматовенерологи	02.12–29.12	1 мес
Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	03.12–30.12	1 мес
Трудный диагноз в терапевтической практике	РМАПО, кафедра терапии т/ф, Москва	Преподаватели медицинских ВУЗов и учреждений ДПО	01.12–13.12	0,5 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии т/ф, Москва	Неврологи	01.12–27.12	1 мес
Эндокринология	РМАПО, кафедра эндокринологии и диабетологии т/ф, Москва	Эндокринологи	03.12–30.12	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней т/ф, Москва	Инфекционисты	01.12–27.12	1 мес
Интенсивная терапия в педиатрии	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФУВ, Москва	Анестезиологи-реаниматологи, неонатологи, педиатры, хирурги, инфекционисты	24.11–19.12	1 мес
Кардиология с основами ЭКГ (сертификационный цикл)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФУВ, Москва	Кардиологи	01.12–26.12	1 мес
Интенсивная терапия при заболеваниях нервной системы	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии ФУВ, Москва	Неврологи, реаниматологи	01.12–26.12	1 мес
Офтальмология (детство) сертификационный цикл)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра офтальмологии ФУВ, Москва	Врачи всех специальностей	01.12–26.12	1 мес



XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6 – 10 апреля 2015 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

• Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению основных заболеваний человека • Проблемы морали и этики современного медицинского сообщества. Врачебные ошибки • Медицина в XXI веке – превентивная, предсказательная, персонализированная. Формирование здорового образа жизни • Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии в непрерывном профессиональном обучении • Современные подходы и инновационные технологии в профилактике, диагностике и лечении неинфекционных заболеваний. Взгляды врачей разных специальностей • Клинические рекомендации научно-практических медицинских обществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека • Диспансеризация. Внедрение высокотехнологичных диагностических мобильных систем в практику здравоохранения • Редкие болезни. Организация медицинской помощи, лекарственного обеспечения и социальной поддержки пациентов • Рациональное использование современных лекарственных средств в условиях поликлиники. Формулярная система, основанная на принципах доказательной медицины • Совершенствование скорой и неотложной медицинской помощи • Медицина катастроф. Актуальные вопросы • Междисциплинарные аспекты репродуктивного здоровья молодежи • Высокотехнологическая медицинская помощь в педиатрической практике.

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, конкурс студенческих научных работ.

Реклама 16+

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- **Кардиология** (тромбозы и антитромботическая терапия)
- **Кардиология** (артериальная гипертония)
- **Гастроэнтерология**
- **Эндокринология**
- **Гематология** (клиническая гемостазиология)
- **Педиатрия** (кардиология)
- **Педиатрия** (гастроэнтерология раннего возраста)
- **Педиатрия** (догоспитальная помощь)
- **Педиатрия** (антибактериальная терапия)
- **Педиатрия** (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- **Кардиология** • **Внутренние болезни** • **Гастроэнтерология** • **Стоматология**

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**» (XVI выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	СРОКИ ПРИЕМКИ
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	до 26. 12. 14
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	до 15. 12. 14
Конкурсные работы с комплектом сопроводительных документов	до 19. 01. 15
Регистрационные карты (приложение 4)	до 25. 03. 15
Заявки на участие в Выставке (приложение 6)	до 07. 03. 15

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 (конкурсные карты)
kongress-omo@mail.ru (регистрационные карты)
trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)
secretariat@medlife.ru (выставление счетов)

Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru
Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат
Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

Амелотекс®

*И спина не болит,
и суставы в порядке!*

**И боль
уходит
быстро**

КомплигамВ®

*Комплекс витаминов В
с лидокаином.
Больно не будет!*

- Селективный ингибитор ЦОГ-2
- Оказывает быстрое обезболивающее действие
- Обладает хорошей переносимостью
- Хондронейтрален

- Способствует восстановлению поврежденных нервных волокон
- Обладает анальгезирующим действием



КомплигамВ®

Вит. В1 (тиамин) 100 мг
Вит. В6 (пиридоксин) 100 мг
Вит. В12 (цианокобаламин) 1 мг
+ Лидокаин 20 мг



Раствор для внутримышечного введения, 2 мл №10
2 мл №5

Амелотекс®

Мелоксикам

Таблетки 7,5 мг №20
15 мг №10, №20

Раствор для внутримышечного введения, 15 мг/1,5 мл №3
15 мг/1,5 мл №5

Гель 1% туба 50 г



Регистрационное удостоверение №: ЛСР-004199/08

Регистрационное удостоверение №: ЛСР-001758/09

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.